



Медицинский алфавит
Серии научно-практических рецензируемых журналов

12
(228)
2014

Современная ЛАБОРАТОРИЯ

№2

Modern Laboratory

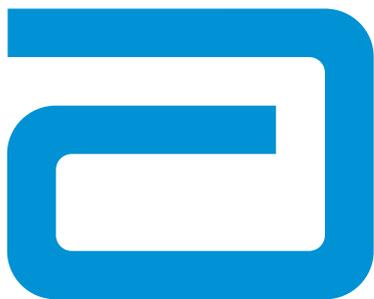
MEDICAL ALPHABET Russian Professional Medical Journal



- Фундаментальные основы лабораторной медицины
- Разработка, производство, технологии
- Лабораторное оборудование
- Реагенты
- Новые методы
- Практика
- Экспресс-диагностика
- Организация лабораторной службы
- Конгрессы и конференции

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru



НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ НА СЛУЖБЕ ВАШЕЙ ЛАБОРАТОРИИ

Автоматические иммунохимические анализаторы ARCHITECT

ARCHITECT i1000_{SR}, ARCHITECT i2000_{SR}, ARCHITECT i4000_{SR}: иммунохемилюминесцентные автоматические анализаторы с производительностью от 100 до 400 тестов в час. Широчайшее меню тестов, включающее полные панели инфекционных и кардиологических маркеров, гормоны и метаболиты, уникальные панели онкомаркеров и иммуносупрессантов, специфические белки.

Автоматические биохимические анализаторы ARCHITECT

ARCHITECT c4000, ARCHITECT c8000, ARCHITECT c16000 с производительностью от 400 до 1800 тестов в час (включая ионоселективные), сочетающие высокое качество, надежность и уникальные технологические решения. Широкое меню тестов, включающее разнообразие специфических белков и возможность лекарственного мониторинга.

Интегрированные системы ARCHITECT

ARCHITECT ci4100, ARCHITECT ci8200, ARCHITECT ci16200: иммунологические и биохимические тесты из одной первичной пробирки. Система управляется одним оператором с одного рабочего места.

Автоматические гематологические анализаторы

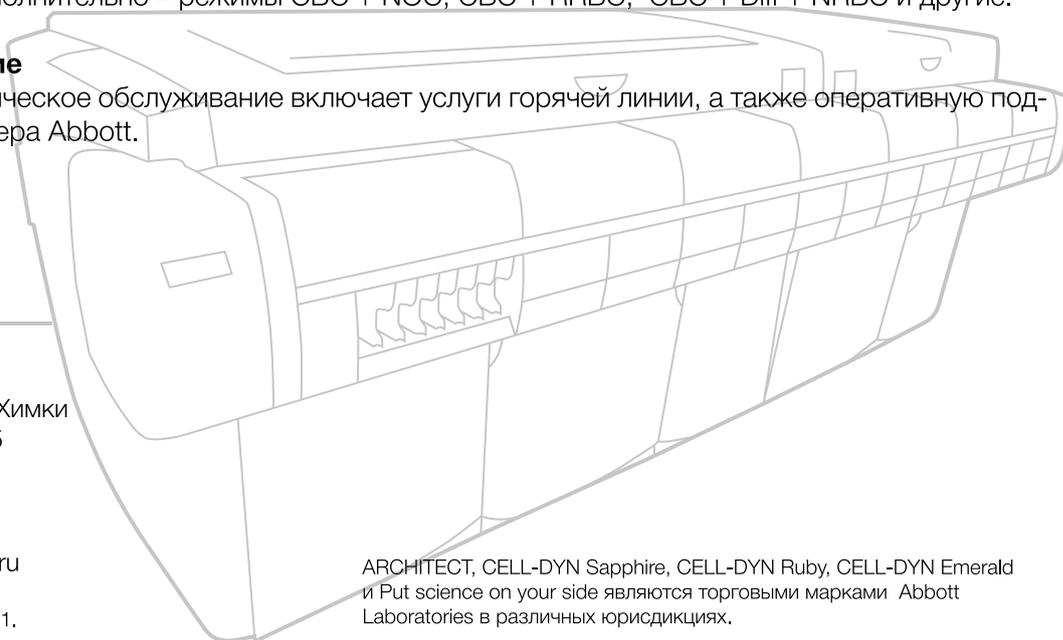
CELL-DYN Sapphire, CELL-DYN Ruby, CELL-DYN Emerald выполняют 5- или 3- part diff анализ лейкоцитов, определяют 50/24/16 параметров, объемы образца - от 9,8 мкл, автоматическое и полуавтоматическое определение ретикулоцитов, возможности проточной цитометрии (с применением моноклональных антител CD61, CD 3-4-8, и др.), дополнительно – режимы CBC + NOC, CBC + RRBC, CBC + Diff + NRBC и другие.

Сервисное обслуживание

Квалифицированное техническое обслуживание включает услуги горячей линии, а также оперативную поддержку сервисного инженера Abbott.

ООО «Эбботт Лэбораториз»
141400, Московская обл., г. Химки
ул. Ленинградская д.39 стр.5
Химки Бизнес Парк
тел: (495) 258-42-70
факс: (495) 258-42-71
<http://www.abbottdiagnostics.ru>

© Abbott Laboratories 2013RU_009/v1.



ARCHITECT, CELL-DYN Sapphire, CELL-DYN Ruby, CELL-DYN Emerald и Put science on your side являются торговыми марками Abbott Laboratories в различных юрисдикциях.

Put science on your side.

 **Abbott**
Diagnostics

Современная лаборатория №2 Медицинский алфавит

Серия журналов для специалистов

№ 12 (228) 2014

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфамед»
Тел.: (495) 616-48-00
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор
издательства **Т. В. Синица**

Почтовый адрес редакции:

129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит»

А. С. Ермолов

Редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

В. Г. Акимкин, д.м.н., проф.
А. Ж. Гильманов, д.м.н., проф.
Е. А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А. С. Ермолов, д.м.н., проф.
А. А. Кулаков, д.м.н., проф.
Р. Г. Оганов, д.м.н., проф.
В. И. Покровский, д.м.н., проф.
С. А. Рабинович, д.м.н., проф.
В. Е. Сеницын, д.м.н., проф.
С. К. Терновой, д.м.н., проф.
Н. В. Шестопалов, д.м.н., проф.
С. Н. Щербо, д.м.н., проф.

Председатель редакционного совета
журнала «Медицинский алфавит»
серии «Современная лаборатория»:
С. Н. Щербо

Руководитель отдела рекламы
и маркетинга: **Ю. В. Попов**
medalfavit@bk.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности **Ирена Сеница**
medalfavit_pr@mail.ru

Редакция оставляет за собой право
сокращения и стилистической правки текста
без дополнительных согласований с авторами.
Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов опубликованных
материалов.

Редакция не несет ответственности
за последствия, связанные с неправильным
использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.

Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002

Уст. тираж 12000. Формат А4.

Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА»
обязательна. За содержание рекламы
ответственность несет рекламодатель.

За достоверность сведений, изложенных
в статьях, ответственность несет автор.

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ»
36228 (комплект)

e-mail: medalfavit@mail.ru

Содержание

- 6 Оптимизация процессов подготовки технических заданий для целей закупок реагентов и расходных материалов для медицинских лабораторий
О. А. Тарасенко, Ю. Ф. Шубина
- 10 Централизация бактериологических лабораторий: от мечты к реальности
И. А. Нижегородцева, Л. Р. Захарова
- 14 Особенности эритроцитарных антигенов у онкологических больных
Э. А. Имельбаева, А. Ж. Гильманов, В. Т. Степанова
- 20 Фибринолитическая активность крови на разных сроках физиологически протекающей беременности
А. П. Момот, И. А. Тараненко, Л. П. Цыпкина, Н. И. Фадеева, Г. В. Сердюк, И. Ю. Кудинова, М. В. Медведева
- 26 Современная лабораторная диагностика хронической и острой ренальной дисфункции
В. В. Вельков, О. И. Резникова
- 30 Сравнение подсчета форменных элементов мочи при помощи автоматического анализатора мочи и при микроскопии осадка
И. А. Волкова, И. В. Щербо, А. Е. Талан, Е. А. Бучнева
- 34 Нормативы при диагностике дефицита магния в различных биосубстратах
О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Ю. Волков, В. В. Носиков
- 44 Мониторинг парциального давления кислорода в стекловидном теле и артериальной крови у кроликов на фоне гипероксигенации и после ее отмены
Л. И. Амханцкая, Г. В. Николаева, Н. А. Соколова
- 49 Дело мастера боится
О. В. Егорова
- 54 Варшава — Лодзь. Польские биотехнологии
- 58 Подписка

Contents

- 6 *Optimization of processes for preparation of technical specifications for procurement of reagents and consumables for medical laboratories*
O. A. Tarasenko, Yu. F. Shubina
- 10 *Centralization of bacteriological laboratories: from dreams to reality*
I. A. Nizhegorodtseva, L. R. Zakharova
- 14 *Red blood cell antigen changes in cancer patients*
E. A. Imelbaeva, A. Zh. Gilmanov, V. T. Stepanova
- 20 *Blood fibrinolytic activity at different stages of physiological pregnancy*
A. P. Momot, I. A. Taranenko, L. P. Tsyvkina, N. I. Fadeyeva, G. V. Serdyuk, I. Y. Kudinova, M. V. Medvedeva
- 26 *Modern laboratory diagnostics of chronic and acute renal dysfunction*
Velkov V. V., Reznikova O. I.
- 30 *Comparison of counting uniform of urine by means of an automatic urine analyzer and microscopic examination of the sediment*
I. A. Volkova, I. V. Shcherbo, A. E. Talan, E. A. Buchneva
- 34 *Standards for diagnosis of magnesium deficiency in various biosubstrates*
O. A. Gromov, I. Yu Torshin, A. Yu Volkov, V. V. Nosikov
- 44 *Oxygen partial pressure deviation in the vitreous body and arterial blood of rabbits during and after discontinuation of superoxygenation*
L. I. Amkhanitskaya, G. V. Nikolaeva, N. A. Sokolova
- 49 *Practice makes perfect*
O. V. Egorova
- 54 *Warsaw — Lodz. Polish biotechnology*
- 58 *Subscription*

С 2011 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет Импакт-фактор.

Редакционная коллегия

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Гильманов Александр Жанович, д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, зав. кафедрой биохимии и лабораторной диагностики ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа

Годков Михаил Андреевич, д.м.н., врач высшей категории, рук. отдела лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», г. Москва

Долгих Татьяна Ивановна, д.м.н., проф., зав. центральной научно-исследовательской лабораторией и руководитель академического центра лабораторной диагностики Омской государственной медицинской академии, г. Омск

Жуковский Александр Васильевич, д.м.н., проф., начальник отдела трансляционной медицины и бионотехнологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», г. Москва

Косырев Александр Борисович, к.м.н., доцент кафедры биохимии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», г. Москва, ген. директор ООО ТПО «Медиолаб», г. Москва

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института, Стокгольм, Швеция

Первухин Юрий Владиславович, к.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь

Тарасенко Ольга Анатольевна, д.м.н., ФГУЗ «Головной центр гигиены и эпидемиологии» ФМБА России, зам. главного врача, г. Москва

Терёхина Наталья Александровна, д.м.н., проф., зав. кафедрой биохимии Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е. А. Вагнера, г. Пермь

Шипулин Герман Александрович, к.м.н., рук. отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

Щербо Сергей Николаевич, д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, директор научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине на базе СПбГМУ им. И.П. Павлова, вице-президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, гл. специалист-эксперт по клинической лабораторной диагностике Росздравнадзора по Северо-Западному федеральному округу, г. Санкт-Петербург

Editorial Board

Vavilova T. V., MD, DMSci, professor North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov, St. Petersburg

Gilmanov A. V., MD, DMSci, professor, Bashkir State Medical University, Ufa

Godkov M. A., MD, DMSci, Research Institute of Emergency Medicine n. a. N. V. Sklifosovsky, Moscow

Dolgih T. I., MD, DMSci, professor, Omsk State Medical Academy, Omsk

Zhukotsky A. V., MD, DMSci, professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Kosirev A. B., PhD, associate professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Mediolab, Moscow

Padyukov L. N., professor of Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Pervushin Y. N., PhD, professor, Stavropol State Medical University, Stavropol

Tarasenko O. A., MD, DMSci Hygiene and Epidemiology Centre, Moscow

Terekhina N. A., MD, DMSci, professor, Perm State Medical Academy n. a. acad. E. A. Wagner, Perm

Shipulin G. A., PhD, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

Scherbo S. N., MD, DMSci, professor, Russian National Research Medical University n. a. N. I. Pirogov, Moscow

Emanuel V. L., MD, DMSci, professor, First State Medical University of St. Petersburg n. a. I. P. Pavlov, St. Petersburg

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ НАШЕГО ИЗДАНИЯ!

Важная информация о форме цитирования материалов, опубликованных в журналах серии «Медицинский алфавит»

В связи с требованием РИНЦ об унификации цитирования ссылки на материалы журнала следует оформлять в строгом соответствии с указанным образцом:

Фамилия И. О. Название статьи. // Медицинский алфавит. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: *Имельбаева Э. А., Гильманов А. Ж. Особенности эритроцитарных антигенов // Медицинский алфавит. — 2014. — Том 2 («Современная лаборатория»), № 12. — С. 14–18.*

Вопросы об оформлении ссылок направляйте, пожалуйста, по адресу medalfavit@mail.ru.

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА «ИНТЕРЛАБДИАГНОСТИКА – 2014»

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Общероссийская общественная организация
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ»

**XVIII ФОРУМ
НАЦИОНАЛЬНЫЕ ДНИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ РОССИИ – 2014**

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
**«ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОГРЕСС В ЛАБОРАТОРНОЙ
МЕДИЦИНЕ - КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ
И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПРЕДЕЛЫ»**

Уважаемые коллеги!

**Правление Научно-практического общества специалистов лабораторной
медицины приглашает Вас принять участие в работе XVIII Форума
«Национальные дни лабораторной медицины России – 2014»**

В программе Форума:

- Съезд Научно-практического общества специалистов лабораторной медицины
- Общероссийская научно-практическая конференция
**«ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОГРЕСС В ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЕ - КЛИНИЧЕСКИЕ
ПЕРСПЕКТИВЫ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПРЕДЕЛЫ»**
- Специализированная выставка «ИНТЕРЛАБДИАГНОСТИКА – 2014»

Предполагаемые вопросы для обсуждения на конференции:

- Технологическая революция в клинической микробиологии: достигнут ли предел?
- Масс-спектрометрия в лабораторной медицине: выгоды, проблемы, перспективы.
- Сфера молекулярно-биологических технологий в лабораторной медицине - от пренатального скрининга до персонализированной медицины.
- Исследования по месту лечения - риски и условия успеха.
- Иммунология в лабораторной медицине - направления развития.
- Автоматизация и компьютеризация визуальных технологий - есть ли ограничения?
- Аналитический прогресс в лабораторной медицине - в чём польза для клиники?

К участию в работе Форума приглашаются заинтересованные специалисты всех клинических дисциплин и лабораторной медицины, работники клинико-диагностических лабораторий, организаторы здравоохранения и представители медицинских страховых организаций, преподаватели образовательных учреждений высшего, дополнительного и среднего профессионального образования, специалисты медицинской промышленности и дистрибьюторы средств лабораторного анализа.

Регламент работы:	конференция	регистрация	выставка
1 октября	10.00 - 18.00	с 8.30	9.00 - 18.00
2 октября	9.30 - 18.00	с 9.00	9.00 - 18.00
3 октября	9.30 - 16.00	с 9.00	9.00 - 15.00

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Правление Научно-практического общества специалистов лабораторной медицины:
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,
лаборатория проблем клинико-лабораторной диагностики
Тел./факс: (495) 708-34-00, (499) 245-33-78, (915) 403-87-44
E-mail: menshikov@mma.ru www.labmedicina.ru

Организация выставки:

ООО «ММА-ЭКСПО»
Тел.: (925) 505-10-21, (915) 002-13-22
E-mail: mmaexpo@mail.ru, mmaexpo@mma-expo.ru
www.mma-expo.ru



**1 – 3 октября
2014 года**

СК «Олимпийский»
Москва, Олимпийский проспект, 16
Северный вход



О. А. Тарасенко

Оптимизация процессов подготовки технических заданий для целей закупок реагентов и расходных материалов для медицинских лабораторий

О. А. Тарасенко, д.м.н., проф., зам. генерального директора¹

Ю. Ф. Шубина, к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией²

¹ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» (ВНИИИМТ) Росздравнадзора, г. Москва

²ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России, г. Москва

Optimization of processes for preparation of technical specifications for procurement of reagents and consumables for medical laboratories

O. A. Tarasenko, Yu. F. Shubina

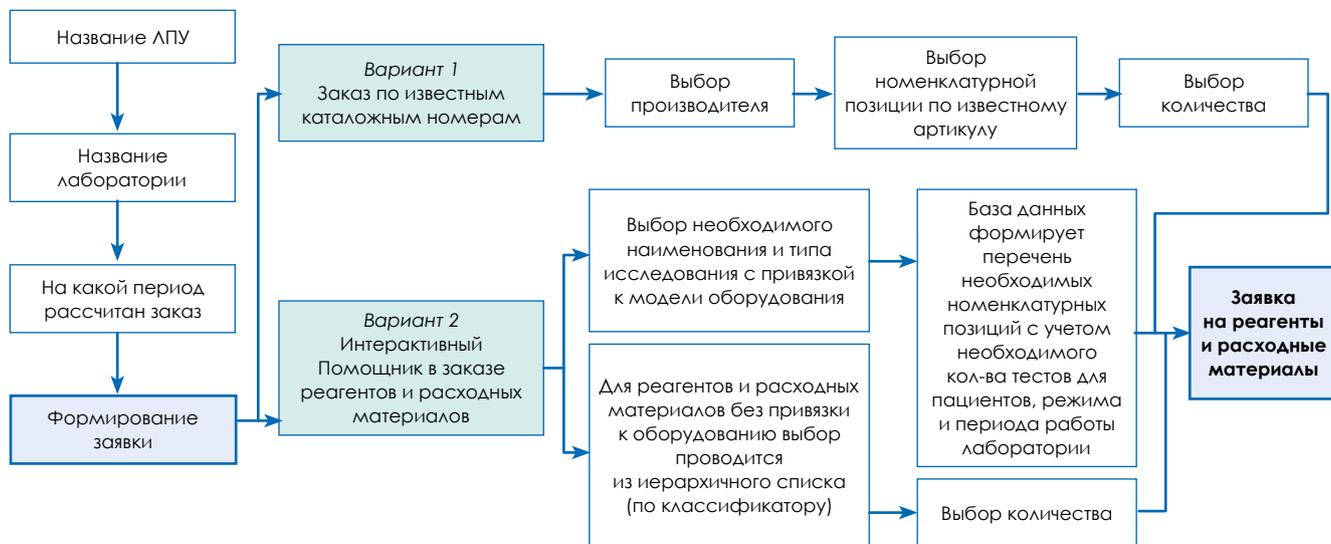
Современное оборудование для медицинских лабораторий позволяет решить множество задач для диагностики заболеваний, мониторинга лечения, профилактического скрининга и других медицинских целей. Но оборудование является лишь инструментом, с помощью которого специалисты лабораторной службы получают тот или иной результат анализа. В основе работы любого современного анализатора заложены те или иные методы лабораторной диагностики, то есть совокупность приемов и средств для получения результата клинического лабораторного анализа. Для работы анализатора необходимы тест-системы, то есть совокупность реагентов, расходных материалов, калибраторов, контрольных материалов. В зависимости от методики исследования, то есть последовательности использования компонентов тест-системы, анализатором для получения результата клинического лабораторного анализа пробы пациента отдельные компоненты тест-системы могут расходоваться неравномерно. Такие сложные алгоритмы, заложенные производителями оборудования, порой невозможно проследить, поскольку большинство современных высокотехнологичных анализаторов для ин витро-диагностики исключают присутствие оператора в процессе проведения аналитической части лабораторного исследования и предоставляют уже готовый для клинической интерпретации результат исследования пробы пациента. Многие анализаторы используют специально разработанные упаковки компонентов тест-систем, такие как особые картриджи, планшеты, кюветы, имеющие технические особенности, без которых невозможно применить содержащиеся в них компоненты тест-систем на данном анализаторе. Такие анализаторы принято называть «закрытыми», поскольку на них можно выполнять методики только с использованием специально разработанных для данного анализатора тест-систем в особых упаковках. Производители тест-систем для такого оборудования учитывают все

тонкости технологического процесса проведения аналитического процесса на анализаторе. Кроме основных компонентов тест-системы, необходимых для выполнения определенной методики лабораторного анализа, существуют дополнительные. К дополнительным компонентам могут относиться расходные материалы, калибраторы и контрольные материалы. Основные и дополнительные компоненты тест-системы различаются для разных видов высокотехнологичного оборудования для медицинских лабораторий. Компоненты тест-системы могут комплектоваться различным образом. Большинство производителей изделий медицинского оборудования для ин витро-диагностики продает отдельно компоненты тест-систем, что позволяет пользователю оборудования оптимизировать закупку тест-систем, исходя из реальных потребностей лаборатории в том или ином тесте, и учитывать сроки годности продукции. Расходные материалы — это компоненты тест-системы, которые необходимы для выполнения всех методик, доступных на анализаторе. К расходным материалам чаще всего относят одноразовые кюветы и наконечники, пробирки и планшеты для разведения.

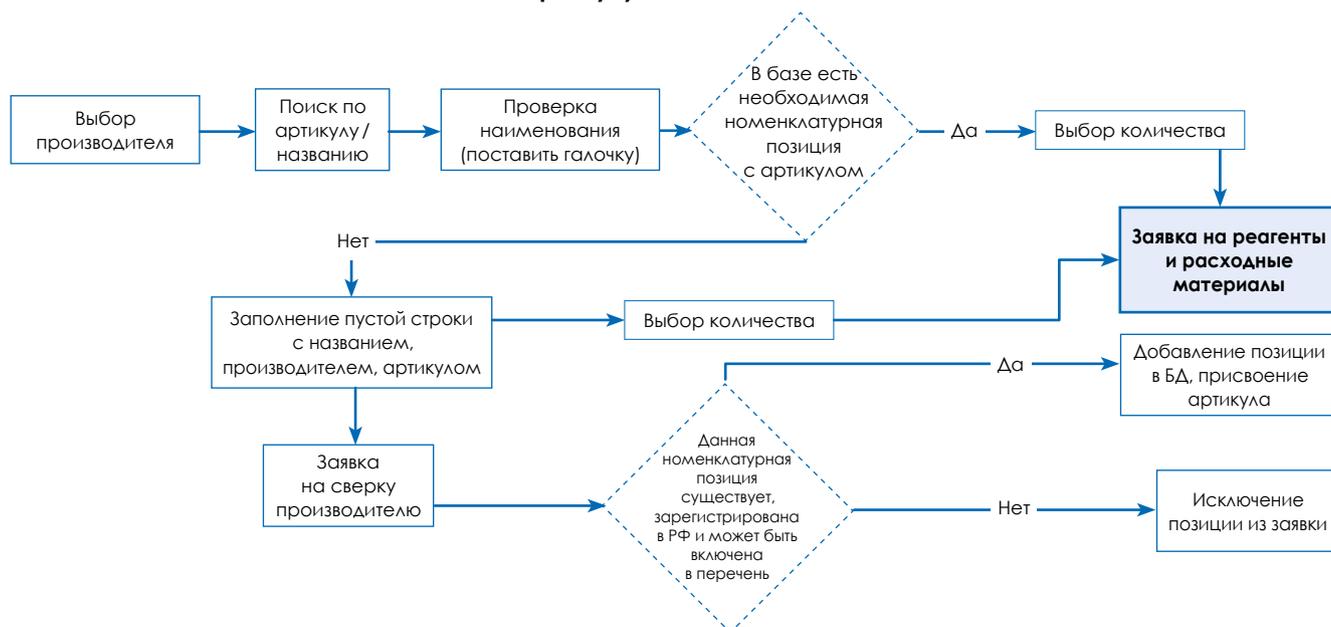
Производители высокотехнологичного оборудования должны представлять пользователю информацию о компонентах тест-системы, необходимых для проведения лабораторного анализа по выбранной методике, поскольку стоимость каждого из них закладывается в себестоимость одного исследования. Данную информацию целесообразно использовать и при заказе тест-систем у поставщика.

Опыт работы с пользователями нового высокотехнологичного оборудования показывает, что быстро сориентироваться во всем многообразии номенклатуры изделий медицинского оборудования, представленном на рынке, довольно сложно всем без исключения специалистам.

Укрупненная схема процесса



Заказ реагентов, контрольных и расходных материалов по артикулу или наименованию



Передки случаи, когда медицинская лаборатория заказывает компоненты тест-системы, например, основные реагенты, но забывает заказать калибраторы, контроли или необходимые расходные материалы в количестве, требуемом для выполнения нужного числа исследований.

С целью оптимизации процесса заказа реагентов и расходных материалов, в том числе при централизованных закупках, была предложена автоматизированная система заказа реагентов. Определены следующие требования к системе.

Система должна быть проста в использовании для лиц, формирующих заявки, и удобна для анализа специалистами, обрабатывающими данные заявки.

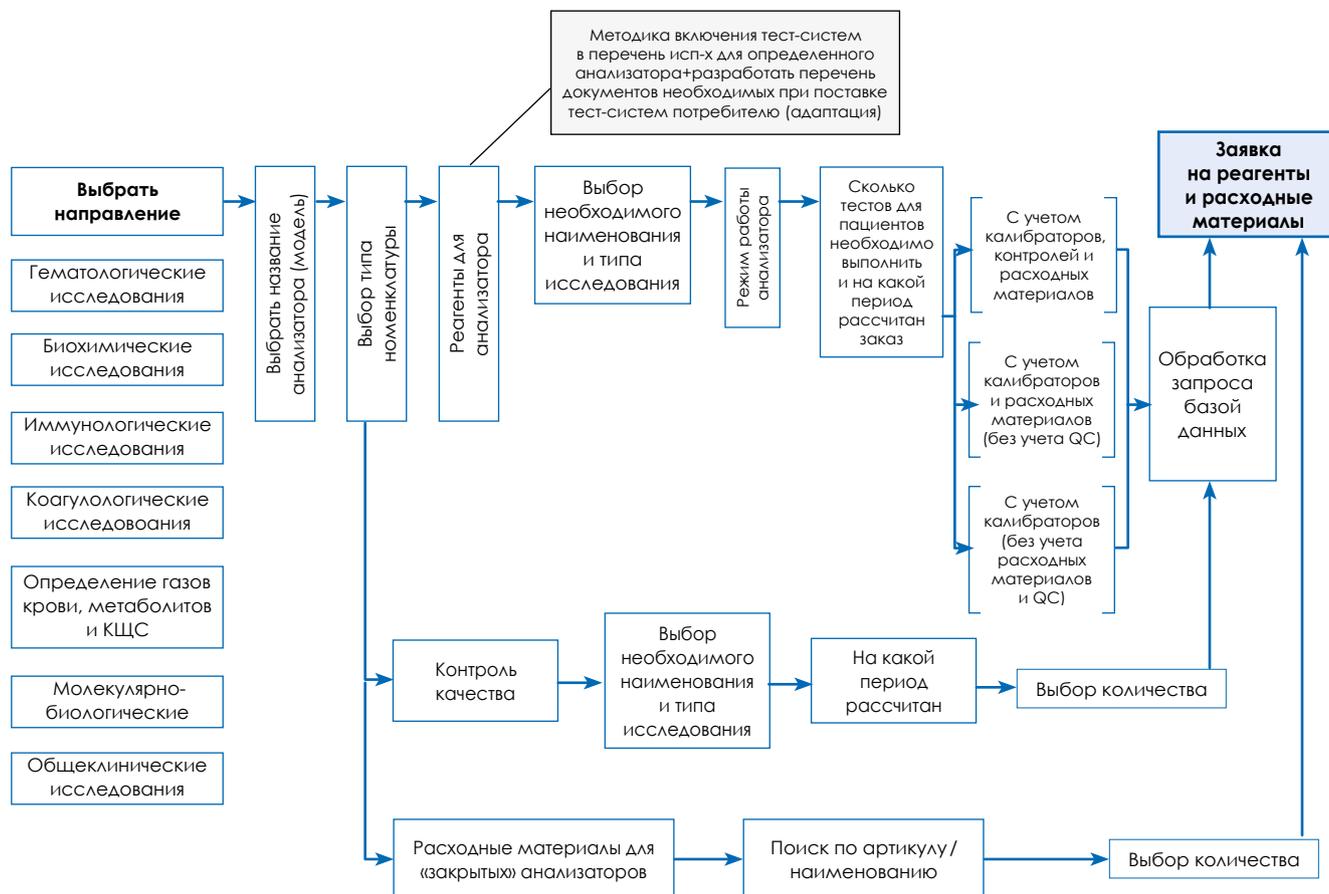
Предлагается реализовать данную систему на основе базы данных с дистанционным доступом через сайт в сети интернет.

Предлагается реализовать алгоритм заполнения заявки в двух вариантах:

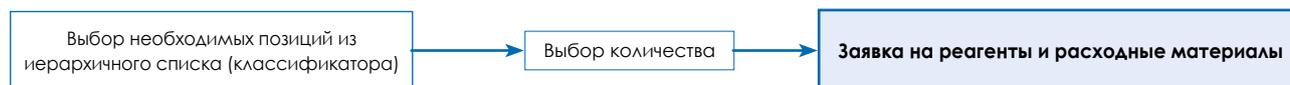
- 1) через интерактивного помощника в формировании заявки;
- 2) по известным каталожным номерам продукции конкретного производителя.

Интерактивный помощник позволяет сформировать заявку на реагенты для определенного прибора с учетом необходимого количества тестов для пациентов и рассчитанный на определенный период работы лаборатории.

Алгоритм заказа реагентов, контрольных и расходных материалов с привязкой к модели оборудования



Заказ реагентов, контрольных и расходных материалов без привязки к оборудованию



Проблемные места системы:

1. составить классификатор иерархичного списка для поиска необходимой позиции (с учетом уникальных характеристик номенклатурной позиции);
2. составить классификатор для каждой номенклатурной позиции (критерии отнесения номенклатурной позиции по производителю, типу исследования, типу продукции [реагенты, расходные материалы, контрольные материалы и т.п.], привязка к определенной модели оборудования);
3. разработать алгоритм актуализации базы данных (БД). Получение от производителей достоверной информации о принадлежности каждой номенклатурной позиции к классификатору БД;
4. разработать алгоритм исключения номенклатурных позиций из заявки (ошибки ввода, отсутствие позиций в каталоге производителя, устаревание информации в БД);
5. разработать методику включения номенклатурных позиций в БД (согласно классификатору), в том числе перечень и формы документов, которые необходимо запрашивать у производителя, подтверждающие отнесение к определенной модели оборудования (например, методики адаптации).

Предлагаемая система заказа реагентов представлена на рисунках в виде схемы-процесса и может быть реализована в медицинских организациях, в том числе в целях централизованных закупок.



Централизация бактериологических лабораторий: от мечты к реальности

И. А. Нижегородцева¹, Л. Р. Захарова²

¹ Краевая клиническая больница № 2, г. Краснодар

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», г. Москва

Centralization of bacteriological laboratories: from dreams to reality

I. A. Nizhegorodtseva, L. R. Zakharova

Резюме

В статье описывается значимость внедрения в клиничко-диагностическую лабораторию лабораторной информационной системы (ЛИС) на примере ЛПУ Краснодарского края.

Ключевые слова: микробиологические лаборатории, лабораторная информационная система (ЛИС), централизация бактериологических исследований.

Summary

The article describes importance of a laboratory information system (LIS) introduction into the clinical and laboratory diagnostic as a case of Krasnodar Region health facility.

Key words: microbiological laboratories, laboratory information system (LIS), centralization of bacteriological studies.

Наблюдающийся рост инфекционных заболеваний, опасность возникновения и распространения внутрибольничных инфекций, широкое применение в лечебной практике антибактериальных препаратов требуют новых подходов к организации микробиологической диагностики в многопрофильных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). Значение клинической микробиологии в совершенствовании лечебно-диагностического процесса и решении эпидемиологических вопросов, а также оперативность и достоверность лабораторной информации повышаются при внедрении современных технологий в деятельность микробиологических лабораторий (МБЛ). Одним из перспективных путей модернизации лабораторной службы является централизация микробиологических исследований, которая весьма актуальна для большинства регионов страны, в том числе и для лечебных учреждений г. Краснодара и Краснодарского края.

Проблемы микробиологических лабораторий в Краснодарском крае и пути их решения

На сегодняшний день в МБЛ Краснодарского края наблюдаются следующие основные проблемы:

1. кадровые проблемы. МБЛ края укомплектованы на 50–60 %, поэтому в районных больницах часто функции врача-бактериолога выполняет фельдшер-лаборант, пользующийся в работе «коховскими» методами с минимальным набором диагностических сред;
2. отставание качественной нормативной базы, отсутствие видения перспектив развития микробиологии и понимания важности этого вида диагностики. До сих пор МБЛ существуют и развиваются в ЛПУ в основном благодаря личному энтузиазму главного врача и (или) заведующего лабораторией;
3. низкая материально-техническая оснащённость: по-прежнему большая часть бактериологических исследований проводится вручную. Современное оборудование для МБЛ, как правило, значительно дороже по сравнению с автоматическими анализаторами, применяемыми в практике клиничко-диагностических лабораторий (КДЛ); приобрести такое оборудование бывает крайне затруднительно.

По нашему мнению, существуют несколько направлений и подходов для решения сложившихся проблем:

1. изменение существующего подхода к подготовке кадров. Для большинства студентов медицинских вузов специальность бактериолога считается непрестижной и неперспективной, мало того, незнакомой. В настоящее время студент получает специальность «клиническая лабораторная диагностика» и затем первичную специализацию по бактериологии. Специальность врача-бактериолога требует двухэтапной системы профессиональной подготовки. Представляется логичным и целесообразным сделать микробиологию основной специальностью;
2. нужна модернизация действующей нормативной документации. Необходимо внедрять достижения современной молекулярной медицины, новых лабораторных технологий, применять высокопроизводительное оборудование и современные питательные среды;
3. централизация и автоматизация лабораторий. Для выполнения качественных бактериологических исследований по разумной цене необходимо современное автоматизированное оборудование и технологии, что можно реализовать в крупных лабораториях.

В Краснодарском крае насчитываются порядка 50 МБЛ. Небольшая часть из них входит в структуру крупных государственных медицинских учреждений, таких как Краевая клиническая больница № 2 (ККБ № 2). Эти лаборатории оснащены современным оборудованием и укомплектованы квалифицированным персоналом. Около 45 лабораторий, обслуживающих центральные районные больницы, как правило, имеют примитивное оснащение и недостаточно квалифицированный персонал, использующий в работе устаревшие методики. Тем не менее главные врачи районных больниц все же стараются сохранить эти лаборатории, так как без микробиологических исследований невозможно выполнение стандартов оказания медицинской помощи, а заказывать анализы в других ЛПУ очень дорого.

Хорошей альтернативой сложившейся ситуации может стать создание в Краснодарском крае двух централизованных микробиологических лабораторий, специализирующихся на диагностике инфекционных и гнойно-воспалительных заболеваний соответственно. Мощности этих централизованных лабораторий будет вполне достаточно для обслуживания всех ЛПУ края. На основании решения заседания комиссии по разработке территориальной программы ОМС (протокол № 9 от 15.08.2013) лабораторные исследования для нужд ЛПУ г. Краснодара и Краснодарского края выполняются на базе Краевой клинической больницы № 2. Также возможно выполнять бактериологические исследования по утвержденным тарифам ОМС без заключения хозяйственных договоров с ЛПУ края (письмо № 3901 от 13.09.2013). Следовательно, счета за выполненные исследования выставляются страховым компаниям. Таким образом, становится очевидным, что ЛПУ края гораздо выгоднее отправлять заказы в централизованную лабораторию ККБ № 2 и оперативно получать достоверные результаты, чем пытаться содержать явно нерентабельные МБЛ на местах.

Оценивая все три перечисленных варианта решения проблем МБЛ края, можно констатировать, что подход, связанный с централизацией и автоматизацией лабораторной службы, ныне является актуальным. И хотя для его воплощения требуется кардинальное переоснащение инструментально-методологической базы и внедрение информационных технологий, этот путь наиболее целесообразен и перспективен. К тому же одновременно можно решить и проблему кадрового дефицита, ведь для обслуживания автоматизированного производства анализов не требуется большого штата, особенно если лаборатория управляется с помощью лабораторной информационной системы (ЛИС) [1].

Внедрение ЛИС — важнейший этап процесса централизации лаборатории

В 2008 году в клиничко-диагностической лаборатории (КДЛ) ККБ № 2 г. Краснодара была установлена полнофункциональная комплексная информационная система PSM Plus [2], в состав которой входит ЛИС «Акросс. Клиническая лаборатория» (АКЛ) (ООО «Акросс-инжиниринг», Москва). Использование ЛИС заметно ускорило процесс централизации лабораторных исследований в КДЛ. В результате проведенной реструктуризации лабораторной службы ККБ № 2 вместо шести разрозненных лабораторий, выполнявших различные виды исследований, были созданы две централизованные лаборатории: единая КДЛ и микробиологическая лаборатория. По завершении процесса централизации КДЛ количество ЛПУ Краснодара и Краснодарского края, которые обслуживает КДЛ ККБ № 2, увеличилось с 12 до 48. Таким образом, внедрение современной полнофункциональной ЛИС сыграло существенную роль в повышении эффективности работы КДЛ. Кроме того, использование ЛИС значительно упростило логистику заказов и образцов, позволило в несколько раз увеличить объем проводимых исследований и удвоить производительность труда персонала [2].

Вслед за КДЛ в 2011 году стартовал проект поэтапной модернизации и централизации микробиологической лаборатории ККБ № 2 г. Краснодара. На первом этапе была автоматизирована процедура приготовления питательных сред: приобретена автоматическая система приготовления, стерилизации и розлива питательных сред ProfiClave–PetriSwiss (Biotool Swiss, Швейцария) (табл. 1), отработан и внедрен в ежедневную работу контроль качества питательных сред. Автоматизация данного этапа позволила высвободить двух лаборантов. До модернизации приготовлением и контролем качества питательных сред занимались три лаборанта и один врач. Для оптимизации работы раздела первичного посева была приобретена автоматизированная система бактериологического посева WASP® (Walk-Away Specimen Processor) (Coran, Италия) (рис. 1), использование которой позволило сократить количество ошибок на данном этапе и высвободить еще одного лаборанта.

Затем в лаборатории были установлены масс-спектрометр и несколько автоматических бактериологических анализаторов (табл. 1).

В связи с переоснащением мы ожидали снижения трудозатрат, а также значительного повышения качества и сокращения времени выдачи результатов исследований. Действительно, внедрение современного оборудования позволило отказаться от некоторых ручных операций, уменьшить число ошибок, но существенного снижения трудозатрат и ускорения выдачи результатов все-таки не произошло. Это убедило нас в том, что без внедрения ЛИС полной автоматизации и оптимизации лабораторных процессов не произойдет.

ЛИС для автоматизации микробиологических исследований

Познакомившись с несколькими представленными на рынке ЛИС, предназначенными для автоматизации МБЛ, мы остановили свой вы-

Таблица 1

Оснащение централизованной микробиологической лаборатории ККБ № 2, г. Краснодар

№	Наименование прибора	Фирма производитель	Производительность
1	Автоматическая система приготовления, стерилизации и розлива питательных сред ProfiClave–PetriSwiss	Biotool Swiss (Швейцария)	270–900 проб в час
2	Автоматизированная система бактериологического посева WASP® — Walk-Away Specimen Processor	Soran (Италия)	50–180 проб в час
3	Система автоматизированного гемокультивирования BD BACTEC™ 9050	Becton, Dickinson (США)	до 50 проб в час
4	Полуавтоматический микробиологический анализатор AutoScan 4	Siemens Healthcare Diagnostics (США-Германия)	Более 400 видов микроорганизмов
5	Анализатор VITEK™ 2 для идентификации микроорганизмов и определения их антибиотико-чувствительности	Biomerieux (Франция)	до 60 проб в час



Рисунок 1. Оснащение микробиологической лаборатории ККБ № 2 системой WASP для автоматизации бактериологического посева.

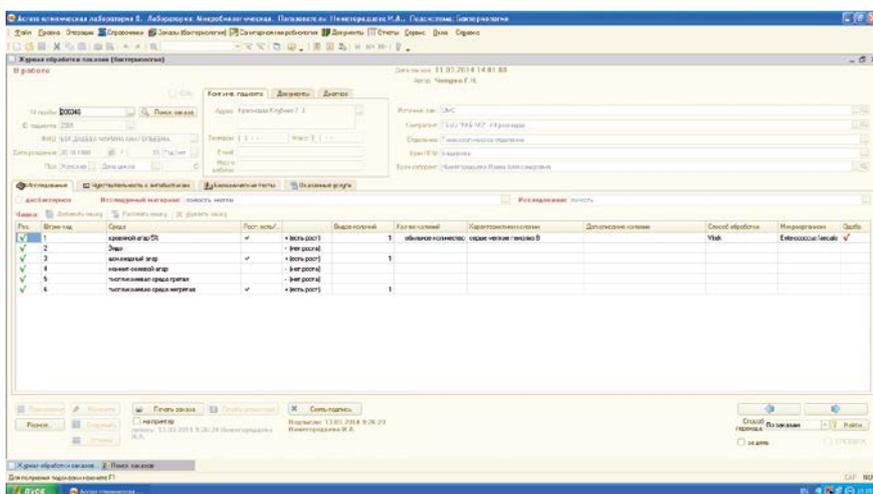


Рисунок 2. Обработка результатов пациента в модуле бактериологии ЛИС АКЛ.

бор на бактериологическом модуле ЛИС «Акросс. Клиническая лаборатория» (АКЛ), который в максимальной степени соответствовал нашим задачам по организации автоматизированного производства и документооборота. В бактериологическом модуле ЛИС АКЛ детально описаны все этапы производственного процесса: пробоподготовка, бактериологический посев (как ручной, так и автоматический), идентификация микроорганизмов и определение чувствительности культур к антибиотикам. Предусмотрено также подключение любого современного лабораторного оборудования: гемокультиваторов, посевных станций, масс-спектрометров, спектрофотометров, бактериологических анализаторов с различной степенью автоматизации. В базу данных ЛИС загружены специализированные справочники, содержащие информацию, которая может потребоваться сотрудникам лаборатории при описании биоматериала, регистрации и учете заказанных исследований, а также хранения данных по выполненным услугам. Быстрое формирование разнообразных отчетов о работе подключенных приборов, оказанных услугам, количеству и чувствительности организмов за любой период работы лаборатории было дополнительным важным достоинством модуля бактериологии ЛИС АКЛ.

В конце 2012 года состоялось внедрение модуля бактериологии ЛИС АКЛ в практику работы микробиологической лаборатории ККБ № 2, которое позволило полностью автоматизировать основные лабораторные процессы. Были организованы 11 рабочих мест для регистрации заказов, обработки и печати результатов и подготовки разнообразных отчетов. Также были подключены все пять лабораторных приборов (табл. 1), которые автоматически передают результаты в ЛИС (рис. 2). Полученные результаты просматриваются и одобряются врачом, после чего их можно печатать на бланке заданного формата.

Преимущества работы с ЛИС в микробиологической лаборатории

Внедрение ЛИС АКЛ дало возможность решить в лаборатории целый ряд остро стоящих проблем.

Более чем на 30 % сократилось время выполнения исследований с момента поступления биоматериала в лабораторию до выдачи результата.

Значительно повысилась производительность труда персонала лаборатории. Внедрение ЛИС АКЛ позволило увеличить количество выполняемых исследований на 40–50 % без увеличения штатного расписания и продолжительности рабочего дня.

Результаты исследований печатаются на легко читаемых бланках желаемого формата. Теперь мы избавились от необходимости вручную вести лабораторные протоколы в журнале, расписывать каждый вид микроорганизма на отдельном бланке, что экономит до 30–40 % рабочего времени.

Количество ошибок (потеря образцов, культур и т. п. в процессе работы, путаница в номерах образцов и т. д.) уменьшилось с 5 до 0,05 %. Это привело к значительному повышению достоверности результатов и дополнительному сокращению времени, затрачиваемого на проведение исследований.

Обеспечен доступ к полной информации о пациенте в реальном времени (диагноз, возраст пациента, принимаемые антибактериальные препараты и т. д.). Это позволяет врачу-бактериологу быстро оценить значимость найденного микроорганизма для конкретного пациента и оперативно определиться с дальнейшим алгоритмом исследований.

Время поиска нужного заказа сократилось с 20–30 мин. до 30–40 с, что позволяет пациентам получить свои результаты быстро и без привычного ожидания. Появилась возможность оперативно предоставлять информацию клиническим специалистам о промежуточных этапах исследования. Врач-бактериолог в режиме реального времени может отследить динамику результатов обследования данного пациента.

Отчет по услугам за период Февраль 2014 г.

Заказ. Источник заказа / услуга	Количество	Сумма
ОМС	3452	526 578,67
A26.19.001	1005	87 987,75
A26.31.056	115	28 028,95
A26.31.057	2	436,24
A26.31.058	50	12 983,50
A26.31.043	3	443,31
A26.31.064	3	521,34
A26.31.048	38	8 064,74
A26.26.004.003	2	704,42
A26.08.005.001	13	4 906,46
A26.08.005.002	98	40 343,66
A26.26.004.010	2	735,64
A26.08.005.007	41	16 766,54
A26.08.005.008	155	22 172,75
A26.08.005.009	9	3 138,30
A26.08.005.010	97	34 663,92
A26.19.001.001	1	157,45
A26.19.003.003	993	106 052,40
A26.19.008.002	13	6 741,15
A26.19.001.002	185	81 187,25
A26.08.001.001	1	157,11
A26.05.002.003	1	
A26.31.039	317	37 593,03
A26.30.004.017	308	32 792,76
ИТОГО:	3452	526 578,67

Рисунок 3 Отчет по стоимости оказанных услуг, подготовленный в ЛИС АКЛ.

Появилась возможность генерировать отчеты практически любой формы: эпидемиологические, клинико-фармакологические, статистические и многие другие. Благодаря этому значительно упростилось планирование закупки расходных материалов, подготовки больничных формуляров лекарственных средств, проведение эпидемиологического контроля за циркуляцией госпитальных штаммов в режиме реального времени.

Наличие ЛИС обеспечивает регистрацию любого количества заказчиков, контрактов, счетов, цен на выполняемые услуги и т. п. Регистрируются все входящие заказы в обязательном порядке, а на выходе отслеживается полная статистика выполненных исследований, в том числе по их стоимости (рис. 3). ЛИС передает данные в бухгалтерскую программу ЛПУ, в которой происходит выставление счетов заказчику.

Таким образом, внедрение модуля бактериологии ЛИС АКЛ позволило значительно повысить производительность труда в лаборатории, сокра-

тить время выполнения исследований и обработки результатов, уменьшить нагрузку на персонал за счет значительного сокращения доли ручного труда, минимизировать число ошибок. Фактически ЛИС явилась важнейшей предпосылкой успешной реализации проекта централизации бактериологических исследований для ЛПУ Краснодарского края на базе ККБ № 2. По нашим расчетам, мощности и производительности лаборатории ККБ № 2 после ее автоматизации и информатизации достаточно, чтобы выполнять микробиологические исследования для большинства ЛПУ края. Надеемся, что наш опыт будет полезен также для других регионов страны.

Список литературы

1. А. А. Кишкун, А. Л. Гузовский «Лабораторные информационные системы и экономические аспекты деятельности лаборатории». М.: изд. «Лабора», 2007. — 256 с.
2. Ф. П. Тен и др. Опыт реализации проекта автоматизации лаборатории ГБ № 2 КМЛДО г. Краснодара с помощью ЛИС PSM Plus. Лаборатория, № 2, Краснодар, 2009. — 13–15 с.



Особенности эритроцитарных антигенов у онкологических больных

Э. А. Имельбаева, д.б.н., проф., кафедры лабораторной диагностики ИПО¹
А. Ж. Гильманов, д.м.н., проф., зав. кафедрой лабораторной диагностики ИПО¹
В. Т. Степанова, врач-лаборант²

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» (БГМУ) Минздрава России, г. Уфа
²ГБУЗ «Республиканская станция переливания крови», г. Уфа

Red blood cell antigen changes in cancer patients

E. A. Imelbaeva¹, A. Zh. Gilmanov¹, V. T. Stepanova²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²Republican Blood Transfusion Station, Ufa, Russia



А. Ж. Гильманов

Резюме

Особенности эритроцитарных антигенов и показатели изосенсибилизации онкологических больных свидетельствуют о том, что они являются трансфузионно-опасными реципиентами. В обзорной статье проводится анализ литературных данных: 1) об ассоциации опухолевых заболеваний с определенными группами крови, что может иметь определенное значение для разработки профилактических мероприятий; 2) о выявлении особенностей антигенов эритроцитов у опухолевых больных, что необходимо для профилактики и коррекции посттрансфузионных гемолитических осложнений при хирургическом лечении заболевания. Показано, что для обеспечения больных компонентами крови необходимо знать частоты распределения групповых антигенов эритроцитов, уровень аллоиммунизации антигенами эритроцитов населения региона в целом и его отдельных групп. Основными целями для предупреждения осложнений при использовании донорских гемокомпонентов являются обеспечение надлежащего качества определения групп крови по системам ABO, Резус и Келл, а также обязательный скрининг наличия антиэритроцитарных антител. Это значительно упрощает подбор совместимых компонентов крови для трансфузии, в том числе сенсибилизированным реципиентам.

Ключевые слова: группы крови, антигены эритроцитов, онкологические больные.

Summary

Common RBC antigen changes and high level of isosensitization in oncological patients allow considering them as possessing high risk of transfusion complications. The review analyzes data in the literature: 1) to evaluate association of cancer diseases with the certain blood groups that may have a value in development of preventive measures, and 2) to identify RBC antigen changes in cancer patients that is necessary for prevention and correction of post-transfusion hemolytic complications after surgery. It is shown that for proper providing surgical patients with blood components one must know the distribution of RBC antigens and the level of RBC antigen alloimmunization in population of the region as a whole and its individual groups. The main objectives for prevention of post-transfusion complications are to ensure high quality of determining blood groups ABO, Rh and Kell as well as mandatory screening of anti-RBC antibodies. This greatly simplifies a selection of compatible blood components for transfusion, especially for sensitized recipients.

Key words: blood types, RBC antigens, cancer patients.

В настоящее время хирургический метод служит основным в лечении больных со многими онкологическими заболеваниями. Одним из наиболее серьезных возможных его осложнений является массивная операционная кровопотеря ввиду обширности и сложности вмешательств и снижения функциональных резервов печени и других жизненно важных органов вследствие тяжести основного заболевания и сопутствующей патологии [2, 4, 6]. Для успешной гемокомпонентной терапии онкологических больных требуется постоянное совершенствование иммуногематологического исследования крови доноров и реципиентов на основе знаний особенностей антигенов (АГ) клеток крови и антител. Для обо-

снованного обеспечения больных компонентами крови необходимо знать частоты распределения групповых антигенов эритроцитов, уровень аллоиммунизации населения и его отдельных категорий антигенами эритроцитов в регионе. Это основное условие профилактики посттрансфузионных реакций и осложнений гемолитического типа у реципиентов, в том числе онкобольных. Изучение групповых АГ клеток крови имеет большое значение не только в клинической практике, но и в антропологии и этнологии [13].

Целью настоящей работы был анализ литературных данных об особенностях антигенов и антител у онкологических пациентов.

Изучение групп крови у опухолевых больных имеет две основных практических цели: 1) определение ассоциации опухолевых заболеваний с определенными группами крови, что может иметь определенное значение для разработки профилактических мероприятий; 2) выявление особенностей антигенов эритроцитов у опухолевых больных, что необходимо для предотвращения развития и коррекции посттрансфузионных осложнений у данной категории пациентов.

Существуют несколько гипотез о связи опухолей с группами крови. Согласно первой — гипотезе патогенетических мутаций — имеет место сцепление патогенетических мутаций с генами групповых антигенов крови.

Патогенетические мутации — это транспозоны ретровирусного происхождения, мобильные элементы, несущие онкогены, которые встраиваются в ДНК. Это приводит к экспрессии протоонкогенов в девятой хромосоме (если встраивание происходит вблизи). Например, ген ABL-1 расположен в позиции 9q34.1 рядом с локусом генов ABO; в позиции 9q34.2 он приводит к образованию гена BCR/ABL и развитию миелоидной лимфолейкозы [1]. Утрата антионкогена в позиции 1p363 локуса RH (1p36.1–1p34.3) в 47% случаев связана с возникновением гемобластома, рака молочной железы, прямой кишки, легких, нейробластомы [6, 18].

Другая гипотеза — предрасположенность к различным заболеваниям генотипа, как целостной системы — объясняет связь опухолей с определенными группами крови тем, что последние определяют предрасположенность к опухолевым процессам генотипа в целом. Согласно этой гипотезе, опухоль — болезнь нестабильности целого генома организма. Групповые антигены эритроцитов (ABO и резус) способны отражать уровень стабильности генома, его реактивности, а также реакцию организма на разнообразные факторы (наподобие антигенов гистосовместимости HLA). Предрасположенность к различным заболеваниям, включая опухоли, у лиц с разными группами крови объясняется не только сцеплением генов, но и общей предрасположенностью к заболеваниям у лиц с определенным генотипом. Так, для лиц с группой крови 0 характерна высокая частота инфекционного паротита, туберкулеза, туберкулезной формы лепры. Частота группы 0 выше среднепопуляционной у больных язвой двенадцатиперстной кишки на 17%, язвой желудка на 10%. Среди лиц с группой крови 0 чаще встречаются гипофизарная аденома, рак поджелудочной и молочной железы, легких, печени, кишечника, костей, головы, мягких тканей [6].

У лиц с группой крови А чаще отмечается низкий уровень интерферона (ИФН) в крови и, соответственно, низкая противовирусная и противоопухолевая устойчивость. У них чаще

развивается, например, оспа и опухоли желудка. β -агглютинин в этой группе менее активен по сравнению с агглютинидами в других группах крови. Следовательно, организм этих лиц менее защищен от экзопатогенов, несущих группоспецифические полисахариды А и В, что приводит к повышенной частоте инфекций: лепры, синегнойной инфекции, сифилиса, туберкулеза, сальмонеллеза, дифтерии. Высокое содержание факторов свертывания крови V, VIII, IX объясняет более частые тромбозы, осложнения у лиц со второй группой крови [10]. Частота раковых заболеваний у этих лиц выше, чем в группе 0 и в целом по популяции: рака слюнных желез на 64%, шейки матки на 33%, яичников на 28%, тела матки на 15%, желудка на 12%, толстой и прямой кишки на 11%; а, кроме того, и сахарного диабета на 8% больше в сравнении с лицами, имеющими другие группы крови. Среди лиц с группой крови А также чаще встречаются переломы бедра, детская летальная пневмония, пернициозная анемия, инфаркт миокарда, эпилепсия [1, 11, 15].

Лица с группой крови В более подвержены урогенитальным инфекциям, дизентерии, парагриппозной инфекции, раку кишечника, молочной железы, мочеполовой системы, лейкозам; лица с группой крови АВ — гнойно-септическим инфекциям, острым респираторным заболеваниям, вирусным гепатитам, эхинококкозу, раку кишечника, мягких тканей, костей, лейкозам [15].

При опухолях система резус, в частности, D-антиген, в большинстве случаев не имеет различий. Но при опухолях толстой кишки, щитовидной железы, кожи, желудка, гемобластомах частота Rh-негативных лиц выше (на 16,25–25,76%). Причинами этого может быть наличие субпопуляций эритроцитов Cde и cde (кровяные химеры) и подавление экспрессии антигена D. При опухолях чаще встречаются фенотипы CcDee (31,83%), ccDee (2,95%), Ccddee (1,39%), гаплотип cDe (4,16%), Cde (2,68%). Частота E-антигена у мужчин, больных раком желудка и толстой кишки, напротив,

ниже (25,6 и 20,9% против 37,17% в общей популяции), реже встречается фенотип ccDEE, очень редко антиген Du. Минорные АГ и редкие комплексы (cDe, Cde) встречаются чаще, cDE — реже, что свидетельствует о меньшей склонности у лиц с этими фенотипами эритроцитов к накоплению мутаций, ведущих к опухолевому росту [6].

Согласно третьей — вирусной — гипотезе, антигены групп крови и резус-фактора являются вирусоподобными частицами, мутагенами и даже супермутагенами. Посредством собственной нуклеиновой кислоты они заставляют мутировать гены человека, расположенные в соответствующих хромосомах. При вирусном (антигенном) заражении происходит замена участка ДНК одного из генов, расположенных в девятой хромосоме, участком вирусной ДНК, отвечающим за жизнеобеспечение вируса (антигена группы крови и резус-фактора). На геноме человека это отражается негативно, поскольку вирус вносит информационные искажения в процессы, контролируемые генами, в которые этот участок входит. Вызванные им мутации нарушают правильное кодирования информации и передаются по наследству [18].

Таким образом, гены, контролирующие синтез эритроцитарных АГ (наряду с антигенами главного комплекса гистосовместимости HLA), способны регулировать иммунную реактивность. К канцерогенезу они имеют скорее косвенное, чем прямое отношение, так как показатели риска развития опухолей у пациентов низкие. В связи с этим эти данные могут быть основой для разработки онкопрофилактических мероприятий у лиц из групп риска.

Для понимания изменений АГ и антител в крови у опухолевых больных необходимо знать особенности реактивности их организма. Опухоль — это патологический процесс, характеризующийся безудержным размножением клеток без созревания до дифференцированных форм. Это означает, что клетки опухолей в процессе постоянного роста не созревают, сохраняя черты эмбриональных элементов. Характерными

чертами опухолевой ткани являются: *атипия* — изменение морфологических и функциональных свойств клеток и тканей; *автономность роста* вследствие нарушения контроля роста и пролиферации клеток организмом-носителем опухоли; *иммортальность* — приобретение клетками «бессмертия», способности делиться бесконечное количество раз [3].

Признаком клеточной атипии является выраженный полиморфизм — изменение размеров и формы клеток, увеличение относительных размеров ядер, гиперхромия цитоплазмы, дискариоз. При крайней степени катаплазии строение опухоли упрощается, она становится монотонной по клеточному составу. В связи с этим анапластические опухоли различного происхождения похожи друг на друга. Для опухолевых клеток характерна и энергетическая атипия: в целом метаболизм опухоли направлен на приспособление к дефициту кислорода. Биохимическая атипия опухоли характеризуется накоплением молочной кислоты, что придает ей сходство с эмбриональной тканью. В опухоли повышено содержание воды, ионов Na^+ и Ca^{++} , снижены K^+ , Mg^{++} . Все эти свойства обусловлены генетическими поломками [3].

Канцерогенез имеет несколько стадий: 1) инициации; 2) промоции; 3) прогрессии. Стадии различаются этиологическими моментами, морфологическими изменениями, а также геномными нарушениями. В доклинические фазы инициации и промоции наблюдается появление трансформированных клеток с комплексом нарушений в геноме; это могут быть точечные мутации, хромосомные aberrации, изменение числа хромосом. По мере образования опухолевого зачатка в клинической стадии опухоль начинает воздействовать на организм. Ее системное действие проявляется неспецифически: лихорадкой, исхуданием (кахексией), анемией, астенией, эндогенной интоксикацией, паранеопластическим синдромом, иммунодепрессией, тенденцией к дыхательному алкалозу. Симптомкомплекс интоксикации неспецифичен: раковая опухоль не вырабатывает специфических токсинов,

и интоксикация развивается в основном в результате массового некроза клеток (большой массы ткани).

При запущенных формах злокачественного новообразования развивается кахексия, вызванная ускорением катаболических процессов в опухоли. Для опухолей характерен феномен «субстратной ловушки» — она потребляет продукты, необходимые для жизнедеятельности организма: глюкозу, незаменимые аминокислоты, липиды и холестерин и т. д.

К паранеопластическим явлениям относятся также эндокринные расстройства (пароксизмы приливов при карциноидных опухолях, снижение толерантности к глюкозе и др.), нефропатия с почечной недостаточностью, нейропатии и неврологические нарушения, дерматиты и дерматозы (например, псориаз), миопатии и мышечные дистрофии, кардиодепрессия, артропатии и артрозы, нарушения деятельности органов желудочно-кишечного тракта.

У большого распространенными формами рака развиваются гемореологические расстройства: снижается деформируемость эритроцитов, повышается их агрегация и вязкость крови. Кроме того, может возникнуть обусловленный тромбопластической активностью опухолевых клеток паранеопластический синдром Труссо. Проявлениями гиперкоагуляционного синдрома являются артериальные и венозные тромбозы, мигрирующий тромбофлебит, тромбозы легочной артерии (ТЭЛА), абактериальный тромбоэндокардит, парадоксальная кровоточения, тромбоцитическая микроангиопатия и др. В их основе лежит активация коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза: многофакторное усиление агрегационных свойств тромбоцитов; синтез опухолевыми клетками и опухолево-ассоциированными макрофагами прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза; нарушение целостности и стабильности эндотелия сосудов, вызванное воздействием опухолевых цитокинов. Больные раком, подвергающиеся хирургическому лечению, составляют когорту с высоким риском венозных тромбозов: 0,2–5,0% больных, у которых перед

операцией не проводилась профилактика тромбообразования, погибают от послеоперационной легочной эмболии [6].

В иммунологическом отношении опухолевые клетки имеют ряд особенностей. Для них характерна утрата содержащихся в нормальных клетках антигенов АВ0 и Н — «антигенное упрощение», которое может быть связано с нарушениями функций гликозил-трансфераз или изменениями топологии участков антигенов А и В, к которым присоединяются иммунодоминантные углеводные группировки. Утрата АВ0- и Н-антигенов связана с прогрессией опухоли и часто коррелирует с развитием метастазов. Другая особенность — экспрессия «запретных» антигенов, отсутствующих на нормальных клетках здоровых людей и клетках других органов и тканей; она отмечается только при значительном изменении генома, и эти изменения не передаются по наследству. АГ проявляют себя как Lewis-ассоциированные или как Т-активированные. Из системы АВ0 запретными считаются А-подобные АГ у лиц с группами 0 или В, появляющиеся ввиду искажения синтеза цепей-предшественников (от Н- до А- и В-антигенов) [6].

Таким образом, при возникновении опухоли в организме наблюдаются выраженные изменения антигенного состава как самих трансформированных опухолевых клеток, так и клеток крови.

Изменения антигенных свойств эритроцитов при опухолях проявляются в основном снижением агглютинабельности эритроцитов, экспрессии на их поверхности АГ системы АВ0 и Н. При остром лейкозе эти процессы сильно выражены и обнаруживаются еще до развития лейкемии, а особенно при обострении заболевания; в период ремиссии отмечается возврат свойств клеток к исходному уровню. В период обострения у больных лейкемией отмечается также подавление экспрессии D-антигена, антигенный химеризм (появление эритроцитов А- и 0-группы), транслокации генов (например, из девятой хромосомы в 22-ю). Снижение синтеза антигенов АВ0 и Н

является предвестником метастазирования опухоли. Для эритроцитов опухолевых больных характерна также Т- и Тп-активация — развитие феномена Томсона, заключающегося в том, что нестерильно взятые эритроциты, оставленные при комнатной температуре на сутки и более, агглютинируют со всеми сыворотками АВ0-системы, то есть становятся полиагглютинабельными. Т-активированные АГ (серия Т-АГ и Тп-АГ) в норме на эритроцитах отсутствуют; они могут появляться у некоторых онкологических больных и при генерализованных инфекциях при воздействии на мембрану эритроцита ферментов-нейраминидаз и сиалидаз вирусов и других возбудителей (вирус гриппа, холерный вибрион, возбудители кишечных инфекций, коринебактерии и др.).

Полиагглютинабельность эритроцитов объясняется тем, что все сыворотки, включая аутологичные, содержат холодовые анти-Т- и анти-Тп-антитела. При Т- и Тп-активации в мембране эритроцитов снижается количество АГ М и N вследствие их модификации. Т-активация изменяет действие трансфераз системы АВ0, что приводит к вовлечению в гликозилирование других, в норме не предназначенных для этого иммунодоминантных группировок субстанции Н. Хотя и в норме гликозил-трансферазы проявляют перекрестную специфичность (А-трансфераза способна синтезировать В-подобную структуру и наоборот), но опухолевая болезнь значительно искажает это свойство и способствует формированию атипичных гликозил-трансфераз, синтезирующих причудливые АГ, начиная с необычных АВ0- и заканчивая специфическими опухолевыми АГ [6].

Указанные особенности антигенов эритроцитов создают определенные трудности при определении групп крови у онкологических больных. Однако сложности могут быть связаны и с другими, более общими, причинами. Так, расширение знаний о группах крови привело к возрастанию количества обнаруженных эритроцитарных антигенов: в настоящее время насчитываются 328 АГ,

объединенных в 30 систем, шесть коллекций и две антигенные серии. Для 44-х АГ эритроцитов до сих пор не определена принадлежность к какой-либо системе. Наряду с этим известно более 170 разновидностей D-АГ, в том числе более 70 видов «слабого» DAГ, трудно определяющегося в рутинных тестах.

Кроме того, под влиянием внешних факторов аллели системы АВ0 изменяются быстрее, чем другие аллели. В последние годы считается возможным существование антигена С в рамках системы АВ0, которая, таким образом, может насчитывать не два, а три антигена — А, В, С и, соответственно, три вида агглютининов — α, β, γ. Имеются также антигены цис-АВ, против которых образуются особые анти-АВ-антитела, которые не являются смесью анти-А- и анти-В-антител. В Японии частота лиц, имеющих их, составляет около 14 на 1 млн человек [6].

Еще одна сложность при типировании эритроцитарных антигенов связана с возможностью наличия *приобретенного В-антигена* у лиц с А-группой крови и формированием новой подгруппы А (В). У опухолевых больных и у лиц с инфекциями ЖКТ, а иногда и у здоровых этот эффект проявляется в присутствии ферментов грамотрицательных микроорганизмов (кишечная палочка, клостридии), способных конвертировать поверхностный антиген А эритроцитов в А (В). Анти-В-антитела в крови таких лиц могут реагировать с эритроцитами В, но не с собственными А (В) эритроцитами. Свойствами приобретенного В-антигена являются: транзитность; лучшая агглютинация с анти-В-антителами, полученными от лиц с группой А2, чем с А1; низкая антигенная активность; образование при иммунизации животных антител, реагирующих с приобретенным В; способность вызывать полиагглютинабельность содержащих его эритроцитов. В рутинных тестах эта кровь определяется как АВ, но при переливании крови «той же» группы АВ может наступить летальный исход [6].

Значимость концентрации антител при гемотрансфузиях у онко-

логических больных также велика. Для развития гемолиза решающим является количество АТ, адсорбированных на одном эритроците [12]. У лиц с группами крови А и В антитела относятся к классу Ig M, в группе 0 — Ig M и Ig G. Антитела Ig G, проходя через плаценту, могут вызывать гемолитическую болезнь новорожденных. По частоте посттрансфузионных осложнений при ошибках определения АВ0-система находится на первом месте: 60–120 мл перелитой несовместимой крови может привести к летальному исходу (на втором месте — резус-антигены, на третьем — Kell). Анти-А-, В-, D-антитела направлены преимущественно против мембранных липопротеинов и вызывают сильный гемолиз; анти-К-антитела направлены против гликопротеинов, поэтому для них характерен не столько гемолиз, сколько подавление гемопоэза (не только эритро-, но и миело-, тромбоцитопоэза), так как К-АГ экспрессируется на ранних гемопоэтических клетках-предшественниках [6].

Риск развития посттрансфузионных осложнений в зарубежных клиниках составляет около 1 : 10 000, в Российской Федерации — 1 : 12 500 [6]. Важно представлять последовательность «трансфузионно-опасных» АГ в виде шкал, различающихся в различных регионах:

$D > C > E > c > K > Fy(a)$
(Dausset J., 1959) [7];

$D > C > c > E > K > Fy(a)$
(Умнова М. А., 1967) [19];

$D > K > c > E > e > Fy(a) > Le > C > s$
(Мороков В. А., 1992) [14];

$D > K > E > c > Cw > e > C > Fy(a) > Fy(b) > Le(a) > s > P1 > N$
(Донсков С. И., 2007) [5];

$D (> 50\%) > K > e > c > E > Jk(a) > C > Jk(b) > Fy(b) (< 0,1\%)$
(Козинец Г. И. с соавт., 1997) [11];

$D > e > K > c > Fy(b) > C > Fy(a) > E$
(Рагимов А. А., Дашкова Н. Г., 2004) [17];

$D > C > E > K > c > Cw$
(Имельбаева Э. А. с соавт., 2004) [9].

Для предупреждения развития посттрансфузионных осложнений важно вести учет индекса сенсбилизации (ИС) населения, то есть количества лиц, имеющих антиэри-

троцитарные антитела. По нашим данным, частота выявления аутоантител у доноров в Республике Башкортостан составляет $0,2 \pm 0,03\%$; выявление чаще происходит в период с мая по июль ($0,4 \pm 0,03\%$). У «общих» больных аутоантитела обнаруживаются в 4,2–6,6% случаев, у опухолевых больных в 1,8–2,0%. По литературным данным, наиболее частой причиной аутоиммунизации антигенами эритроцитов у человека является «слабый» антиген Du системы резус ($1,1 \pm 0,08\%$ от общего числа доноров г. Уфы). Холодовые АТ не вызывают гемолиза и осложнений трансфузии, поэтому за рубежом учитываются только тепловые АТ (в антиглобулиновом тесте).

Из полученных нами данных следует, что при ИС у доноров РБ, равном 0,2%, риск гемотрансфузионных осложнений у пациентов с онкопатологией составляет 1 : 500, при ИС = 0,4% (весной) — 1 : 250; при ИС = 1,8% — 1 : 55,5; при ИС = 4,2–6,6% — 1 : 24–1 : 15. Таким образом, онкологические больные относятся к группе высокого риска развития посттрансфузионных осложнений.

По мере увеличения чувствительности методов будет возрастать частота выявления АТ у доноров, что существенно повысит стоимость исследований. В связи с этим типировать доноров, сдающих кровь реже трех раз в год, нецелесообразно. При определении АТ необходимо знать их критический уровень (в разных методах он различается): если титр АТ у донора выше критического, компоненты крови группы 0 нельзя переливать реципиентам групп А/В (такие титры выявляются у 3–4% доноров) [13].

Определение ИС (то есть уровня аллоиммунизации) доноров и отдельных групп населения в регионе нужно рассматривать как должностную обязанность иммуногематологов, работающих в службе крови [8]. ИС является относительно постоянной величиной, зависящей от этнических, биологических, антропологических и геногеографических особенностей региона. В отдельных

группах больных ИС может отражать степень риска развития осложнений при проведении гемокомпонентной терапии.

Выводы

1. Особенности эритроцитарных антигенов и показатели изосенсибилизации онкологических больных свидетельствуют о том, что они являются трансфузионно-опасными реципиентами.
2. Для обоснованного обеспечения больных компонентами крови необходимо знать частоты распределения групповых антигенов эритроцитов, уровень аллоиммунизации антигенами эритроцитов населения региона в целом и его отдельных групп, что важно для профилактики посттрансфузионных реакций и осложнений гемолитического типа.
3. Основным критерием для предупреждения посттрансфузионных осложнений при использовании донорских гемокомпонентов является качественное определение групп крови по системам АВ0, резус и Келл, а также скрининг наличия антиэритроцитарных антител. Это значительно упрощает подбор совместимых эритроцитов для трансфузии реципиентам, в том числе сенсибилизированным.
4. При невозможности оперативного подбора крови для реципиента перед проведением оперативных вмешательств рекомендуется заготовка аутокрови либо использование современных синтетических веществ-переносчиков кислорода (перфтораны и др.).

Список литературы

1. Абелев Г. И. Дифференцировка и опухолевый фенотип в клетках лейкозов и лимфом. // Клиническая онкогематология. — М.: Медицина, 2001. — С. 116–123.
2. Богомазова И. В., Соловьева И. Н., Рагимов А. А. Современные аспекты инфузионно-трансфузионной тактики при абдоминальной гистерэктоми. // Вестник службы крови России. — 2004. — № 2. — С. 9.
3. Ганцев Ш. Х. Онкология. Учебник для мед. вузов. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 488 с.
4. Горобец Е. С., Будейнок Ю. В., Николаева Е. В. Риск переливания крови онкологическим больным. — Российский онкологический научный центр РАМН, Москва. Доступно на сайте www.nedug.ru.

5. Донсков С. И., Липатова И. С. Индивидуальные и групповые особенности антиглобулинообразования у доноров-добровольцев при реиммунизации антигенами резус и Келл. // Вестник службы крови России. — 2007. — № 2. — С. 17–23.
6. Донсков С. И., Мороков В. А. Группы крови человека. Руководство по иммуносерологии. М.: ИП «Скорородов В. А.», 2011. — 1010 с.
7. Доссе Ж. Иммуногематология. // пер. с фр., под ред. П. Н. Косякова. М.: Медгиз, 1959. — 634 с.
8. Зборовская И. Б. Супрессоры опухолевого роста (антионкогены), механизмы действия, участие в развитии гемобластозов. // Клиническая онкогематология. — М.: Мед., 2001. — С. 29–35.
9. Имельбаева Э. А., Каримова Н. М., Степанова В. Т., Богданов Р. Р. Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных минорными антигенами эритроцитов системы резус. // Здоровоохранение Башкортостана. — 2005. — № 9. — С. 228–230.
10. Клиническая иммунология. // под ред. А. В. Караулова. — М.: Мед. информ. агентство, 1999. — 603 с.
11. Козинец Г. И., Арустамян Ю. С., Ашуров Г. Д. и др. Исследование системы крови в клинической практике. — М.: Триада-Х, 1997. — 480 с.
12. Мазова А. В. Иммуногематологические и инфекционные показатели крови доноров и пациентов при гемотрансфузионной терапии в педиатрической практике. — Дисс... канд. мед. наук. — М., 2002. — 118 с.
13. Минеева Н. В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. СПб. — 2004. — 188 с.
14. Мороков В. А. Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных минорными антигенами эритроцитов (научное и методическое обоснование). Автореф. дисс. ... д.м.н. — М., 1992. — 49 с.
15. Нерсисян В. М. Генетические маркеры крови при анкилозирующем спондилите и синдроме Рейтера в популяции армян. // Медицинская наука Армении. — 2007. — № 4. — Доступно на сайте www.medpractic.com.
16. Новик А. В. Анемия и метаболические расстройства у онкологических больных. // Практическая онкология. — 2009. — Т. 10, № 3.
17. Рагимов А. А., Дашкова Н. Г. Трансфузионная иммунология. — М.: МИА, 2004. — 280 с.
18. Тюняев А. А. Синдром гомеологическо-хромосомного иммунодефицита. // Организмика — фундаментальная основа всех наук. Том III. — М.: Медицина, 2008. — Доступно на сайте orgi.com/pef/ru.
19. Умнова М. А. Изоиммунные свойства крови человека и их значение в клинической практике. Автореф. дисс. ... д.м.н. — М., 1967. — 52 с.



Инновационная точность профессиональных холодильных шкафов **LIEBHERR** для лабораторий



- Электронный блок управления PROFI позволяет установить температуру с точностью до 0,1°C
- Визуальная и звуковая сигнализация в случае изменения температуры, незакрытой двери или отсутствия питания
- Учет и запись фактических значений температуры и фиксация аварийных ситуаций
- Встроенный аккумулятор 12 В обеспечит автономную работу сигнализации, запись, учет и хранение данных в случае пропадания питания по сети
- ИК порт, RS 485 интерфейс и безпотенциальные контакты для сигнализации
- 3 точки высокоточной калибровки



ООО «Либхерр-Русланд»
123104 Москва, Большой Палашевский пер. д.13\2
+7 495 280-03-27 (доб. 2056),
+7 495 280-03-76, +7 495 280-03-28
www.lab.liebherr.com

LIEBHERR

Фибринолитическая активность крови на разных сроках физиологически протекающей беременности

А. П. Момот, д.м.н., проф.^{1,2}; И. А. Тараненко, к.м.н.^{1,2}; Л. П. Цывкина, д.м.н., проф.^{1,2}; Н. И. Фадеева, д.м.н., проф.²; Г. В. Сердюк, д.м.н.^{1,2}; И. Ю. Кудинова³, М. В. Медведева⁴

¹Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, г. Барнаул

²ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» (АГМУ) Минздрава России, г. Барнаул

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул

⁴ООО «Инвитро-Сибирь», г. Новосибирск

Blood fibrinolytic activity at different stages of physiological pregnancy

A. P. Momo^{1,2}, I. A. Taranenko^{1,2}, L. P. Tsyvkina^{1,2}, N. I. Fadeyeva², G. V. Serdyuk^{1,2}, I. Y. Kudinova³, M. V. Medvedeva⁴

¹Altai's Branch of Hematology Research Centre, Barnaul, Russia

²Altai State Medical University, Barnaul, Russia

³Regional (Krai) Clinical Hospital, Barnaul, Russia

⁴Invitro-Siberia Co., Novosibirsk, Russia



А. П. Момот

Резюме

Учитывая высокую значимость фибринолитической активности крови для успешного течения беременности и родов, приводятся допустимые диапазоны значений уровней плазминогена, тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена первого типа в различные сроки гестации. Приведенные расчеты могут быть использованы в качестве ориентировочных при исследовании системы гемостаза у беременных женщин и формирования групп риска по кровотечениям и тромбозам.

Ключевые слова: фибринолиз, тканевой активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена первого типа, физиологически протекающая беременность.

Summary

Taking into consideration high importance of blood fibrinolytic activity for successful pregnancy and delivery, allowable values of levels of plasminogen, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 at different stages of gestation are provided. These calculations may be used as indicative in a study of hemostatic system in pregnant women and in a formation of groups at risk for bleeding and thrombosis.

Key words: fibrinolysis, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type 1, physiological pregnancy.

Беременность связывается с глубокой физиологической перестройкой функционирования многих органов и систем. Это проявляет себя и в локальных, и системных изменениях гемостатического и фибринолитического потенциалов крови, протромбогенных эффектах эндотелия кровеносных сосудов [1–3]. Фибринолитическая активность крови, противопоставляемая в ряде авторитетных источников системе гемостаза, в силу методических сложностей ее анализа остаётся недооцененной для клинической практики, а беременность тем более скрывает этот важнейший механизм поддержания жидкого состояния крови от внимания исследователей. Тем не менее

проблемы фибринолиза при беременности, в родах и в послеродовом периоде ассоциируются со значительной заболеваемостью и смертностью для матери и плода [4–8], что предопределяет актуальность дальнейших исследований в данной области.

Совершенствование технологий лабораторной оценки отдельных участников системы фибринолиза позволило обеспечить достаточно глубокую и точную характеристику фибринолитического потенциала крови и сосудистой стенки, дистанцируясь от различных вариантов оценки так называемого «времени лизиса сгустка» и малоинформативной регистрации полиморфизма

гена ингибитора активатора плазминогена первого типа (PAI-1, генотип 4G/5G) с переходом на аналитические измерения таких важных компонентов изучаемой системы, как уровень плазминогена, количество и активность тканевого активатора плазминогена (t-PA), урокиназного активатора плазминогена (u-PA), ингибиторов активатора плазминогена первого и второго типов (PAI-1 и PAI-2), α_2 -антиплазмина, а также тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (TAFI), каждый из которых имеет самостоятельное значение в реализации событий, предшествующих растворению фибрина. Можно констатировать и то, что, несмотря на имеющиеся публикации,

касающиеся нормативных значений показателей системы фибринолиза при физиологической беременности [3, 9, 10], данных в этой области крайне мало.

Цель настоящей работы заключалась в определении динамики изменений и референтных значений ряда ведущих показателей фибринолиза (плазминогена, t-PA и PAI-1) в различные сроки физиологически протекающей беременности и в первые дни после родоразрешения.

В рамках проспективного исследования были получены данные о 301 женщине, обследованной в женских консультациях и родильном доме № 2 г. Барнаула. Исследования выполнялись в лаборатории патологии гемостаза краевой клинической больницы (г. Барнаул) при участии сотрудников Алтайского филиала Гематологического научного центра (г. Барнаул), лаборатории гематологии ЦНИЛ Алтайского государственного медицинского университета (г. Барнаул) и лаборатории ООО «Инвитро-Сибирь» (г. Новосибирск). Представленное исследование было одобрено локальным этическим комитетом АГМУ (выписка из протокола № 14 от 11.12.2013), и все участницы дали свое информированное согласие.

С учетом результатов клинического и лабораторного обследования проводилась консультация акушером-гинекологом, терапевтом и гематологом, после чего решался вопрос о включении женщины на том или ином сроке беременности в настоящее исследование. Учитывались данные у перво- и повторнбеременных в возрасте от 18 до 35 лет. Критерии включения и исключения из исследования, характеристика обследованных женщин и рожденных детей при настоящей беременности были приведены в недавно опубликованных нами работах [1, 11].

Выбраны следующие контрольные этапы для исследования системы гемостаза, учитывающие «критические» сроки беременности: прегравидарный период, 6–8 недель, 12–13 недель, 22–24 недели, 34–36 недель и 2–3-е сутки после родораз-

Таблица 1
Результаты оценки уровня плазминогена в плазме крови в процентах

Этап обследования	Срок беременности	Me	X	Референтный интервал (2,5 и 97,5%)
1	До беременности (n=48)	98,50	99,48	83,00–120,00
2	6–8 неделя (n=50)	111,00	111,70	87,00–140,00
3	12–13 неделя (n=38)	154,50	151,48	107,55–177,08
4	22–24 неделя (n=52)	155,50	156,63	132,80–185,45
5	34–36 неделя (n=37)	166,00	165,00	142,60–193,60
6	На 2–3 сутки после родов (n=46)	136,50	137,48	110,13–164,88

решения. Все женщины, принятые в исследование, обследовались, как правило, однократно.

Техника лабораторного обследования. Взятие венозной крови осуществлялось из локтевой вены в пробирки VACUETTE с буферным раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 (9NC Coagulation sodium citrate 3,2%). Кровь центрифугировали при 1 400 g в течение 15 минут при комнатной температуре. Перед проведением иммуноферментных анализов плазму хранили при температуре –40 °C в низкотемпературном холодильнике MDF-192 Ultralow Temperature Freezer (Sanyo) от одних суток до одного месяца.

Содержание плазминогена в плазме крови определяли амидолитически с помощью набора реагентов «ХромоТех-Плазминоген» (фирмы «Технология-Стандарт») на спектрофотометре Photometr 5010 v5+ (Robert Riele GmbH & Co., KG). При оценке уровней антигена тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена первого типа (PAI 1), применялись наборы реагентов для иммуноферментных исследований фирмы Technoclone GmbH, соответственно, t-PA Combi Actibind ELISA и TECHNOZYM® PAI-1 Actibind® ELISA. Данные тесты выполнялись с помощью фотометра Bio-Rad 680 (Bio-Rad Laboratories). Исследования проводились в соответствии с рядом известных руководств и рекомендаций в области лабораторной диагностики нарушений гемостаза [12, 13].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использо-

ванием программ Microsoft Office Excel 2003, Statistica 6.1. Использовался непараметрический критерий Манна-Уитни для двух независимых групп. Статистически значимыми принимались различия $p < 0,05$. Для показателей каждого теста на разных этапах обследования были рассчитаны: медиана (Me), среднее значение (X) и референтные интервалы (2,5–97,5%). На рисунках представлены 95% допустимые интервалы значений (ДИ 95%).

Результаты и обсуждение

По итогам проведенного исследования уровень плазминогена значительно увеличивался по мере течения беременности, а прирост (по медиане, в сравнении с данными до беременности) составил 12,6; 56,3; 57,9 и 68,5 процентов соответственно на втором, третьем, четвертом и пятом этапах (табл. 1).

Можно видеть также, что вслед за повышением умеренное снижение концентрации плазминогена произошло в первые дни после родоразрешения (на 17,8%) в сравнении с данными, полученными на 34–36 неделе беременности.

Найденные в работе динамические изменения уровня плазминогена отражены на рис. 1, в соответствии с которым достоверно значимые изменения наблюдались уже в ранние сроки беременности (6–8 недель), а с 12–13 недели изучаемый показатель был максимально выраженным вплоть до 34–36 недели.

Интересно, что данный параметр фибринолитической системы крови отсутствует в справочной табли-

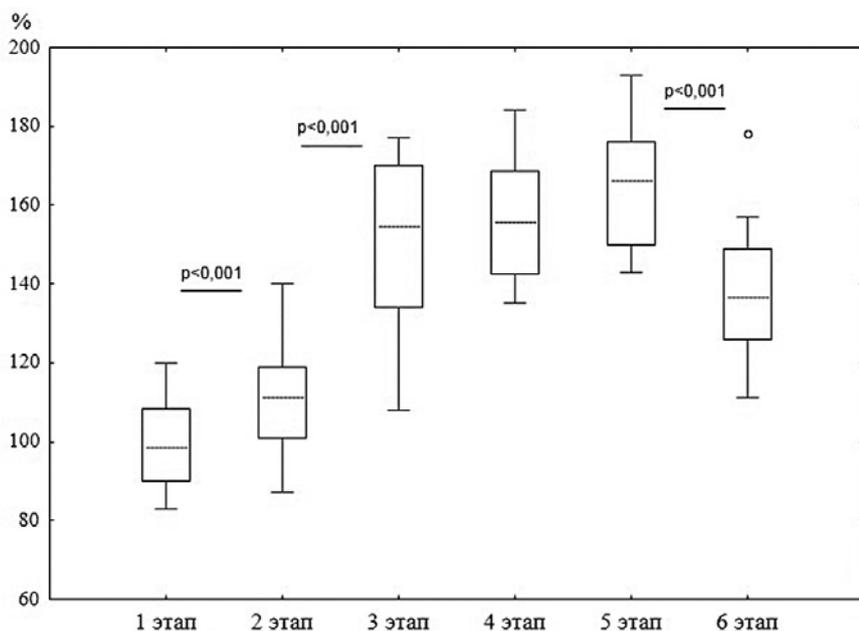


Рисунок 1. Динамика концентрации плазминогена в плазме крови при беременности.

це для клиницистов, опубликованной *Abbassi-Ghanavati M. et al.* [3]. *Kruithof E. K. et al.* [14], измеряя плазминоген методом ракетного иммуноэлектрофореза, не нашли существенных отличий у беременных и небеременных женщин. Однако в более поздних работах увеличение концентрации плазминогена при беременности, отмеченное нами, также описывалось рядом авторов [15, 16].

Увеличение уровня плазминогена во время беременности, по литературным данным, ассоциируется с нарастанием концентрации фибриногена и замедленной секрецией эндотелием кровеносных сосудов [17, 18]. В работе *Uchikova E. H. et al.* [16] отмечается, что положительная динамика концентрации плазминогена связана как с гиперпродукцией

данного профермента, так и со сниженным его использованием при физиологической беременности. Эти же авторы полагают, что такое изменение уровня плазминогена может рассматриваться и как защитная реакция, снижающая вероятность внутрисосудистого тромбообразования. Возвращаясь к полученным данным, обращает на себя внимание также относительное, но достоверно выраженное снижение концентрации плазминогена в первые 2–3 дня после родоразрешения. Учитывая, что плазминоген имеет родство к фибрину, в толще которого он активируется [19], этот факт хорошо объясним, учитывая интенсивное фибринообразование в травмированных в родах кровеносных сосудах. Во всяком случае, имеются сообщения о принципиальной связи

венозного тромбоза с уменьшением концентрации плазминогена в кровотоке [20, 21].

Как известно, для реализации своего назначения плазминогену необходимо трансформироваться в активную форму молекулы — плазмин. В число основных активаторов плазминогена входит t-PA, имеющий эндотелиальное происхождение и секретирующийся в кровоток при воздействии известных стимулов, таких как десмопрессин, венозная окклюзия (в том числе при проведении «манжеточной» пробы) или физической нагрузки [19, 22, 23]. Данный активатор уникален, поскольку его действие высокоспецифично по отношению к фибрину. Так, трансформация плазминогена в плазмин под воздействием t-PA, но в отсутствие фибрина, идет крайне медленно и только на фибрине t-PA обеспечивает превращение Glu-плазминогена в протеолитически активный плазмин [19, 24].

В соответствии с полученными в настоящей работе данными, уровень t-PA имел умеренную тенденцию к увеличению на протяжении течения всей беременности (табл. 2).

По результатам расчетов уровень t-PA на втором этапе исследования повысился на 14,7%, далее прирост составил 40,0% на третьем, 58,9% на четвертом и 97,7% на пятом этапах (в сравнении с данными, полученными в прегравидарном периоде), что, однако, не было статистически значимым.

В работах ряда авторов также сообщается об умеренном увеличении уровня t-PA в плазме крови беременных женщин без какой-либо выявленной патологии [25, 26]. Снижение уровня и активности t-PA обычно связывается как с повышенным риском тромбозов [22, 27], так и с осложнениями течения беременности [28]. В частности, установлено, что уровень t-PA при синдроме потери плода в первом триместре в два раза ниже, чем в эти же сроки физиологически протекающей беременности [29]. В другой работе снижение t-PA ассоциировалось с задержкой внутриутробного развития и преэклампсией [30].

Таблица 2
Результаты оценки уровня тканевого активатора плазминогена (t-PA), нг/мл

Этап обследования	Срок беременности	Me	X	Референсный интервал (2,5 и 97,5%)
1	До беременности (n=48)	5,23	6,21	1,09–14,86
2	6–8 неделя (n=49)	6,00	6,04	0,98–15,00
3	12–13 неделя (n=41)	7,31	8,42	0,87–20,27
4	22–24 неделя (n=54)	8,30	8,83	2,24–25,14
5	34–36 неделя (n=37)	10,34	10,21	1,86–26,31
6	На 2–3 сутки после родов (n=43)	7,59	8,18	1,84–19,14

Таблица 3

Допустимый диапазон значений уровня PAI-1, ед/мл

Этап обследования	Срок беременности	Ме	Х	Референтный интервал (2,5 и 97,5%)
1	До беременности (n=48)	3,01	3,87	2,32–10,96
2	6–8 неделя (n=50)	2,84	3,27	2,33–7,20
3	12–13 неделя (n=42)	2,99	3,55	2,54–8,59
4	22–24 неделя (n=57)	4,54	6,05	2,77–14,10
5	34–36 неделя (n=37)	15,26	19,44	2,95–54,86
6	На 2–3 сутки после родов (n=46)	2,74	3,14	2,27–6,37

К числу основных ингибиторов t-PA относится PAI-1 [24, 31]. Как и t-PA данный ингибитор продуцируется эндотелиальными клетками кровеносных сосудов, гепатоцитами, моноцитами, макрофагами, фибробластами, мышечными клетками и относится к семейству серпинов. PAI-1 проникает в сгустки фибрина в концентрации, в 500 раз превышающей его уровень в плазме крови, что приводит к стабилизации тромба и увеличивает его резистентность к разрушению [24, 32].

В соответствии с полученными нами данными, уровень PAI-1 во время физиологической беременности (вплоть до 12–13 недель гестации) находился в пределах колебаний значений этого показателя у небеременных женщин. Однако в последующем, во второй половине беременности, отмечался «взрывной» рост концентрации PAI-1 в 1,5 и 5,0 раза (по медиане, от исходного уровня, соответственно на четвертом и пятом этапах исследования) (табл. 3).

После родоразрешения уровень этого ингибитора вернулся к исходным (до беременности) данным, достоверно снизившись (по медиане) на 82% в сравнении с данными на 34–36 неделях беременности (рис. 2).

Приведенные результаты вполне согласуются с имеющимися в литературе данными об увеличении уровня PAI-1 на поздних стадиях беременности [25, 33]. Важно отметить, что ряд исследователей обнаруживали более раннее по срокам беременности нарастание концентрации PAI-1 при таких осложнениях гестации, как преэклампсия и задержка внутриутробного развития плода [33, 34]. Можно учесть и интересную информацию Е. Ю. Ишутинной [29], в соответствии с которой показано превышение уровня PAI-1 над уровнем t-PA при привычном невынашивании в первом триместре беременности (в сравнении с физиологической нормой), что позволило автору рассматривать увеличение уровня PAI-1 и снижение уровня t-PA в качестве маркерных сдвигов, отражающих степень эндотелиопатии в рассмотренных клинических случаях.

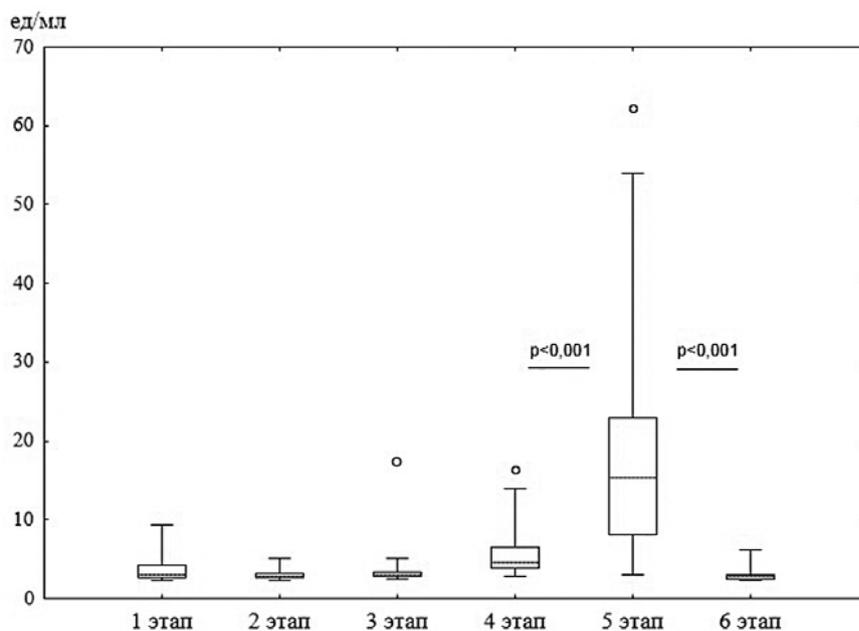


Рисунок 2. Динамика уровня PAI-1 в плазме крови при беременности.

Таблица 4

Медиана и допустимый диапазон значений отношения t-PA к PAI-1

Этап обследования	Срок беременности	Ме	Х	Референтный интервал (2,5 и 97,5%)
1	Вне беременности (n=43)	1,54	1,81	0,17–4,98
2	6–8 неделя (n=48)	1,60	2,01	0,30–5,48
3	12–13 неделя (n=40)	2,49	2,63	0,31–7,15
4	22–24 неделя (n=52)	1,53	1,76	0,51–5,30
5	34–36 неделя (n=35)	0,53	0,89	0,07–3,26
6	На 2–3 сутки после родов (n=42)	2,66	2,91	0,67–7,03

Для визуализации этих и полученных в настоящей работе данных был проведен расчет отношения уровней t-PA к PAI-1 в разные сроки физиологически протекающей беременности (табл. 4). Это отношение резко снижалось в период времени, начиная с 22–24 недели вплоть до окончания срока беременности.

На рис. 3 отображена динамика изменения отношения t-PA к PAI-1 и достоверности различий между отдельными этапами предпринятого исследования.

Полученные данные косвенно свидетельствуют о снижении, несмотря на гиперплазминогемию, пристеночных реакций фибринолиза

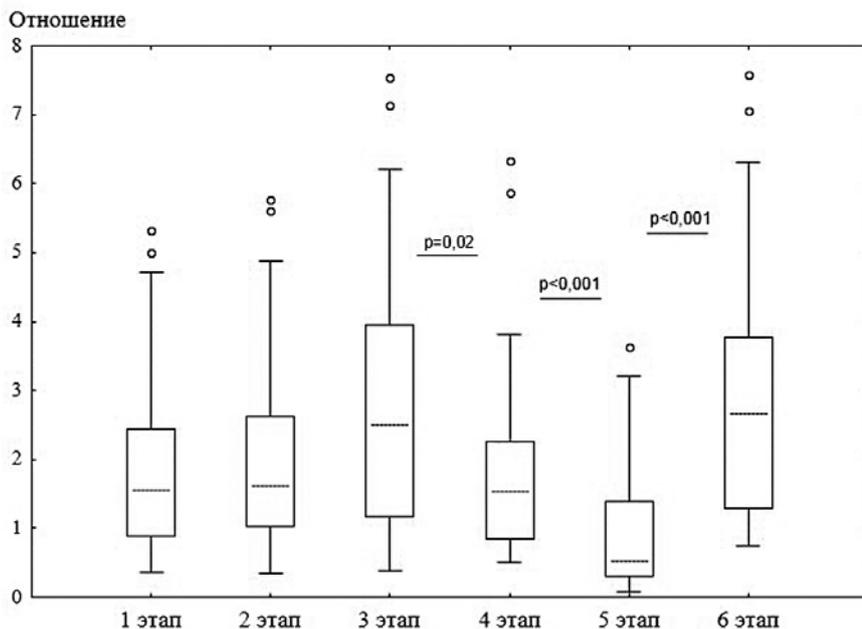


Рисунок 3. Динамика отношения t-PA к PAI-1 при беременности.

в период перед родоразрешением, что должно учитываться при принятии решения о применении такого системного гемостатического препарата, как транексамовая кислота, уменьшающего кровотечение в родах, но способного вызвать окклюзию почечных артерий или системный тромбоз [35]. Как известно, данный препарат по механизму действия является аналогом PAI-1, блокирующим лизин-связывающие участки в плазминогене, в связи с чем последний не способен взаимодействовать с фибрином. По этой причине плазминоген не может активироваться при посредстве t-PA в активный плазмин [36].

Заключение

В настоящем исследовании оценена динамика уровня ряда известных участников фибринолитических реакций в разные сроки физиологически протекающей беременности, определены допустимые интервалы значений концентрации плазминогена, t-PA и его ингибитора PAI-1. В ходе работы выявлен феномен гиперплазминогемии, усиливающийся по мере приближения к срокам родоразрешения. В это же время отмечено преобладание уровня PAI-1 над уровнем t-PA, что свидетель-

ствовало в целом об ингибировании пристеночных фибринолитических реакций перед родами.

Представленная информация может быть полезна для лучшего понимания механизмов уникального гемостатического баланса во время беременности, а приведенные расчеты могут быть использованы в качестве ориентировочных при исследовании системы гемостаза у беременных женщин и формирования групп риска по кровотечениям и тромбозам.

Отметим также, что в работе были изучены и другие участники и продукты фибринолитических реакций: урокиназный активатор плазминогена (u-PA), α_2 -антиплазмин, тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (TAFI) и D-димеры. Эти материалы будут включены в последующие публикации в рамках поднятой темы.

Список литературы

1. Момот, А. П. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на разных сроках физиологической беременности. // А. П. Момот, И. А. Тараненко, Д. А. Трухина, В. В. Романов. // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. — 2014. — Т. 1. — № 2. — С. 27–31.
2. Бышевский, А. Ш. Гемостаз при физиологической беременности, беременности с артериальной гипертензией и преэклампсией. // А. Ш. Бышевский, В. А. Полякова, А. Ю. Рудзевич. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2010. — № 4 (44). — С. 13–30.

3. Abbassi-Ghanavati, M. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. // M. Abbassi-Ghanavati, L. G. Greer, F. G. Cunningham. // *Obstet Gynecol.* — 2009 Dec. — Vol. 114, № 6. — P. 1326–1331.
4. Бицадзе, В. О. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария, Д. Х. Хизроева и др. // *Практическая медицина.* — 2012. — № 5. — С. 22–29.
5. Момот, А. П. Фармакотерапия массивных акушерских кровотечений. // А. П. Момот, И. В. Молчанова, В. Б. Цхай // *Акушерство и гинекология.* — 2010. — № 4. — С. 3–10.
6. Brenner, B. Haemostatic changes in pregnancy. // B. Brenner // *Thromb Res.* — 2004. — Vol. 114, № 5–6. — P. 409–414.
7. O'Riordan, M. N. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. // M. N. O'Riordan, J. R. Higgins // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2003. — Vol. 17, № 3. — P. 385–396.
8. Franchini, M. Haemostasis and pregnancy. // M. Franchini // *Thromb Haemost.* — 2006. — Vol. 95, № 3. — P. 401–413.
9. Klajnbard, A. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period / A. Klajnbard, P. B. Szecsi, N. P. Colov et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2010 Feb. — Vol. 48, № 2. — P. 237–248.
10. Ramsay, M. Normal hematological changes during pregnancy and the puerperium. // M. Ramsay // *The Obstetric Hematology Manual* // Ed. by S. Pavord, B. Hunt. — New York: Cambridge University Press, 2010. — P. 3–12.
11. Момот, А. П. Референтные значения уровня и активности фактора Виллебранда, металлопротеиназы ADAMTS-13, активности тромбоцитов при физиологически протекающей беременности. // А. П. Момот, П. А. Кирышенков, Д. А. Трухина и др. // *Акушерство и гинекология.* 2014. — № 2. — С. 46–52.
12. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза: монография. // З. С. Баркаган, А. П. Момот — Издание 3-е. М.: Изд-во Ньюдиамед, 2008. — 292 С.
13. *Practical Hemostasis and Thrombosis.* — 2nd ed. // Ed. Be Key N., Makris M., O'Shaughnessy, Lillicrap D. — Oxford: Blackwell publishing Ltd., 2009. — 311 P.
14. Kruihof, E. K. Gudinchet Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors / E. K. Kruihof, C. Tran-Thang, J. Hauert et al. // *Blood.* — 1987. — Vol. 69, № 2. — P. 460–466.
15. Blombäck, M. Changes in blood coagulation and fibrinolysis during pregnancy and the menstrual cycle: new methods for detecting the changes. // M. Blombäck // *Adv. Contracept.* — 1991. — № 7. — P. 259–272.
16. Uchikova, E. H. Changes in haemostasis during normal pregnancy. // E. H. Uchikova, I. I. Ledjev // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2005. — Vol. 119, № 2. — P. 185–188.
17. Серов, В. П. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. // В. П. Серов, А. Д. Макацария, М.: Медицина, 1987. — 288 с.

18. Koelbe, H. Influence of delivery on plasminogen activator inhibitor activity. // H. Koelbe, J. Kirchheimer, G. Tatra // J. Perinat. Med.—1989.— Vol. 17, № 2.— P. 107–111.
19. Фибринолиз. Современные фундаментальные и клинические концепции. Пер. с англ.— Ред. Гаффни П. Дж., Балкув-Улютин С. М.: Изд-во Медицина, 1982.— 240 с.
20. Girolami, A. Thrombotic manifestations in plasminogen deficiency and in plasminogen abnormalities. // A. Girolami, A. Lazzaro, P. Simioni // *Thromb Haemostas.*— 1988.— Vol. 60, № 3 — P. 528 (Letter).
21. Hach-Wunderle, V. Congenital deficiency of plasminogen and its relationship to venous thrombosis. // V. Hach-Wunderle, J. Scharer, R. Loffenberg // *Thromb. Haemostas.*— 1988.— Vol. 59, № 2.— P. 277–280.
22. Баркаган, З. С. Геморрагические заболевания и синдромы: монография. // З. С. Баркаган — Изд. 2-е. М.: Изд-во Медицина.— 1988.— 528 С.
23. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. // А. П. Момот — СПб.: Изд-во Форум, 2006.— 208 С.
24. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография. // Б. И. Кузник. Чита: Экспресс-издательство, 2010.— 832 С.
25. Borelli, A. Haemocoagulative modifications correlated with pregnancy. // A. Borelli, D. De Lucia, M. Bernacchi et al. // *Minerva Gynecol.*— 2006 Aug.— Vol. 58, № 4.— P. 315–322.
26. Choi, J. W. Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during pregnancy. // Choi J. W., Pai S. H. // *Ann. Hematol.*— 2002.— Vol. 81, № 11.— P. 611–615.
27. Meltzer, M. E. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1. // M. E. Meltzer, T. Lisman, de P. G. Groot et al. // *Blood.*— 2010.— Vol. 116, № 16.— P. 113–121.
28. Maiello, M. Hypercoagulability during pregnancy: evidences for a thrombophilic state. // M. Maiello, M. Torella, L. Caserta // *Minerva Gynecol.*— 2006.— Vol. 58, № 5.— P. 417–422.
29. Ишутина, Е. Ю. Состояние фибринолитической системы крови в первом триместре беременности у женщин с привычным невынашиванием: Автореф. дис. канд. мед. наук. // Е. Ю. Ишутина — СПб., 2004.— 21 С.
30. Lindoff, C. Plasminogen activator of urokinase type and its inhibitor of placental type in hypertensive pregnancies and in uterine growth retardation; possible markers of placental function. // C. Lindoff, B. Astedt // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1994.— Vol. 171, № 1 — P. 60–64.
31. Booth, N. A. Plasminogen activator inhibitor from human endothelial cells. Purification and partial characterization. // N. A. Booth, I. R. Mac Gregor, N. R. Hunter, B. Bennett // *Eur. J. Biochem.*— 1987.— Vol. 165, № 6.— P. 595–600.
32. Шиффман, Ф. Дж. Патология физиология крови. // Ф. Дж. Шиффман, Пер. с англ.— М.: Изд-во БИНОМ, 2007.— 448 С.
33. Saleh, Y. Expression of urokinase plasminogen activator, its receptor and plasminogen activator inhibitor in the plasma of pathological pregnancy women. // Y. Saleh, M. Pawelec, M. Siewinski et al. // *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics.*— 2004.— Vol. 5, № 1. ([ipub.com/IJGO/5/1/10594](http://pub.com/IJGO/5/1/10594)).
34. Estelles, A. Fibrinolysis in preeclampsia. // A. Estelles, J. Gilabert, R. Espana et al. // *Fibrinolysis.*— 1987.— № 1.— P. 209–214.
35. Момот, А. П. Управление гемостазом при критических состояниях. Аргументы «за» и «против» фармакологического подавления фибринолиза в профилактике и купировании массивных кровотечений. // А. П. Момот, Я. Н. Шойхет, И. В. Молчанова, Л. П. Цыпкина // *Проблемы клинической медицины.*— 2011.— № 3–4 (25).— С. 98–104.
36. Gleeson, N. C. The effect of tranexamic acid on measured menstrual loss and fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. // N. C. Gleeson, F. Buggy, B. L. Sheppard, J. Bonnar // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*— 1994.— Vol. 73, № 3.— P. 274–277.



9-11 сентября 2014

Правительство Волгоградской области, Администрация Волгограда
Волгоградский государственный медицинский университет
НП "Национальная организация дезинфекционистов"
Выставочный центр "Царицынская ярмарка"

XXV специализированная межрегиональная выставка



МЕДИЦИНА

и ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

В рамках выставки специализированная экспозиция
ЗДОРОВЬЕ МАМЫ И МАЛЫША



ВОЛГОГРАД

Дворец Спорта профсоюзов

www.zarexpo.ru

Генеральный
информационный партнер



ВЦ "ЦАРИЦЫНСКАЯ ЯРМАРКА"

Волгоград, пр. Ленина, 65, тел./факс: (8442) 26-50-34, e-mail: nastya@zarexpo.ru



В. В. Вельков



О. И. Резникова

Современная лабораторная диагностика хронической и острой ренальной дисфункции

В. В. Вельков, О. И. Резникова

ЗАО «ДИАКОН», г. Пушкино, Московская область

Modern laboratory diagnostics of chronic and acute renal dysfunction

Velkov V. V., Reznikova O. I.

Diakon Co., Pushchino, Russia

Резюме

Краткий обзор, касающийся новых возможностей для раннего выявления хронической и острой дисфункции почек и дифференциальной диагностики: а) гломерулярной и тубулярной патологии (биомаркер цистатин С, измеряемый в сыворотке и в моче); б) преренальных, ренальных, постренальных, а также гломерулярных и тубулярных патологий (белки, измеряемые в моче: альбумин, трансферрин, иммуноглобулины G, $\alpha 1$ -микроглобулин, $\beta 2$ -микроглобулин и $\alpha 2$ -макроглобулин); в) острого повреждения почек (маркер, измеряемый в сыворотке и в моче, — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов NGAL).

Ключевые слова: патология почек, дифференциальная диагностика, биомаркер.

Summary

The brief review of the new opportunities for early detection of chronic and acute kidney dysfunctions and for the differential diagnostics of: a) glomerular and tubular pathologies (the biomarker Cystatin C in serum and in urine); b) prerenal, renal, postrenal and glomerular and tubular pathologies (urinary biomarkers: Albumin, Transferrin, Immunoglobulins G, $\alpha 1$ -microglobulin, $\beta 2$ -microglobulin and $\alpha 2$ -macroglobulin in urine); c) acute kidney injury (NGAL — Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in serum and urine).

Key words: renal pathology, differential diagnostics, biomarker.

Весьма актуальными задачами лабораторной диагностики в области нефрологии являются: А. ранняя дифференциальная диагностика хронических патологий, в частности: 1) гломерулярных, 2) тубулярных, 3) преренальных, 4) ренальных, 5) постренальных и Б. ранняя диагностика острой почечной недостаточности.

Цистатин С — ранний маркер гломерулярной и тубулярной дисфункции

Цистатин С — это негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа, который: 1) с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра; 2) свободно фильтруется через клубочковую мембрану; 3) метаболизируется в почках, но 4) не секретруется проксимальными почечными канальцами. Относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ.

Сывороточные уровни цистатина С обуславливают: 1) постоянная скорость синтеза, практически не зависящая от возраста, пола, веса; 2) по-

стоянная скорость выведения из организма, которая зависит от преимущественно от ренальных функций; 3) повышение уровней из-за ренальной патологии; 4) повышение синтеза при сердечной недостаточности и острых коронарных синдромах. Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови. Однократное измерение уровня цистатина С в крови позволяет с помощью формул вычислить СКФ.

Как маркер СКФ сывороточный цистатин С значительно превосходит сывороточный креатинин и клиренс креатинина, так как способен:

- диагностировать самые ранние изменения СКФ (гиперфильтрацию при гипертензии и диабетической нефропатии и ранние стадии гипофильтрации);
- отслеживать быстрые изменения СКФ при развитии ОПН;
- точно оценивать ренальные функции у педиатрических пациентов и гериатрических пациентов;
- прогнозировать сердечно-сосудистые и другие осложнения функции почек.

и-Цистатин С — маркер тубулярной дисфункции

Ранее полагалось, что в значимых количествах цистатин С в моче обнаруживаться не должен. В дальнейшем было установлено, что при нарушении тубулярной функции почек концентрации и-цистатина С в моче могут возрастать до 200 раз, особенно при остром повреждении почек (ОПП).

Согласно многочисленным исследованиям: 1) повышенный уровень и-цистатина С — маркер нарушения эффективности реабсорбции в проксимальных канальцах; 2) верхний референтный предел возраст для и-цистатина С не зависит от пола и возраста; это измерение является точным.

Уровни и-цистатина С: в норме $0,096 \pm 0,044$ мг/л; при тубулярных заболеваниях $4,31 \pm 3,85$ мг/л; при гломерулярных заболеваниях $0,106 \pm 0,133$ мг/л.

Цистатин С в отделении неотложной терапии

Сывороточный цистатин С диагностирует ОПН, связанные с гломе-

регулярными заболеваниями, цистатин С в моче — ОПН, связанные с тубулярными заболеваниями.

«Измерение и-цистатина С может быть элегантным и точным методом для диагностики и мониторинга тубулярной дисфункции, даже в случаях гломерулярно-тубулярных заболеваний, ... поскольку измерение и-цистатина С можно проводить на автоматических биохимических анализаторах, его определение можно легко применять в комплексе со стандартными панелями, которые используются для выявления ренальных патологий, даже в неотложных ситуациях» [2].

«Измерение уровней цистатина С в сыворотке и в моче позволит врачу провести быстрый скрининг ренальных функций, так как измерение цистатина С в сыворотке с большой чувствительностью и специфичностью отражает СКФ, а измерение цистатина С в моче — это хорошее отражение тубулярных функций. Все это позволяет врачу назначать измерение цистатина С в моче в неотложных ситуациях, когда сбор суточной мочи невозможен из-за необходимости срочного получения результатов» [3].

Сывороточный цистатин С также является: 1) эффективным маркером тяжести острой сердечной недостаточности и острых коронарных синдромов. Особенно эффективно его применения для оценки тяжести ОКС без элевации ST-сегмента в комплексе с натрийуретическими пептидами и кардиальными тропонинами [7–9]; 2) ранним маркером преэклампсии, позволяющим оценивать риск ее возникновения в первом триместре беременности [5, 11, 12].

Цистатин С — маркер преклинической фазы ренальной патологии

Основной вклад, который внесло изучение цистатина С в медицинскую науку — это новое понимание того, что является «нормальной функцией почек». Так, «если примем, что на всем диапазоне СКФ между конкретными значениями СКФ и риском летальности у пожилых

лиц имеется непрерывная линейная зависимость (без резких пороговых значений), это приведет к новой парадигме того, что понимается под нормальной функцией почек. Одно из главнейших диагностических значений цистатина С состоит в том, что он позволяет количественно определять градиент ренальной функции у лиц, которые не попадают в рамки общепринятых критериев клинических ренальных патологий» [10]. Именно поэтому был предложен термин «преклиническое заболевание почек», характеризующий лиц: а) без клинических заболеваний почек; б) с показателем СКФ по креатинину выше 60 мл/мин./1,73м² и в) с повышенным уровнем сывороточного цистатина С ($\geq 1,0$ мг/мл) [10]. Полагается, что преклиническое заболевание почек независимо от других факторов предсказывает развитие клинических заболеваний почек и риск ССЗ. Термины, аналогичные преклиническому заболеванию почек — пре-гипертензия и преддиабет. «Пожалуй, наиболее многообещающее применение цистатина С — использование его как маркера преклинических или ранних заболеваний почек среди лиц, у которых СКФ, определенная по креатинину, находится в нормальном диапазоне ≥ 60 мл/мин./1,73 м², но цистатин С повышен» [10].

Показания к измерению цистатина С

1. Скрининг ренальной дисфункции и связанных с ней ССЗ у всех лиц от 55 лет и старше.
2. Быстрая диагностика и стратификация пациентов в ОНТ и ОИТ.
3. Оценка ренальной дисфункции любой этиологии и стратификация ее тяжести при: 1) гипертензии; 2) СД и (или) метаболическом синдроме; 3) патологии почек; 4) диабетической нефропатии; 5) трансплантации почек и печени; 6) операциях с применением АИК и 7) у педиатрических пациентов.
4. При беременности для оценки риска преэклампсии.
5. При сердечной недостаточности (особенно рекомендуется в сочетании с NTpro-BNT, тропонином):

- 1) при ОКС, особенно без повышения ST сегмента; 2) при ИМ без повышения ST-сегмента.

Специфические белки мочи — маркеры преренальной, ренальной и постренальной патологии

Ренальная протеинурия — один из наиболее важных признаков заболеваний почек. Она может быть вызвана поражением клубочков и (или) канальцев нефрона. Неренальная протеинурия может быть преренальной и постренальной.

Преренальная протеинурия возникает при отсутствии патологического процесса в почках, она обусловлена заболеваниями или патологическими состояниями, которые приводят к изменению концентрации белка в плазме крови (гемоглобин при выраженном гемолизе, миоглобин при синдроме размождения и др.) или к появлению патологических белков (белок Бенс-Джонса и другие парапротеины при миеломной болезни).

Постренальная протеинурия обусловлена выделением с мочой слизи и белкового экссудата при воспалении мочевых путей или кровотечении.

Основные механизмы развития почечной протеинурии: 1) *гломерулярная протеинурия* — увеличение фильтрации белков при повреждении гломерулярного фильтра; 2) *тубулярная протеинурия* — снижение реабсорбции профильтровавшихся белков клетками почечных канальцев; 3) *смешанная протеинурия* — сочетание гломерулярной и тубулярной протеинурии.

Два типа гломерулярной протеинурии: 1) *селективная гломерулярная протеинурия:* через гломерулярный барьер проходят альбумин и трансферрин; 2) *неселективная гломерулярная протеинурия:* через гломерулярный барьер проходят альбумин, трансферрин и иммуноглобулин G.

Тубулярная протеинурия. Дисфункция проксимальных канальцев нарушает реабсорбцию профильтровавшихся белков, в моче появляются:



Рисунок 1. Специфические белковые маркеры мочи для дифференциальной диагностики патологической протеинурии.

α_1 -микроглобулин, β_2 -микроглобулин, ретинол-связывающий белок, в норме проходящие через нормальный клубочковый фильтр, но не реабсорбирующиеся в проксимальных канальцах.

Измерение концентраций указанных белков в моче с помощью иммунотурбидиметрических наборов фирмы APTEC (Бельгия) позволяет проводить надежную дифференциальную диагностику гломерулярной и тубулярной протеинурии и их подтипов [13].

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL — *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) — ранний маркер острого повреждения почек

Острое повреждение почек (ОПП) — новый термин, которым обозначается внезапное прекращение или резкое снижение функций почек. ОПП может происходить как без видимых предшествующих признаков надвигающейся почечной дисфункции, так и при развитии осложнений при ХПН. Важнейший традиционный маркер ОПП — повышение сывороточного креатинина.

При ОПП: 1) сывороточный креатинин повышается через 24–48 часов

после отказа ренальной функции; 2) цистатин С в сыворотке и (или) в моче повышается через 6–8 часов после начала развития ОПП, 3) NGAL повышается в сыворотке и в моче через два часа после начала развития ОПП.

«Измерение сывороточного креатинина для выработки надежного терапевтического вмешательства при ОПП бесполезно и аналогично ожиданию 2–3 дней перед началом терапии пациентов с ишемическим инсультом, инфарктом миокарда и острым неврологическим инсультом» [4].

NGAL (или липокалин 2) впервые выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека, однако, как впоследствии было показано, он может синтезироваться в разных органах и выходит в циркулирующую кровь. Функции NGAL: 1) стимулирование пролиферации поврежденных клеток, в особенности, эпителиальных и 2) противодействие бактериальным инфекциям (является бактериостатиком). В норме NGAL стимулирует дифференцировку и структурную реорганизацию ренальных эпителиальных клеток. При развитии ренальных заболеваний уровни NGAL в сыво-

ротке постепенно возрастают и коррелируют с тяжестью патологии.

При развитии ОПП:

- повышается синтез NGAL в печени, легких, нейтрофилах, макрофагах и других клетках иммунной системы;
- в сыворотке повышаются уровни s-NGAL (s-segum, сывороточный);
- повышенные уровни NGAL поступают в почки и реабсорбируются в проксимальных канальцах.

Функция повышенного при ОПП сывороточного NGAL — ограничение и (или) уменьшение тяжести повреждений в проксимальных канальцах.

В почках, в дистальных частях нефрона в течение нескольких часов после их повреждения происходит локальный массовый синтез NGAL *de novo*.

Функции u-NGAL (u-urinary), синтезированного в почках при ОПП:

- бактериостатическое действие на дистальный урогенитальный тракт;
- стимулирование выживания и пролиферации клеток в дистальном сегменте, обычно подвергающемуся апоптозу при ишемическом ОПП.

Таким образом, s-NGAL и u-NGAL — ранние маркеры развития ОПП при разных типах ренальных повреждений. Четко и многократно показано: при повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня s-NGAL в 7–16 раз, u-NGAL в 25–1 000 раз! [4]

Комплексное измерение s-NGAL и u-NGAL дает весьма ценную, специфичную и, самое главное, прогностическую информацию о развитии острого повреждения почек.

NGAL — индикатор ренальных повреждений трансплантированной почки

Мониторинг s-NGAL после трансплантации почки может свидетельствовать либо о восстановлении ренальных функций (быстрое снижение уровней s-NGAL), либо, при медленном снижении или повышении s-NGAL: 1) о развитии осложнений; 2) об их тяжести; 3) об отсроченной функции трансплантата и 4) необходимости диализа [6].

NGAL и ишемические ренальные повреждения при операциях, связанных с сердечно-легочным шунтированием

Ишемическое повреждение почек, вызываемое хирургическими операциями с применением аппарата искусственного кровообращения (АИК), — весьма частая причина ОПП.

«Измерение u-NGAL через короткие промежутки времени после АИК — отличный маркер последующего развития ОПП и его осложнений. Степень подъема u-NGAL позволяет легкую стратификацию риска; u-NGAL при этом связан с ключевыми клиническими факторами: длительностью госпитализации, количеством дней в состоянии ОПП, необходимостью диализа и смертностью. Применение этого многообещающего раннего биомаркера позволяет своевременно начинать лечение» [1].

В целом NGAL — это эффективный ранний маркер и предиктор:

- хронических заболеваний почек;
- диабетической нефропатии;
- волчаночного нефрита;
- ОПП, связанного с разными причинами;
- тяжести ОПП при сепсисе;
- дисфункции почек у пациентов в отделениях неотложной терапии;
- поврежденных трансплантатов почки;
- отсроченной функции трансплантата и необходимости диализа;
- ренальной дисфункции при трансплантации печени;
- ишемических ренальных повреждений при операциях с АИК;
- нефротоксичности фармпрепаратов;
- нефропатии, связанной с нефротоксичными рентгено-контрастными препаратами;
- инфекций мочевыводящих путей;
- при беременности s-NGAL является ранним маркером гестационного диабета и преэклампсии.

Основная ценность NGAL состоит в том, что он является ранним маркером ОПП при операциях с АИК и при трансплантациях. В этих случаях измеряют u-NGAL до и после операции и получают однозначный ответ. Весь-

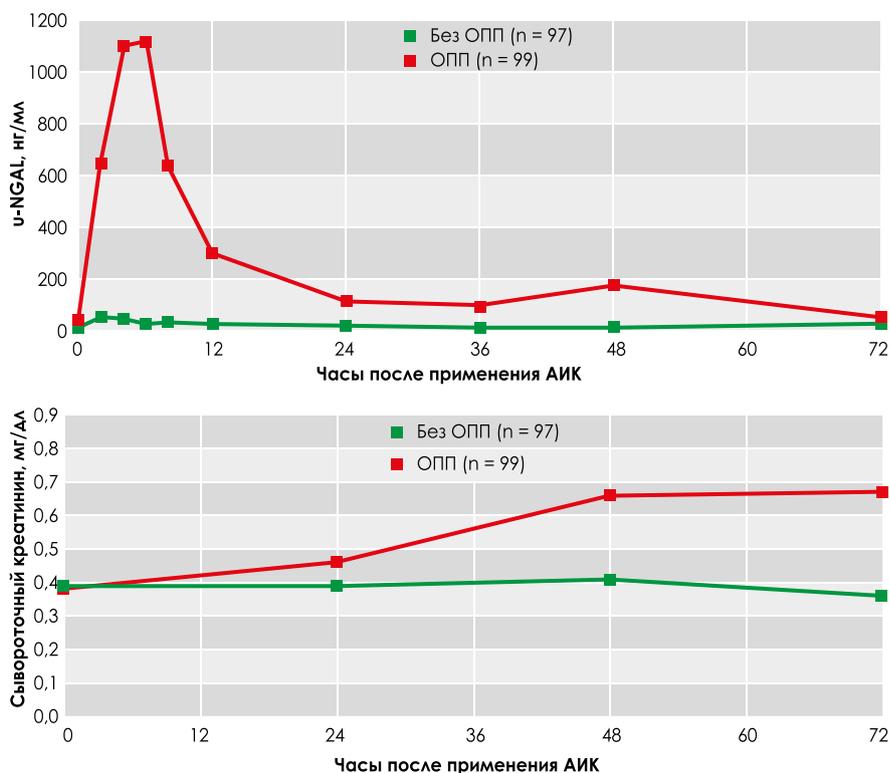


Рисунок 2. Динамика уровней NGAL в моче и креатинина в сыворотке после применения АИК.

ма информативно сочетанное измерение уровней u-NGAL и s-NGAL. Если s-NGAL повышается после операции — это дополнительное указание на ренальное повреждение.

Показания к измерению NGAL:

- 1) пациенты отделений неотложной и интенсивной терапии;
- 2) тяжелые ренальные патологии, трансплантации;
- 3) хирургия с АИК;
- 4) применение нефротоксичных контрастеров.

Список литературы

1. Bennett M., Dent C.L., Ma Q. et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 (3): 665-73.
2. Conti M., Moutereau S., Esmlaire L. et al. Should kidney tubular markers be adjusted for urine creatinine? The example of urinary cystatin C. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47 (12): 1553-6.
3. Conti M., Moutereau S., Zater M. et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006; 44 (3): 288-91.
4. Devarajan P., Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin. Med. Diagn.* 2008; 2, 4, 387-398.
5. Franceschini N., Qiu C., Barrow D.A. et al. Cystatin C and preeclampsia: a case control study. *Ren. Fail.* 2008; 30 (1): 89-95.

6. Haase M., Bellomo R., Devarajan P. et al., Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54 (6): 1012-24.
7. Manzano-Fernández S., Boronat-García M., Albaladejo-Otón M.D. et al. Complementarity prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103 (12): 1753-9.
8. Moran A., Katz R., Smith N.L. et al. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure. *J. Card. Fail.* 2008; 14 (1): 19-26.
9. Naruse H. et al. Cystatin C in acute heart failure without advanced renal impairment. *Am. J. Med.* 2009; 122: 566-73.
10. Shlipak M.G. Cystatin C: research priorities targeted to clinical decision making. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51: 358-61.
11. Strevens H., Wide-Svensson D., Grubb A. Serum cystatin C is a better marker for preeclampsia than serum creatinine or serum urate. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2001; 61 (7): 575-80.
12. Thilaganathan B., Ralph E., Papageorghiou A.T. et al. Raised maternal serum cystatin C: an early pregnancy marker for preeclampsia. *Reprod. Sci.* 2009; 16 (8): 788-93.
13. Новоселова О.В., Волынич Е.П., Кононова С.В и др. Клиническое значение качественного и количественного анализа белкового состава мочи. *Лаборатория, журнал для врачей*, 2006 № 1, с. 7-9.





И. А. Волкова



И. В. Щербо



А. Е. Талан



Е. А. Бучнева

Сравнение подсчета форменных элементов мочи при помощи автоматического анализатора мочи и при микроскопии осадка

И. А. Волкова, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей¹

И. В. Щербо, к.б.н., ст. преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии лечебного факультета¹

А. Е. Талан, биолог КДЛ²

Е. А. Бучнева, зав. КДЛ²

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ), г. Москва

²ООО «Клиника ЛМС», г. Москва

Comparison of counting uniform of urine by means of an automatic urine analyzer and microscopic examination of the sediment

I. A. Volkova¹, I. V. Shcherbo¹, A. E. Talan², E. A. Buchneva²

¹ Russian scientific-research medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

² LMC Clinic, Moscow, Russian Federation

Резюме

Количество форменных элементов автоматический анализатор мочи считает в 1 мкл, а также в полях высокого и низкого увеличения. Подсчет элементов осадка при микроскопии в большом поле зрения проводится с использованием объектива $\times 40$ и окуляра $\times 10$. Количество форменных элементов в поле высокого увеличения соответствует количеству форменных элементов при микроскопии осадка в большом поле зрения только при стандартной процедуре условий микроскопии: концентрированию мочи в 10 раз, толщине препарата 0,1 мм и линейном поле окуляра 18 мм.

Ключевые слова: **форменные элементы, моча.**

Summary

The number of cellular (organised) elements automatic urine analyzer believes in 1 μ l, and also in the fields of high and low magnification. Counting elements of a deposit with microscopy in a large field of view is conducted using the lens $\times 40$ and eyepiece $\times 10$. The number of formed elements in the field of high increase corresponds to the number of formed elements in microscopy sludge in a large field of view only when the standard procedure conditions microscopy: the concentration of urine by 10 times, at sample depth of 0.1 mm and linear field eyepiece 18 mm.

Key words: **cellular (organised) elements, urine.**

До последнего времени подсчет форменных элементов мочи (эритроцитов, лейкоцитов, эпителия, цилиндров) проводили путем микроскопии осадка мочи, который является частью общего анализа мочи (ОАМ). Исследование является доступным для любой лаборатории методом и широко используется в повседневной практике. В то же время данное исследование относится к полуколичественным методам, так как включает ориентировочную оценку форменных элементов мочи в поле зрения микроскопа при большом увеличении (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$) [1]. Для количествен-

ного подсчета форменных элементов мочи традиционно используется метод по Нечипоренко. И количественный, и полуколичественный подсчеты проводятся в осадке мочи после концентрировании форменных элементов методом центрифугирования.

В последние годы лаборатории все чаще оснащаются автоматическими мочевыми станциями с автоматическим подсчетом форменных элементов мочи, что ставит вопрос о соответствии результатов подсчета форменных элементов мочи традиционными и автоматическими методами.

Автоматические мочевые станции, в частности, Iris IQ 200 TM (IRIS, США), состоят их двух частей:

1. анализатора диагностических полосок для химического исследования мочи;
2. анализатора форменных элементов мочи.

Анализаторы позволяют идентифицировать эритроциты, лейкоциты, цилиндры, эпителий, бактерии, дрожжеподобные грибы, кристаллы, слизь, сперматозоиды. Преимуществом исследования является подсчет форменных элементов в нативной моче без предварительной окраски или концентрирования.

Для выявления соответствия традиционного и автоматического анализа необходимо сравнить объемы мочи, в которых проводился подсчет форменных элементов.

Автоматические анализаторы мочи, в частности, анализатор Iris IQ 200 ТМ, проводят подсчет форменных элементов в 1 мкл нативной (неконцентрированной) мочи, а также в полях высокого и низкого увеличения.

Подсчет форменных элементов анализатором мочи в пересчете на 1 мкл нативной мочи является количественным методом, универсальным для всех анализаторов. Подсчет и идентификация анализатором форменных элементов мочи снижают статистическую погрешность за счет увеличения количества объектов идентификации. Недифференцированные элементы, которые встречаются относительно редко, могут быть идентифицированы оператором на экране монитора или после микроскопии осадка мочи.

Однако часть пользователей оценивают результаты подсчета в поле высокого увеличения анализатора, но его соответствие полю зрения микроскопа при большом увеличении не установлено.

Для определения объема мочи в поле высокого увеличения анализатора Iris IQ 200 ТМ было проведено десятикратное измерение клеток калибратора в 1 мкл и в поле высокого увеличения анализатора. Расчет объема образца по количеству клеток показал, что поле высокого увеличения соответствует 0,18 мкл (уравнение линейной аппроксимации $y=0,1799$ при $R^2=0,09967$).

Количество форменных элементов в поле зрения микроскопа зависит от степени концентрирования мочи и просматриваемого объема в поле зрения микроскопа (табл. 1).

Как видно их таблицы, в одной и той же моче количество форменных элементов может отличаться в разы в зависимости от степени концентрирования мочи, которая определяется объемом мочи, взятой для центрифугирования, и объемом осадка, оставленного для микроскопии.

Просматриваемый под микроскопом объем мочи зависит от:

- объема капли мочи, помещенной на предметное стекло;

Таблица 1
Зависимость количества клеток в поле зрения микроскопа от степени концентрирования анализируемой порции мочи

Параметры	1 проба	2 проба	3 проба
Исходный объем мочи, мл	10	10	10
Объем мочи для осадка, мл	1	0,5	0,25
Фактор концентрирования	10	20	40
Условное количество клеток в поле зрения	3	6	12

Таблица 2
Оценка форменных элементов мочи при микроскопии осадка и методом по Нечипоренко

Показатель	Осадок мочи	По Нечипоренко
Объем мочи	10 мл	10 мл
Объем осадка	Не измеряется	1 мл
Степень концентрирования	Неизвестна	10
Толщина препарата	Неизвестна	0,1 мм
Объем исследуемой мочи	Зависит об объектива, окуляра и толщины препарата	Определяется сеткой камеры

- площади покровного стекла;
- поля зрения микроскопа, которое определяется характеристиками объектива и окуляра и отличается в микроскопах разных типов.

Для микроскопии осадка центрифугируют 10 мл мочи и надосадочную жидкость сливают. Объем оставшегося осадка не измеряется, поэтому степень концентрирования форменных элементов не определяется и в расчетах не учитывается. Далее осадок перемешивается, капля наносится на предметное стекло и покрывается покровным стеклом. Объем капли зависит от пипетки, которой переносили осадок, а толщина препарата — от объема капли, размеров покровного стекла и вязкости осадка мочи.

В методе по Нечипоренко [2] подсчет элементов проводится в камере Горяева или слайд-планшетах со стандартной толщиной препарата 0,1 мм и при известной, как правило, в десять раз, степени концентрирования мочи. Объем микроскопируемой мочи определяется объемом мочи над сеткой камеры. Так, в камере Горяева он составляет 0,9 мкл, а для слайд-планшетов объем указан в инструкции. Подсчеты проводятся в стандартных условиях, и результаты, полученные в разных лабораториях, сопоставимы (табл. 2).

Объем мочи в поле зрения микроскопа при микроскопии осадка мочи определяется толщиной препарата и площадью круга, ограничи-

вающего изображение. Объем мочи в поле зрения микроскопа может быть установлен только для тех образцов, для которых стандартизирована толщина препарата (камера Горяева, слайд-планшеты).

При микроскопии осадка мочи площадь поля зрения микроскопа определяется величиной линейного поля окуляра и отличается в микроскопах разных видов. Микроскопия осадка при большом увеличении проводится с окуляром $\times 10$ и объективом $\times 40$.

Величина линейного поля микроскопа в пространстве изображений (линейного поля) указывается на окуляре и определяется диаметром круга (мм) в плоскости предмета, изображение которого заполняет диафрагму поля зрения окуляра. Так, маркировка окуляра Olympus 10/22 обозначает, что увеличение окуляра десять раз, а линейное поле 22 мм. Площадь круга при микроскопии прямо зависит от величины линейного поля окуляра. Следовательно, объемы мочи в поле зрения микроскопа будут меняться в зависимости от величины линейного поля даже при стандартной толщине препарата (табл. 3).

Из таблицы видно, что объем образца в поле зрения микроскопа существенно зависит от линейного поля окуляра: чем больше линейное поле, тем больше объем образца в поле зрения микроскопа при одинаковом увеличении окуляра.

В отличие от мочевых станций, которые считают форменные элементы в нативной моче, при микроскопии

Таблица 3
Зависимость объема образца в поле зрения микроскопа от линейного поля окуляра при стандартной толщине препарата (0,1 мм) и степени увеличения (окуляр ×10, объектив ×40)

Тип окуляра	Линейное поле, мм	Объем нативной мочи в поле зрения, мкл	Объем мочи, концентрированной в 10 раз в поле зрения, мкл
Узкопольный	15	0,012	0,12
Стандартный	18	0,017	0,17
Широкопольный	22	0,027	0,27

моча концентрируется. Стандартное концентрирование мочи в методе Нечипоренко — десять раз, поэтому объем микропируемой нативной мочи увеличится тоже в десять раз (табл. 3). Так, при десятикратном концентрировании мочи объем нативной мочи составит 0,12 мкл для узкопольного, 0,17 мкл для стандартного и 0,27 мкл для широкопольного микроскопа при объеме мочи в поле высокого увеличения анализатора 0,18 мкл.

В соответствии с полученными данными, количество форменных элементов в поле высокого увеличения анализатора сопоставимо с количеством форменных элементов в поле зрения микроскопа при большом увеличении (окуляр ×10, объектив ×40) только в микроскопе

с линейным полем окуляра 18 мм при концентрировании мочи в десять раз и толщине препарата 0,1 мм. При другом значении показателей количество форменных элементов в поле зрения микроскопа увеличится или уменьшится в соответствии с изменением объема образца мочи.

Подсчет форменных элементов анализатором мочи является количественным методом, который может использоваться без каких-либо дополнительных методов и (или) манипуляций.

При выдаче результатов анализа форменных элементов для их корректной оценки в бланк анализа необходимо включать результаты уровня эритроцитов и лейкоцитов, полученные по тест-полоскам.

Соответствие результатов подсчета форменных элементов мочи анализатором и при микроскопии осадка наблюдается только при стандартизации всех этапов анализа (концентрирование, толщина препарата, характеристики окуляра и объектива).

Определение соответствия количества форменных элементов в нестандартизированных препаратах мочи на предметном стекле и результатами анализатора мочи невозможно.

Список литературы

1. В.В. Меньшиков, Л.М. Пименова, Н.И. Сухачева, И.А. Волкова, И.И. Миронова, Г.Н. Зубрихина. Стандартизованная технология клинического лабораторного анализа мочи. Анализ мочи общий. В кн. «Стандартизация аналитических технологий лабораторной медицины». Вып. 1, М, 2012, с. 68–108.
2. В.В. Меньшиков, Л.М. Пименова, И.А. Волкова, И.И. Миронова, Г.Н. Зубрихина. Стандартизованная аналитическая технология клинического лабораторного анализа мочи: определение количества форменных элементов в моче. В кн. «Стандартизация аналитических технологий лабораторной медицины». Вып. 1, М, 2012, с. 109–128.
3. Закознов Н.П. и др. Теория оптических систем. Учебник для студентов приборостроительных специальностей вузов. Москва, Машиностроение, 1992 г.





**ПЕРВЫЕ
ЛИЦА**

ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ для физических и юридических лиц

ВПЕРВЫЕ В РОССИИ!

Церемония награждения лауреатов Премии состоится в рамках IX Ежегодного Конгресса РАСПМ

НОМИНАЦИИ:

- > ПЕРСОНА ГОДА
- > ТЕХНОЛОГИЯ ГОДА
- > ОТКРЫТИЕ ГОДА
- > ПУБЛИКАЦИЯ ГОДА
- > ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ ГОДА

ТЕЛЕФОН ОРГКОМИТЕТА: +7 (495) 921 3523
 САЙТ: ПЕРВЫЕ-ЛИЦА.РФ, PERVIE-LITSA.RU
 E-MAIL: INFO@PERVIE-LITSA.RU

Учредители премии



Генеральный спонсор



Генеральный информационный партнер



Информационные партнеры



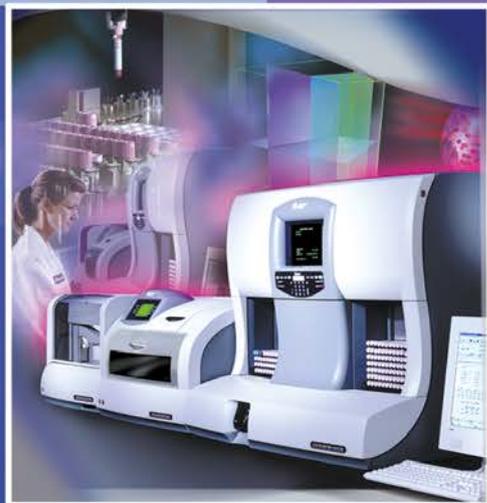
LabTech

Компания «ЛабТэк Лтд»

АВТОРИЗОВАННЫЙ ДИЛЕР КОМПАНИИ
BECKMAN COULTER INT. S.A.



- Биохимические анализаторы
- Гематологические анализаторы
- Иммунохимические анализаторы
- Проточные цитофлуориметры
- Системы капиллярного электрофореза
- Центрифуги, спектрофотометры
- Счетчики клеток
- ДНК-секвенаторы



ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ
ФИРМЫ SARSTEDT (ГЕРМАНИЯ)



- Системы взятия венозной крови S-Monovette
- Системы взятия капиллярной крови Microvette
- Пробирки
- Контейнеры для биологических образцов
- Расходные материалы для:
 - бактериологии
 - культивирования клеток
 - ПЦР-диагностики
- Наконечники для автоматических пипеток



АВТОРИЗОВАННЫЙ ДИЛЕР КОМПАНИИ
INSTRUMENTATION LABORATORY (США)



ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ЭКСПРЕСС-ЛАБОРАТОРИЙ

- Автоматические анализаторы газов крови и электролитов
- Анализаторы для исследования системы гемостаза
- Реагенты для коагулометрии



ООО «ЛабТэк Лтд»

Передовые лабораторные технологии

191186, г. Санкт-Петербург, а/я 238

Тел.: (812) 313-02-03; факс: (812) 313-02-04

www.labtech.su



О. А. Громова

Нормативы при диагностике дефицита магния в различных биосубстратах

О. А. Громова¹, д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии²

И. Ю. Торшин, к.х.н., научный консультант^{1,2}

А. Ю. Волков, с.н.с. кафедры клинической лабораторной диагностики³

В. В. Носиков, к.б.н., ученый секретарь⁴

¹Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО при РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва

²ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» (ИвГМА) Минздрава России, г. Иваново

³ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (РНИМУ), г. Москва

⁴ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт агрохимии им. Д. Н. Прянишникова» (ВНИИА) ФАНО России, г. Москва

Standards for diagnosis of magnesium deficiency in various biosubstrates

O. A. Gromov, I. Yu Torshin, A. Yu Volkov, V. V. Nosikov



А. Ю. Волков

Резюме

Дефицит магния ассоциирован с комплексом патологий беременности, нарушения развития плода, патологиями периода новорожденности и раннего детства, коморбидными заболеваниями в зрелом и пожилом возрасте (атеросклероз, гипертония, ожирение, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология, остеопороз и другие).

Клинически установленная диагностика дефицита магния («недостаточность магния», E 61.2 по МКБ-10) должна подтверждаться количественным определением магния в различных биосубстратах. Анализ содержания магния в нескольких биосубстратах (цельной крови, эритроцитах, плазме, сыворотке, слюне, моче, ногтях, волосах), взятых одновременно у индивидуального пациента, позволяет установить нарушения компартиментализации магния, характерные для той или иной патологии.

Ключевые слова: недостаточность магния, диагностика, гиподиагностика, биосубстраты, дети, взрослые, беременные.

Summary

Magnesium deficiency associated with complex pathologies of pregnancy, fetal developmental disorders, abnormalities neonatal period and early childhood, comorbid diseases in the middle and old age (atherosclerosis, hypertension, obesity, coronary heart disease, cerebrovascular pathology, osteoporosis, etc.). Clinically established diagnosis of magnesium deficiency («magnesium deficiency» E 61.2 ICD-10) must be confirmed by quantitative determination of magnesium in various biosubstrates. Analysis of content of magnesium in several biosubstrates (whole blood, red blood cells, plasma, serum, saliva, urine, nails, hair), taken at the same time in an individual patient, allows to establish a violation of compartmentalization of magnesium what is typical of a particular disease.

Key words: magnesium deficiency, diagnostics, underdiagnosis, biosubstrates, children, adults, pregnant.

Введение

Крупномасштабные клинико-эпидемиологические исследования указывают, что дефицит магния стимулирует развитие патологий беременности, предменструального синдрома, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологий, уролитиаза, инсулинрезистентности и диабет, патологии соединительной ткани, бронхиальной обструкции, нарушений иммунитета, онкологических заболеваний и профессиональной патологии и др. (всеобъемлющая информация по данному вопросу представлена в новой монографии [1]). Таким образом, взаимосвязь между дефицитом маг-

ния и широко распространенными хроническими патологиями стала очевидной, что делает аккуратную диагностику дефицита магния насущной проблемой в повседневной клинической практике.

Комплекс клинических признаков дефицита магния детально описан и широко используется врачами (см., например, комплекс диагностических тестов в работах [1–3]). В то же время лабораторная диагностика дефицита магния ограничивается в подавляющем большинстве случаев всего лишь одним тестом — определением уровней магния в плазме крови (или, что еще более малоинформа-

тивно, в сыворотке крови). Более того, представленная в различных справочных руководствах информация о «нормальном» диапазоне значений магния в плазме / сыворотке весьма разноречива.

Например, в справочнике Н. У. Тица в качестве референсных значений уровней магния в сыворотке крови указаны 0,66–1,07 ммоль/л (для лиц в возрасте 20–60 лет) [4], в справочнике В. В. Миньшикова 0,7–1,2 ммоль/л (в сыворотке, без указания возраста) [5], в монографии И. С. Святова 0,82±0,09 ммоль/л Mg²⁺ (сыворотка) [6].

Лаборатории, проводящие анализ крови, также предоставляют

Таблица 1
Основные физикохимические методы определения магния в биосубстратах

Метод	Принцип метода	Примечания
Атомно-абсорбционная спектроскопия	Измерение поглощения света возбужденными ионами Mg^{2+}	Референтный метод
Колориметрия	Измерение светопоглощения в полосе 520 нм при образовании комплекса Mg^{2+} с ксилитиновым синим	Высокая чувствительность, недопустим гемоллиз образцов
Ферментативный метод	Измерение скорости реакции Mg^{2+} АТФ + D-глюкоза + D-глюкоза-6-фосфат + Mg^{2+} АДФ, катализируемой ферментом гексокиназой	Используется в автоматических анализаторах
Флуорометрия	Анализ флуоресценции комплекса Mg^{2+} -кальцеин в диапазоне 420–530 нм	Высокая чувствительность, но возможно паразитное тушение флуоресценции

разноречивую информацию о «нормативах». Например, лаборатория Invitro.ru предоставляет «нормы» для сыворотки крови, близкие к значениям из справочника Н. У. Тица (0,65–1,05 ммоль/л для лиц старше 20 лет, без гендерных различий). Лабораторная служба Helix предоставляет в качестве референсных значений магния в сыворотке крови (для взрослых) 0,73–1,06 ммоль/л для мужчин и 0,77–1,03 ммоль/л для женщин [7]. На многочисленных интернет-сайтах чаще всего обнаруживается текст типа «референсные значения 0,65–1,05 ммоль/л», причем далеко не везде указывается, к чему относятся такие «референсные» значения: к сыворотке или к плазме крови. Заметим, что ни в одном из справочников не приведены аргументы в пользу того или иного выбора диапазона таких «референсных» значений. Диапазон значений вроде «0,65–1,05 ммоль/л» известен с начала 1930-х годов. Поэтому создается впечатление, что эти цифры десятилетиями просто переписываются (с небольшими вариациями, конечно) из одного издания в другое...

Помимо очевидной необходимости установления четко обоснованного интервала референсных значений уровня магния в сыворотке / плазме крови, нельзя забывать о том, что значения уровней магния в плазме / сыворотке далеко не всегда позволяют установить истощенность магниевое депо магния у пациента. Измерение уровней магния в других биосубстратах часто предоставляет практическому врачу крайне полезную информацию.

Например, в исследовании группы 56-ти студентов в состоянии хронического стресса (период сессии) с диагнозом «астения» (R53 по МКБ-10), уровни магния в плазме крови ($0,73 \pm 0,12$ ммоль/л) достоверно не отличались от показателей в контрольной группе ($0,78 \pm 0,21$ ммоль/л). В то же время почти у половины участников было установлено «истощение» уровнем магния в эритроцитах ($N = 27$, Mg (эр.) ниже 1,0 ммоль/л), а у девяти человек даже сверхнизкие уровни магния в эритроцитах (Mg (эр.) ниже 0,1 ммоль/л), что свидетельствует о глубоком истощении магниевое депо в эритроцитах при астении [8]. При этом наиболее известной нормой содержания магния в эритроцитах является диапазон значений 1,65–2,65 ммоль/л.

Другой пример: феномен «сверхистощения эритроцитов по магнию» весьма характерен для пациентов психиатрического стационара с пограничными нервно-психическими расстройствами (ПНПР, такие как F07 «Расстройства личности и поведения вследствие дисфункции головного мозга», F21 «Шизотипическое расстройство» и F34 «Хронические аффективные расстройства»). Нами была установлена чрезвычайно высокая распространенность сверхнизких уровней магния в эритроцитах (Mg (эр.) ниже 0,3 ммоль/л) среди пациентов с ПНПР по сравнению с контролем (пациенты без ПНПР, Mg (эр.) $1,62 \pm 0,48$ ммоль/л, неопубликованные данные). В то же время достоверных отличий по уровням магния в сыворотке крови не было найдено.

Эти два примера наглядно иллюстрируют важность определения уровней магния в нескольких биосубстратах, а не только в сыворотке или плазме крови. В настоящей работе представлены результаты систематизации имеющихся данных по референсным значениям уровней магния в различных биосубстратах: плазме, сыворотке, цельной крови, эритроцитах, спинномозговой жидкости, слюне, моче, желчи, волосах, ногтях. Последовательно рассмотрены методы лабораторной диагностики дефицита магния, особенности определения концентраций магния в крови, в суточной моче, в слюне и в волосах. Приводятся результаты клинико-эпидемиологических, лабораторно-клинических исследований и доказательной медицины.

Известные методики для проведения лабораторного анализа биосубстратов для установления в них концентрации магния

Способы определения магния в биосубстратах включают: преципитацию; комплексонометрию и спектрофотометрию; плазменно-абсорбционную спектроскопию; электро-термальную абсорбционную спектроскопию; ионоселективную потенциометрию; плазменно-эмиссионную спектрофотометрию; ферментативные методы [9–11]. Практически в настоящее время используются атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС), спектрофотометрия (колориметрия), флуориметрический и ферментативный методы (табл. 1) [12].

Наиболее чувствительным и точным методом является *атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС)*. Атомарный спектр магния характеризуется выраженной полосой поглощения (абсорбции) светового излучения в области 285,2 нм, что и позволяет устанавливать и измерять концентрацию магния с высокой точностью и специфичностью. В клинической практике наиболее широко используется *спектрофотометрия (колориметрия)*, когда уровни магния в биосубстратах оцениваются по интенсивности окраски комплексов Mg с определенными красителями («титановым желтым» [9], «ксилидиновым синим» [5] и др.). Наиболее чувствительным и специфичным к ионам магния является колориметрический метод определения магния с красителем «ксилидиновым синим», который образует с ионом магния устойчивый комплекс, окрашенный в красный цвет.

Флюорометрический метод определения магния основан на образовании комплексов магния с кальцином, кальмагином, 8-гидроксихинолином и рядом других лигандов. Например, при использовании 8-гидроксихинолина образуется хелатный комплекс с максимумом возбуждения при длине волны 420 нм и испускания при 530 нм. Существуют дополнительные модификации метода: например, добавление этилендиамина тетраацетата натрия предотвращает реакцию с кальцием [9] и др.

Для автоматизированного анализа наиболее приемлемым является *ферментативный метод* определения содержания магния. Принцип этого метода заключается в специфическом взаимодействии магния с активными центрами таких гликолитических ферментов, как гексокиназа и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа. Эти ферменты действуют на различные производные глюкозы и в ходе реакции при избытке субстрата образование НАДФН пропорционально концентрации комплекса Mg-АТФ. Определение магния ферментативным методом хорошо согласуется с данными высокочувствительного атомно-абсорбционного анализа [12].

О физиологических и молекулярных механизмах регуляции уровней магния в биосубстратах

Обмен магния между клетками тканей и плазмой крови — медленный процесс (часы, дни), а реабсорбция магния в почках — процесс гораздо более интенсивный (минуты, часы). Поэтому вследствие существования специальных механизмов регуляции концентрации магния в плазме *уровни магния в тканях могут быть существенно истощены на фоне «нормальных» уровней магния в плазме крови*. Поэтому, с физиологической точки зрения, установление диагноза недостаточности магния (Е 61.2) не может делаться только на основании измерения уровней магния в крови, требует оценки клинической симптоматики дефицита магния и, возможно, дополнительной информации (например, магний в суточной моче, слюне, волосах).

В организме можно выделить несколько важных компартментов магния: плазма крови, форменные элементы крови (прежде всего эритроциты), кости, мышцы и все остальные ткани. Содержание ионов Mg^{2+} во всем объеме крови составляет в среднем всего 3 ммоль (~70 мг), то есть менее 1% от общего количества магния в организме (20–28 г). В максимальных количествах магний концентрируется в костях (60–65%) и в мышцах (25–30%) [13]. Таким образом, кости и мышцы представляют собой основное «депо» магния в организме, а кровь служит переносчиком магния между тканями.

Важно отметить, что поддержание уровня магния в плазме крови в определенном диапазоне концентраций (условно 0,75–1,15 ммоль/л) относится к жестко контролируемым физиологическим процессам, отражающим, в частности, электролитный баланс организма. Нарушения электролитного баланса жизненно опасны, так как электролиты участвуют в контроле частоты сердечных сокращений, проведения нервного импульса и частоты дыхания. Поэтому в случае недостаточного

поступления магния с диетой, резкого выведения магния в период стресса или при приеме алкоголя, диуретиков и др., в организме инициируется эвакуация магния из эритроцитов, мышц, костей и других тканей с целью поддержания нужного диапазона концентраций.

В организме существуют специальные молекулярные механизмы, которые поддерживают концентрацию магния в плазме крови в нужном диапазоне за счет регуляции обмена магния с клетками и почечной реабсорбции [14]. Обмен магния между плазмой крови и клетками тканей можно представить происходящим по принципу сообщающихся сосудов: при большей концентрации магния в плазме происходит его поступление внутрь клеток, а при большей концентрации магния внутри клетки магний выводится в плазму крови.

Достигая почек и проходя через мембраны клубочков, плазма крови отфильтровывается от форменных элементов и белков крови. Образовавшаяся первичная моча поступает в противоточно-множительную систему канальцев почки, где происходит обратное всасывание магния в плазму крови. Белки TRPM6 и TRPM7 (transient receptor potential cation channel) [15] и CASR (Ca^{2+}/Mg^{2+} -чувствительный рецептор) регулируют реабсорбцию магния в почечных канальцах. Благодаря высокой чувствительности к небольшим изменениям в концентрациях магния в плазме крови эти белки действуют как сенсоры (датчики), реагирующие на концентрацию магния. При пониженных уровнях магния в плазме, реабсорбция магния в почках растет. И наоборот, при избыточной концентрации магния в плазме крови реабсорбция существенно снижается. Тем самым осуществляется поддержание определенного диапазона концентраций ионов Mg^{2+} в плазме крови в динамике.

Существование специальных молекулярно-физиологических механизмов для поддержания уровней магния в плазме крови (ПК) в определенном диапазоне позволяет сделать важный вывод: исто-

щение основного депо магния (кости, мышцы, эритроциты) может длительное время оставаться незамеченным, если измеряются только уровни магния в сыворотке или в ПК. Снижение уровня магния в ПК указывает не просто на «дефицит магния», а на дисрегуляцию гомеостаза магния.

Уровни магния в сыворотке крови

В качестве биомаркера дефицита магния длительное время использовалось определение уровней магния в *сыворотке крови*. Определение магния именно в сыворотке обусловлено не тем, что это самый «информативный» биосубстрат, а тем, что это технически удобно — ведь уровни других электролитов (натрия, кальция, хлора) определяются именно в сыворотке. В России чаще всего используются, например, такие табулированные по возрастам референтные значения для уровней магния в сыворотке: возраст 2 дня — 5 месяцев, 0,62–0,91 ммоль/л; 5 месяцев — 6 лет, 0,70–0,95 ммоль/л; 6–12 лет, 0,70–0,86 ммоль/л; 12–20 лет, 0,70–0,91 ммоль/л; старше 20 лет, 0,66–1,07 ммоль/л [16].

В настоящее время в клинической практике стали чаще определять уровни магния в плазме крови, что более физиологично, так как учитывает наличие магния в составе белков плазмы крови. В отличие от референтных значений магния в сыворотке, *референтные значения магния в плазме должны быть безусловно выше* (так как в плазме часть магния связывается белками, которые отсутствуют в сыворотке). Кроме того, проведенные за последние 30 лет эпидемиологические исследования указывают на необходимость установления референтных значений магния в плазме крови в контексте коморбидной патологии.

Напомним, что плазма крови — это часть организма, тогда как сыворотка — искусственно полученная из плазмы жидкость. Процедура получения плазмы крови достаточно проста: к образцу крови добавляется антикоагулянт (для исследования

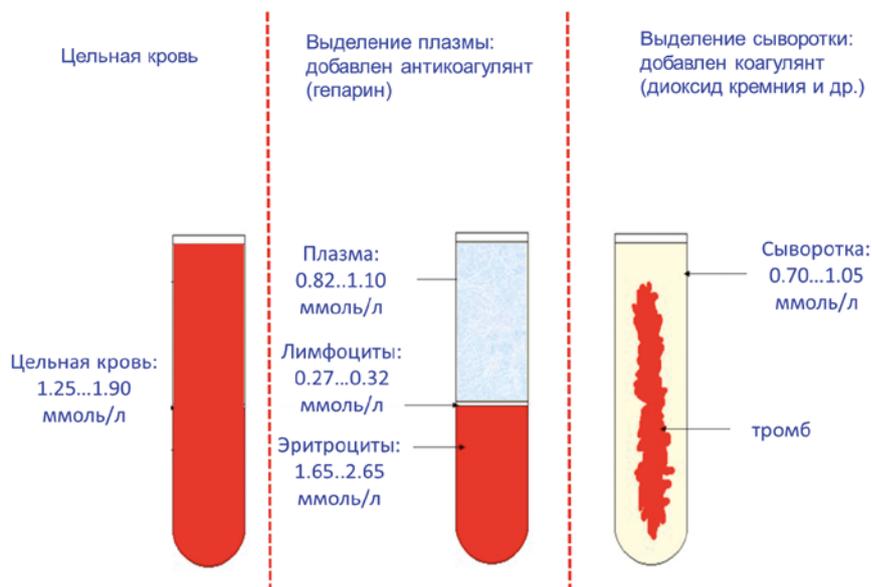


Рисунок 1. Об определении уровней магния в крови. Указаны оптимальные диапазоны концентраций магния для мужчин и женщин старше 20 лет.

электролитного состава крови — гепарин) и плазма отделяется после центрифугирования при 2 000–3 000 об./мин. Сыворотка крови — жидкая часть крови, лишенная форменных элементов и значительной пропорции белковой фракции плазмы. Получение сыворотки крови является результатом двухступенчатого биохимического процесса: свертывания (коагуляции) крови за счет внешнего активатора (например, частиц диоксида кремния) и ретракции (уплотнения) сгустка. После образования сгустка начинается этап его уплотнения и выделения сыворотки. На практике ретракция сгустка ускоряется центрифугированием пробирок с кровью. Таким образом, получение сыворотки является более сложной технологической процедурой, во время которой происходят неконтролируемые потери магния («отжимается» магний в составе белков).

Так как референтные значения для уровней магния в сыворотке и в ПК четко не установлены, очень часто возникает путаница: те или иные референтные значения для уровней магния в сыворотке крови (например, 0,66–1,07 ммоль/л для взрослых) приписываются определяемым в настоящее время уровням магния в плазме (для которых нижняя граница интервала нормы не может составлять ме-

нее 0,80 ммоль/л, см. далее). *Отложение уровней магния в плазме с уровнями магния в сыворотке является грубейшей диагностической ошибкой* (рис. 1), недопустимой для профессионального врача.

Уровни магния в плазме крови и в эритроцитах

Референтные значения уровней магния в таких важных биосубстратах крови как плазма крови (ПК) и эритроциты являются активным направлением современных клинических исследований. Особое значение имеют результаты крупномасштабных исследований, которые позволяют оценить применимость тех или иных референтных значений (предлагаемых, как правило, на основе каких-то «экспертных соображений», а не на анализе клинических данных) к большим выборкам населения.

Результаты крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований показали, что уровни магния в ПК менее 0,80 ммоль/л соответствуют статистически значимому повышению риска многочисленных хронических патологий. Например, исследование 1 679 пациентов указало, что риск смерти от инфаркта миокарда был ниже в группе с высокими уровнями магния (выше 0,83 ммоль/л магния

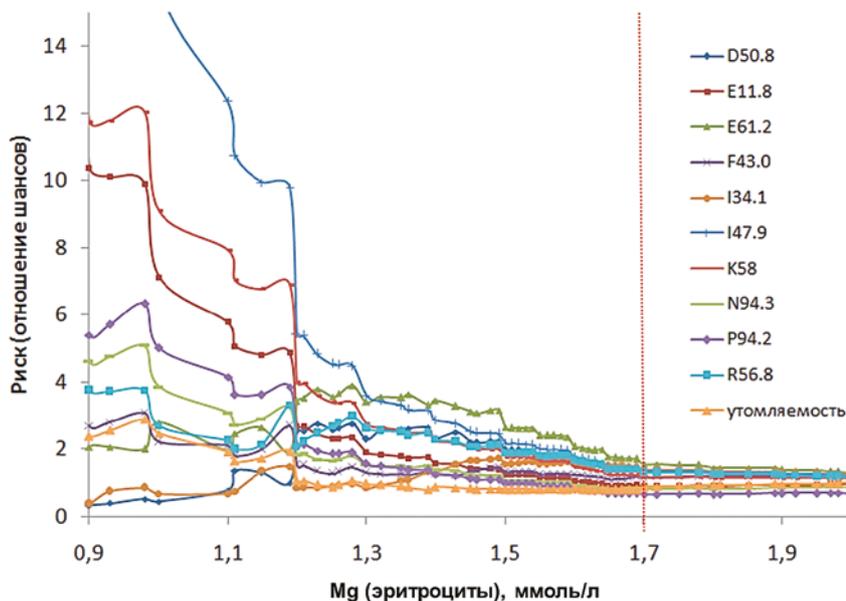


Рисунок 2. Возрастание риска различных патологий у женщин 18–45 лет при снижении уровня магния в эритроцитах. При снижении уровней Mg (эр) менее 1,70 ммоль/л риск всех рассмотренных патологий достоверно возрастает ($P < 0,05$). Рассмотрены патологии: D50.8 (другие железодефицитные анемии); E11.8 (инсулиннезависимый сахарный диабет: с неуточненными осложнениями); E61.2 (недостаточность магния); F43.0 (острая реакция на стресс); I34.1 (пролапс митрального клапана); I47.9 (пароксизмальная тахикардия неуточненная); K58 (синдром раздраженного кишечника); N94.3 (предменструальный синдром); P94.2 (гипотония); R56.8 (другие и неуточненные судороги); R53 (астения, утомляемость).

в ПК), чем в группе с меньшими уровнями (ниже 0,75 ммоль/л): относительное снижение риска составило 36% (Швеция, 2000) [17].

В проведенном в России скрининговом исследовании уровней магния в плазме крови и в эритроцитах в условиях многопрофильного стационара участвовали 2 тысячи пациентов и 500 здоровых добровольцев 18–90 лет. Для каждого из участников были собраны данные по 187 клинико-лабораторным показателям (данные анамнеза, диагноз, демографические, антропометрические показатели, содержание магния в плазме и эритроцитах, анализ мочи и др.), в том числе по 142 диагнозам по МКБ-10. Исследование проходило в четырех центрах с участием пациентов из шести крупных городов: Владимира, Иванова, Кемерово, Костромы, Москвы и Уфы, включая лиц с сердечно-сосудистой, гастроэнтерологической, гематологической, неврологической (150 пациентов), нефрологической, урологической, пульмонологической, дерматологической, гинекологической и эндокринологической патологиями (по 150 пациентов).

Анализ собранного материала современными методами интеллектуального анализа данных показал, что уровни магния в ПК менее 0,80 ммоль/л достоверно ассоциированы с повышенным риском таких состояний, как E66.3 (избыточный вес), G47.8 (нарушения сна), R56.8 (судороги), H52 (миопия), I63.0 (ишемический инфаркт мозга), I10 (эссенциальная первичная гипертензия), I34.1 (пролапс митрального клапана), F43.0 (острая реакция на стресс), I20.0 (нестабильная стенокардия), N94.3 (предменструальный синдром), E11.7, E11.8. (инсулиннезависимый сахарный диабет), I47.9 (пароксизмальная тахикардия неуточненная) и ряда других.

Низкий уровень магния в ПК (то есть менее 0,80 ммоль/л) был обнаружен у 956 пациентов, что показывает высокую распространенность дефицита магния. Важно отметить, что число диагнозов по МКБ-10, отражающее степень проявления коморбидности, показало достоверную корреляцию с уровнями магния в плазме крови и в эритроцитах. Так, в группе здоровых (пациенты, проходившие диспан-

серизацию) средние уровни магния в ПК составили $0,92 \pm 0,07$ ммоль/л (95% Д. И. 0,82–0,96), в эритроцитах — $2,45 \pm 0,66$ ммоль/л (95% Д. И. 1,71–3,56). Даже при наличии у пациента только одного диагноза из 142, уровни магния были достоверно снижены (плазма — $0,86 \pm 0,19$ ммоль/л, эритроциты — $1,74 \pm 0,57$ ммоль/л). При наличии двух и более диагнозов средние уровни магния в ПК были ниже 0,82 ммоль/л, что наглядно подтверждает взаимосвязь дефицита магния с повышенным риском коморбидных патологий. Результаты этого крупномасштабного скринингового исследования позволили сделать вывод, что оптимальные уровни магния в плазме крови, соответствующие минимальному риску исследованных диагнозов для лиц 18 лет и старше, лежат в диапазоне 0,80–0,85 ммоль/л [18].

Анализ базы данных ИМБД (база данных Института микроэлементов) для подгруппы россиянок репродуктивного возраста (18–45 лет, $n = 689$) современными методами интеллектуального анализа данных позволил сделать количественные оценки для установления допустимых уровней магния в ПК и в эритроцитах (Статья Ж18–45-ИМДБ). В соответствии с проведенным анализом, при снижении уровней Mg (эр) менее 1,70 ммоль/л риск всех рассмотренных патологий достоверно возрастает (рис. 2). Риск возрастал для всех исследуемых магниезависимых патологий, как связанных с «быстрыми» эффектами дефицита магния, так и с долговременными последствиями дефицита магния (нарушения структуры соединительной ткани, сердечно-сосудистые патологии, метаболические нарушения).

При анализе уровней магния в плазме крови и в эритроцитах следует помнить о том, что в процессе забора крови и обработки образца может происходить частичная утечка магния из эритроцитов в плазму. Последнее завышает показатель магния в сыворотке и даже небольшой гемолиз приводит к значительному повышению показателя уровня маг-

Таблица 2

Содержание кальция и магния в слюне у различных групп обследованных

Показатель	I группа (n=3) заболевания ЦЗ	II группа (n=3) условно здоровые	III группа (n=3) здоровые
Ca, ммоль/л	2,26±0,44	1,6±0,26	1,3±0,32
Mg, ммоль/л	1,18±0,15	0,66±0,23	0,61±0,32

ния в ПК и заниженному в эритроцитах. Для предотвращения этой утечки следует принять ряд специальных мер. Жгут на руку желательнее не накладывать, так как при сильном сдавливании уровень магния и кальция может быть завышенным вследствие микротравматизации. Взятая кровь после забора подвергается центрифугированию не позднее 30–60 минут, так как отделение плазмы от клеток в более поздние сроки приводит к выходу магния в плазму из разрушающихся форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов и т. д.).

Уровни магния в других форменных элементах крови

Среди форменных элементов крови *лимфоциты* наиболее выражено реагируют на стимуляцию альдостероном, инсулином и триглицеридами. У пациентов с *гиперальдостеронизмом* уровни Mg^{2+} в лимфоцитах значительно ниже (203 ± 56 мкмоль/л), чем в группе здоровых контролей (291 ± 43 мкмоль/л, $p = 0,001$) [20]. *Инсулин* дозозависимо увеличивает уровни Mg^{2+} в лимфоцитах человека (инсулин — 301 ± 30 мкМ, контроль — 227 ± 14 мкМ, $p < 0,0001$, $N = 12$) [21]. *Гипертриглицеридемия* характеризуется сниженной концентрацией Mg^{2+} в лимфоцитах: при гипертриглицеридемии 235 ± 10 мкмоль/л, в контрольной группе 294 ± 8 мкмоль/л [22]. Поэтому у пациентов с гиперальдостеронизмом, алкоголизмом, солезависимой формой артериальной гипертензии, триглицеридемией, инсулинрезистентностью и диабетом лабораторная оценка дефицита магния должна включать определение магния в лимфоцитах.

Заметим, что недооценённым биомаркером для определения дефицита магния является измерение *уровней магния в цельной крови*. Анализ взаимосвязи между риском эпилепсии, нарушениями электролитного баланса, заболеваниями пациентов в анамнезе и другими данными о пациентах показал, что уровни калия и магния в цельной крови позволяют отличить 70% пациентов с эпилепсией от 90% пациентов контрольной группы. Средняя аккуратность распознавания пациентов с эпилепсией составила 72% (ложно-негативная ошибка классификации — 27% пациентов, ложно-позитивная — 14% пациентов). Была установлена область сниженных значений уровней калия и магния в цельной крови (К (ц) ниже 54 ммоль/л, Mg (ц) ниже 1,2 ммоль/л), которая соответствует 11-кратному повышению риска эпилепсии по сравнению с контрольной группой [23].

При анализе содержания магния в крови концентрации магния определяются в цельной крови, в плазме и в сыворотке крови и отдельно в эритроцитах. Для установления состояния магниевое депо у пациента желательнее определять уровни магния во всех этих биосубстратах крови, так как каждый из этих анализов привносит важную дополнительную информацию о пациен-

те. Например, содержание магния в *цельной крови* указывает на уровни магния во *всех* форменных элементах крови и в сыворотке. Вычитая из этого показателя содержание магния в *эритроцитах и в сыворотке*, становится возможным оценить содержание магния в лимфоцитах. Различие между уровнями магния в плазме и в сыворотке указывает на количество магния, связанного с белковой фракцией плазмы крови, и т. д. В клинических исследованиях эти показатели содержания магния в крови зачастую определяются по отдельности, что существенно огрубляет данные о магниевом статусе пациента и не позволяет сравнивать результаты различных исследований.

Уровни магния в слюне

Для ранней диагностики дефицита магния используют исследование уровня магния в слюне. Определение магния в слюне проводят чаще всего колориметрическим методом (с ксилитиновым синим), слюну предварительно разводят в соотношении 1 : 5 [24]. В норме у взрослых мужчин и женщин уровень магния в смешанной слюне составляет 0,4–0,9 ммоль/л, а у пожилых может быть несколько выше [25]. Важной особенностью анализа содержания магния в слюне является его ма-

Таблица 3

Содержание общего магния в сыворотке крови и слюне у больных с хронической патологией и в контрольной группе здоровых добровольцев ($M \pm m$)

Магний, ммоль/л	Здоровые (n=20)	ХОБЛ (n=82)	ГК (n=20)	ПМК (n=15)	Удлинение QT (n=18)
Кровь, сыворотка	0,90±0,09	0,92±0,10	0,89±0,13	0,95±0,14	0,87±0,12
Слюна	0,63±0,13	0,29±0,11*	0,21±0,09*	0,10±0,03*	0,15±0,04*
KP	1,42	3,17	4,23	9,5	5,8

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ($p < 0,01$). Сокращения: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ГК — гипертонический криз; ПМК — пролапс митрального клапана.

Таблица 4
Референсные интервалы значений содержания магния в волосах (мкг/г) [35]

Пол	Возраст, лет				
	До 1	1–6	7–11	12–17	старше 17
Мужской	20–50	15–40	15–40	25–50	30–70
Женский	20–50	15–40	25–70	40–105	60–200

лая инвазивность и оперативность определения уровня магния при различных патологических состояниях [26].

В работе [27] была установлена взаимосвязь между электролитным составом потребляемой воды и содержанием ионов в слюне. В данной работе участники были подразделены на три группы: первая группа включала людей, имеющих заболевание щитовидной железы (ЩЗ); вторая группа была представлена людьми, имеющими факторы риска развития заболеваний ЩЗ; третья группа состояла из людей, не имеющих заболеваний ЩЗ. Для каждой из групп было определено содержание кальция и магния в слюне (табл. 2). У обследованных с заболеваниями ЩЗ (группа № 1) содержание ионов кальция и магния было существенно выше средних значений в двух других группах [27].

Так называемый «коэффициент распределения» (КР) магния представляет собой отношение уровня магния в сыворотке крови (ммоль/л) к концентрации магния в слюне (ммоль/л) [28], что может быть использовано для ранней диагностики скрытого дефицита магния [29]. На практике у обследуемых берут кровь из локтевой вены утром натощак и выделяют сыворотку центрифугированием. В стеклянные флаконы, после предварительного ополаскивания ротовой полости водой, собирают слюну путем сплевывания в течение 10–15 минут, центрифугируют ее и отделяют надосадочную жидкость, затем определяют уровни магния тем или иным методом.

Диагностическая эффективность показателя КР была изучена у 20 здоровых лиц в возрасте 23–25 лет и пациентов с различными патологиями (табл. 3). Важно отметить, что

во всех группах пациентов уровни магния в сыворотке были достаточно высоки и не указывали на наличие дефицита магния. В то же время низкое содержание магния в слюне приводило к высоким значениям КР, отличным от значений показателя в группе здоровых участников.

Таким образом, существенное снижение уровня магния в слюне на фоне его нормальных показателей в периферической крови свидетельствует о скрытом дефиците данного катиона у обследованных категорий пациентов. Определение уровня магния в слюне может быть использовано как дополнительный диагностический маркер при проведении клинико-эпидемиологических исследований.

Достоверно низкие концентрации магния в слюне выявлены при функциональной истмико-цервикальной недостаточности ($0,18 \pm 0,06$ ммоль/л, контроль — $0,42 \pm 0,06$ ммоль/л). При назначении препаратов магния прирост содержания Mg в слюне беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани составил $0,04 \pm 0,017$ ммоль/л [30].

Биохимический анализ слюны у 400 пациентов с пародонтитом показал, что в слюне курильщиков с периодонтитом существенно снижены уровни Mg ($0,80 \pm 3,87$ мг-экв/л, у здоровых $1,26 \pm 0,90$ мг-экв/л), кальция ($3,47 \pm 1,49$ мг/дл, у здоровых $13,89 \pm 10,34$ мг/дл) и общего белка ($0,43 \pm 0,50$ г/дл, у здоровых $1,70 \pm 2,09$ г/дл) [31].

При онкологических заболеваниях стимулируется распад клеток соответствующей ткани, так что ионы Mg^{2+} оказываются во внеклеточном пространстве, и их концентрация в жидкостях организма повышается. Например, уровни Mg в слю-

не и в плазме значительно выше у пациентов со злокачественными опухолями околоушной слюнной железы по сравнению с контрольной группой: уровни магния слюны повышались до $0,25 \pm 0,04$ ммоль/л (у здоровых $0,14 \pm 0,03$ л, $p < 0,01$), а в плазме до $1,05 \pm 0,06$ ммоль/л (у здоровых $0,86 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,05$). Отношение в слюне Mg:Ca в контроле составило 0,12, а для пациентов 0,31 [32].

В слюне у детей с СДВГ отмечено значительное увеличение ($p < 0,001$) белковых тиолов и псевдохолинэстеразы, а уровни магния были значительно снижены (на 30–50%, $p < 0,001$) [33]. У детей с ювенильным идиопатическим артритом отмечена активность пероксидазы в слюне (на 8,5%, $p < 0,01$) на фоне снижения скорости слюноотделения на 33%, кислотности слюны и значительно более низкого содержания магния (на 44%, $p < 0,01$) [34]. В целом определение содержания магния в слюне является неинвазивным и весьма информативным методом оценки магниевого статуса пациента.

Уровни магния в волосах

Для определения содержания в организме микроэлементов и, в частности, магния удобным материалом являются волосы. Концентрации химических элементов в волосах наиболее полно отражают их тканевое содержание и хорошо коррелируют с элементным профилем внутренней среды организма. Химический состав волос — интегральный показатель, он менее подвержен изменениям, чем биосубстраты крови и моча, что определяет ценность данного биосубстрата, как долговременного показателя магниевого статуса, особенно на стадии донологической диагностики [35]. В настоящее время используются следующие референсные значения по содержанию магния в волосах (табл. 4).

Превышение верхней границы интервала нормы магния в волосах указывает на такие нарушения обмена магния, как острая и хроническая почечная недостаточность, ятрогенная гипермагниемия (передозировка

препаратов магния, антацидов), гипотиреоз, обезвоживание, надпочечниковая недостаточность.

Содержание магния в волосах снижено во втором и третьем триместрах беременности, при избыточной лактации и в пожилом возрасте [36]. Низкие значения содержания магния в волосах также могут указывать на недостаточное поступление магния с пищей (голодание, специальные диеты), длительную терапию диуретиками, цитостатиками (угнетение канальцевой реабсорбции магния), иммунодепрессантами, циклоспорином и на ряд таких патологических состояний, как нарушение всасывания магния в кишечнике, опухоли кишечника; диабетический ацидоз; гиперпаратиреоз; гипертиреоз; дефицит витамина D; острый и хронический панкреатит; наследственная гипофосфатемия; хронический алкоголизм; гиперкальциемия; первичный альдостеронизм).

У пациентов с почечнокаменной болезнью отмечено более низкое содержание магния в волосах (84,3–101 мкг/г) по сравнению с контрольной группой (107–128 мкг/г) [37].

В группе пациенток с фибромиалгией (n=44, средний возраст 43 года) отмечены значительно более низкое содержание в волосах магния (52 мкг/г, контроль 72 мкг/г), кальция (775 мкг/г, контроль 1 093 мкг/г), железа (5,9 мкг/г, контроль 7,1 мкг/г), меди (28 мкг/г, контроль 40 мкг/г) и марганца (140 нг/г, контроль 190 нг/г) [38].

При сравнении группы 45 детей, страдающих аутизмом и 50 здоровых детей 4–12 лет установлено значительное повышение в содержании токсичных свинца и ртути в волосах ($p < 0,001$) и сниженное содержание Mg и Se ($p < 0,001$) [39].

Уровни магния в волосах являются *долговременным маркером магниевого статуса и используются для оценки эффективности лечения препаратами магния*. Например, в группе 46 детей 2–6 лет с выраженным дефицитом магния принимали аспарат магния в течение трех месяцев. По окончании курса у 87% детей (n=40) отмечено существенное увеличение уровней магния (от 7,74 мкг/г до 11,03 мкг/г) и кальция (от 159,82

мкг/г до 191,60 мкг/г) в волосах. Контроль эффективности магниевой терапии по измерениям содержания магния в волосах является довольно удобным неинвазивным методом оценки магниевого статуса, позволяющим персонализировать стратегию ведения пациента с учетом начального уровня гипомagneмии, факторов, ингибирующих всасывание магния в кишечнике, сопутствующих заболеваний и др. [40].

Следует отметить *существенные различия в содержании магния в волосах в различных популяционных группах*. Например, в цитированном выше исследовании, проведенном в Восточной Европе, уровни магния в волосах, даже после компенсации дефицита, составили в среднем 11 мкг/г. В то же время в группе здоровых школьников из Японии (7–15 лет, 158 мальчиков, 184 девочки) средние уровни Mg^{2+} в волосах составили $30,4 \pm 1,4$ мкг/г для мальчиков и $61,2 \pm 1,7$ мкг/г для девочек; кальция — 326 ± 2 мкг/г (мальчики), 643 ± 2 мкг/г (девочки) [41]. Возможным объяснением может являться высокое потребление морепродуктов и водорослей — продуктов, концентрирующих магний.

Трактовка результатов определения уровней магния в волосах должна осуществляться на основании имеющейся клинической симптоматики и определением магния в других биосубстратах. Например, установление у пациента повышенного содержания магния в волосах на фоне клинических признаков дефицита магния и обедненной по магнию диеты означает, скорее всего, усиление потерь магния (экскреция магния с волосами) и требует проведения анализа дополнительных биосубстратов (крови, слюне).

Уровни магния в моче

Содержание магния следует определять именно в суточной моче, так как это характеризует общее выведение магния. Просто установление концентрации магния в моче не имеет смысла, так как содержание магния в моче может варьировать в весьма широких пределах в течение суток.

Необходимость сбора всего объема суточной мочи резко ограничивает применимость данной процедуры условиями стационара. Принятой нормой содержания магния в суточной моче является 2,5–8,5 ммоль в сутки (60–120 мг в сутки). Уровни магния в сыворотке не коррелировали с уровнями магния в суточной моче, так что экскреция магния является независимым параметром, характеризующим дефицит магния и у пациента [42].

Основная ценность анализа суточной мочи на магний состоит в том, что данный биосубстрат позволяет провести нагрузочный тест магнием. Тест может проводиться как посредством внутривенного введения сульфата магния, так и посредством однократного перорального приема определенного количества органических солей магния (300–1 000 мг в расчете на элементный магний). Например, при внутривенном проведении нагрузочного теста пациенту вводят 30 ммоль сернокислого магния (в 0,5 л пятипроцентного раствора декстрозы) в течение 8–12 часов, одновременно собирая суточную мочу. Если за сутки после введения сульфата магния с мочой экскретируется менее 50% введенного магния, это указывает на существенное истощение магниевого депо организма, то есть на скрытый дефицит магния [1, 9–12].

Повышенная экскреция магния была ассоциирована с риском гипертонии даже после поправок на возраст, пол, индекс массы тела, курение, потребление алкоголя и экскреция с мочой натрия, калия и кальция. Увеличение экскреции на каждые 2,72 ммоль в сутки было связано с 21-процентным снижением риска гипертонии (относительный риск 0,79. 95% Д. И. 0,71–0,88) [43].

Ретроспективное обследование более когорты пациентов с уролитиазом была установлена подгруппа пациентов с чрезвычайно низкой экскрецией магния (ниже 43 мг в сутки, n=235), у большинства пациентов уровни экскреции магния составили 43–246 мг в сутки (n=1912). *Пациенты с пониженной экскрецией магния также характеризовались значительно меньшим суточным объемом мочи и пониженной суточной экскре-*

цией цитрата, кальция, оксалатов, мочевой кислоты ($p < 0,0001$), а также повышенной частотой рецидивов образования почечных камней [44].

У пациентов с сахарным диабетом первого типа суточная экскреция магния значимо повышена ($6,86 \pm 3,5$ ммоль на 1 г креатинина в сутки, контроль — $4,03 \pm 1,65$ ммоль/г креатинина в сутки, $p = 0,02$), а средние концентрации Mg в эритроцитах были значительно ниже ($1,41 \pm 0,56$ ммоль/л, контроль — $2,94 \pm 1,13$ ммоль/л, $n = 12$, $p < 0,0001$). Концентрация Mg эритроцитов была достоверно обратно пропорциональна экскреции Mg ($r = -0,58$, $p = 0,049$) [45].

Уровни магния в суточной моче позволяют оценить насыщение магниевого депо организма при приеме магнийсодержащих препаратов и препаратов, влияющих на обмен магния. Например, в работе [46] сравнивалась относительная биодоступность аминокислотного хелата, цитрата и оксида магния при приеме 300 мг в сутки элементарного магния в течение 60 суток в группе 46 здоровых добровольцев. По оценке 24-часовой экскреции Mg с мочой, органические формы Mg цитрата характеризовались существенно большим всасыванием ($p = 0,033$), чем MgO. При этом цитрат Mg приводил к наиболее высокой средней концентрации Mg сыворотки по сравнению с другими методами лечения следующих как при однократном приеме ($P = 0,026$), так и после двухмесячного курса ($P = 0,006$). Курсовой прием цитрата магния также привел к достоверному повышению уровней магния в слюне ($P = 0,027$), а прием оксида магния не приводил к каким-либо различиям по сравнению с плацебо [46].

Заключение

Гиподиагностика дефицита магния (диагноз E 61.2 по МКБ-10) повсеместно распространена. Игнорирование диагноза «недостаточность магния» (E 61.2) — ярко выраженный пример гиподиагностики. Отметим, что в настоящее время гиподиагностика — основная ошибка врачей в странах Западной Европы и Север-

ной Америки, в которых медицина перешла полностью на коммерческую основу. Проведенный в недавней работе [47] анализ претензий пациентов к западным врачам показал, что каждый второй пациент жалуется на гиподиагностику (то есть на незамеченные врачами заболевания). Такие жалобы составляют от 26 до 63% от общего количества претензий. Наиболее распространенным результатом такого рода ошибок является смерть пациента: от 15 до 48%, а на втором месте ошибки врачей при назначении лекарств [47]. К сожалению, уровень магния чаще всего определяют в реанимации и при ведении интенсивной терапии, когда речь идет буквально о жизни и смерти пациента.

Поэтому в современных условиях преимущественно гипомagneиевого питания и хронического стресса нельзя недооценивать важность достоверного установления диагноза «недостаточность магния» (E 61.2). Этот диагноз, как правило, не является изолированным, а коморбиден таким диагнозам, как избыточный вес, сахарный диабет, артериальная гипертония, желудочковая тахикардия, пролапс митрального клапана, стенокардия, уролитиазис, желчно-каменная болезнь, судороги, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и многие другие. При этих патологиях определение уровней магния в различных биосубстратах предоставляет врачу информацию, важную для разработки стратегии успешного ведения пациента.

Даже если взять столь противоречивый и малоинформативный показатель дефицита магния, как уровни Mg^{2+} в сыворотке крови, то постулируемые интервалы нормы вроде пресловутых «0,65–1,05 ммоль/л» являются существенно заниженными. Помимо аргументов, приводимых в тексте статьи (необходимость анализа данных крупномасштабных исследований, использование современных методов анализа данных, необходимость одновременного определения уровней магния и в плазме, и в эритроцитах), приведем один наглядный пример. Сравним эти «нормы» для человека с нормами, ко-

торые используются, например, врачами-ветеринарами в повседневной практике. Зачастую хозяева домашних животных проявляют обостренный интерес к состоянию здоровья своего питомца, что обуславливает необходимость использования «нормальных» норм, а не искусственно заниженных «референсных значений»... Так вот, например, для кошек и собак используемые в центрах диагностики и профилактики болезней животных референсные интервалы значения *уровня магния в сыворотке* составляют 0,85 (!) — 1,15 ммоль/л (см., например [48]). Комментарии, как говорится, излишни.

С учетом коморбидности диагноза «недостаточность магния» (E 61.2) с сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологиями, ожирением, диабетом и пр., результатов клинико-эпидемиологических исследований факторов риска этих заболеваний и данных фундаментальных исследований, нижняя граница концентрации магния в плазме крови не может быть ниже 0,80 ммоль/л (для лиц 18 лет и старше). По эпидемиологическим данным, достоверное снижение риска «болезней цивилизации» наблюдается при уровнях магния в плазме крови выше порогового значения в 0,82–0,83 ммоль/л. Поэтому широко известное значение 0,70 ммоль/л, давно уже используемое в качестве нижней границы интервала нормы магния в плазме крови, совершенно необоснованно и неприемлемо для своевременной диагностики дефицита магния. В то же время, в соответствии с результатами проведенных крупномасштабных исследований, известный интервал нормы содержания магния в эритроцитах (1,65–2,65 ммоль/л) является вполне приемлемым для своевременной диагностики дефицита магния.

Список литературы

1. Громова О. А., Торшин И. Ю. Магний и пиридоксин, основы знаний. Издание 2-ое переработанное и дополненное, М. — МЦНМО, 2014, 653 С.
2. Нечаева Г. И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. // Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, В. П. Конев и др. // Лечащий врач. 2008. № 2. С. 22–28.

3. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Сонина Н.П., Перетятко Л.П., Торшин И.Ю., Кузнецов Р.А., Громова О.А. Влияние цитрата магния на течение беременности при дисплазии соединительной ткани. Гинекология, том 15, 2013. С. 92–98.
4. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов (перевод с англ., под ред. В.В. Меньшикова). 2001. М.: изд-во «Лабинформ», С. 313–315.
5. Лабораторные методы исследования в клинике, под ред. В.В. Меньшикова, с. 266, М., 1987.
6. Святлов И.С. Магний в профилактике и лечении ишемической болезни сердца и ее осложнений. Дисс... д.м. н. М. — 1999, — С. 214.
7. <http://www.helix.ru/kb/item/06-031>.
8. Громова О.А., Калачева А.Г., Сатарина, Гришина Т.Р., Микадзе Ю.В., Торшин И.Ю. Влияние препарата Магне-В6 на параметры стресса и когнитивную функцию при высоких психоэмоциональных нагрузках. Трудный пациент, 2008, № 2, С. 2–8.
9. Kunkel H.O., Pearson P.B., Schweigert B.S.— *Y. Lab. and Clin. Med.*, 1947, 32, 8, 1027–1033.
10. Holasek A., Flaschka H., *Z. physiol. Chem.*, 290, 57 (1952).
11. Cjessing L., *Tidsk. Norske Loegeforening*, 80, 494 (1960).
12. Вошлу В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика: Монография.— Мн.: ВЭ-ВЭР, 2006.— 268 с.
13. Barbagallo M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging, *Magnesium Research*, 2009; 22 (4): 235–246.
14. Alberts B. *Molecular. Biology of the Cell* (3rd ed.). New York: Garland Publ., 1994, p. 615.
15. Chubonov V., Waldegger S. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004 Mar. 2; 101 (9): 2894–9.
16. www.invitro.ru.
17. Rubenowitz E., Molin I., Axelsson G., Rylander R. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. *Epidemiology*. 2000; 11 (4): 416–421.
18. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. с соавт. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека. 2013. № 6 (259). С. 116–129.
19. Лиманова О.А., Громова О.А., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Егорова Е.Ю., Калачева А.Г., Керимкулова Н.В., Прозорова Н.В., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Семенов В.А., Федотова Л.Э., Юдина Н.В. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и соматической патологией у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология, 2014, № 2.
20. Delva P., Pastori C. Intralymphocyte free magnesium in patients with primary aldosteronism: aldosterone and lymphocyte magnesium homeostasis. *Hypertension*. 2000 Jan; 35 (1 Pt 1): 113–7.
21. Delva P., Degan M., Treffene M., Lechi A. Insulin and glucose mediate opposite intracellular ionized magnesium variations in human lymphocytes. *J. Endocrinol*. 2006 Sep; 190 (3): 711–8.
22. Delva P., Pastori C., Degan M., Montesi G., Lechi A. Intralymphocyte free magnesium and plasma triglycerides. *Life Sci*. 1998; 62 (24): 2231–40.
23. Прозорова Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., Семенов В.А. Анализ взаимосвязей между эпилепсией, электролитным балансом и коморбидными заболеваниями у пациентов Кемерово и Кемеровской области методами интеллектуального анализа данных. Журн. Неврологии им. С.С. Корсакова, 2014, № 7.
24. Эргашев Ю. Автореф. дис.. канд. мед. наук (14.00. 07): Гигиеническая оценка влияния зубных протезов на состояние полости рта. Иркутск, 2002.
25. Караков К.Г., Эльбекийн К.С., Маркарова Г.В. Учебное пособие: Основы биохимии тканей и органов полости рта. Ставрополь, 2012.
26. Андрусихина И.Н. Определение форм кальция и магния в сыворотке крови и слюне методом ААС и их диагностическое значение в клинике. Актуальные проблемы транспортной медицины.— 2009.— № 2.— С. 107–113.
27. Девятков И.А., Машканцева М.Ю., Ермишина Е.Ю. Влияние качества питьевой воды на содержание кальция и магния в слюне. Екатеринбург. V Международная научная конференция «Студенческий научный форум», 15 февраля — 31 марта 2013 года.
28. Комарова Л.Г., Алексеева О.П. Новые представления о функции слюнных желез в организме. Нижний Новгород. 1994: 96.
29. Постникова Л.Б. (RU), Алексеева О.П. (RU). Способ диагностики дефицита магния при внутренней патологии (патент РФ № 2263316), 2003.
30. Гурбанова С.Р. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва — 2010.
31. Kolte A.P., Kolte R.A., Laddha R.K. Effect of smoking on salivary composition and periodontal status. *J. Indian Soc. Periodontol*. 2012 Jul; 16 (3): 350–3.
32. Gradinaru I., Ghiciuc C.M., Popescu E. Blood plasma and saliva levels of magnesium and other bivalent cations in patients with parotid gland tumors. *Magnes. Res*. 2007 Dec; 20 (4): 254–8.
33. Archana E., Pai P., Prabhu B.K., Shenoy R.P. Altered biochemical parameters in saliva of pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *Neurochem. Res*. 2012 Feb; 37 (2): 330–4.
34. Brik R., Livnat G., Pollack S., Catz R., Nagler R. Salivary gland involvement and oxidative stress in juvenile idiopathic arthritis: novel observation in oligoarticular-type patients. *J. Rheumatol*. 2006 Dec; 33 (12): 2532–7.
35. Халезов А., Цалев Д. Атомно-эмиссионный анализ. — Л.: Медицина, 1983.— 200 с.
36. Unkiewicz-Winiarczyk A., Bagniuk A. Calcium, magnesium, iron, zinc and copper concentration in the hair of tobacco smokers. *Biol. Trace Elem. Res*. 2009 May; 128 (2): 152–60.
37. Panhwar A.H., Kazi T.G., Afridi H.I. Evaluation of calcium and magnesium in scalp hair samples of population consuming different drinking water: risk of kidney stone. *Biol. Trace Elem. Res*. 2013 Dec; 156 (1–3): 67–73.
38. Kim Y.S. Women with fibromyalgia have lower levels of calcium, magnesium, iron and manganese in hair mineral analysis. *J. Korean Med. Sci*. 2011 Oct; 26 (10): 1253–7.
39. Lakshmi Priya M.D., Geetha A. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism. *Biol. Trace Elem. Res*. 2011 Aug; 142 (2): 148–58.
40. Kozielc T. The influence of magnesium supplementation on magnesium and calcium concentrations in hair of children with magnesium shortage. *Magnes. Res*. 2001 Mar; 14 (1–2): 33.
41. Morita H. Interrelationships between the concentration of magnesium, calcium, and strontium in the hair of Japanese school children. *Sci. Total Environ*. 1986 Oct; 54: 95–105.
42. Djurhuus M.S., Gram J., Petersen P.H., Klifgaard N.A., Bollerslev J., Beck-Nielsen H. Biological variation of serum and urinary magnesium in apparently healthy males. *Scand. J. Clin. Lab Invest*. 1995 Oct; 55 (6): 549–58.
43. Joosten M.M., Gansevoort R.T., PREVENT Study Group. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension*. 2013; 61 (6): 1161–7.
44. Schwartz B.F., Bruce J., Leslie S., Stoller M.L. Rethinking the role of urinary magnesium in calcium urolithiasis. *J. Endourol*. 2001 Apr; 15 (3): 233–5.
45. Gurlek A., Bayraktar M., Ozaltin N. Intracellular magnesium depletion relates to increased urinary magnesium loss in type I diabetes. *Horm. Metab. Res*. 1998 Feb; 30 (2): 99–102.
46. Walker A.F., Marakis G., Christie S., Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes. Res*. 2003 Sep; 16 (3): 183–91.
47. Wallace E., Lowry J., Smith S.M., Fahey T. The epidemiology of malpractice claims in primary care: a systematic review. *B.M.J. Open*. 2013 Jul 18; 3 (7).
48. <http://vclabcentr.ru>.



Мониторинг парциального давления кислорода в стекловидном теле и артериальной крови у кроликов на фоне гипероксигенации и после ее отмены

Л. И. Амханицкая, аспирант¹; Г. В. Николаева, к.м. н., доцент¹; Н. А. Соколова, к.м. н., доцент²

¹Кафедра офтальмологии педиатрического факультета совместно с ²кафедрой клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ), г. Москва

Oxygen partial pressure deviation in the vitreous body and arterial blood of rabbits during and after discontinuation of superoxygenation

L. I. Amkhanitskaya¹, G. V. Nikolaeva¹, N. A. Sokolova²

Department of Pediatric Ophthalmology¹ in association with Department of Clinical laboratory diagnostics of doctor's upgrade faculty² of Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

Статья посвящена вопросу исследования динамики изменения парциального давления кислорода в стекловидном теле глаза и артериальной крови у кроликов во время проведения, а также после отмены дополнительной оксигенации организма. Проблема накопления и перераспределения кислорода в тканях глаза малоизучена и особо актуальна в практике неонатологов и офтальмологов из-за возрастающего показателя заболеваемости детей ретинопатией недоношенных — одним из высокоинвалидизирующих, кислород-индуцируемых заболеваний глаз в педиатрии.

Ключевые слова: парциальное давление кислорода, стекловидное тело, кролик, динамика.

Summary

This article is about a laboratory measurement of oxygen partial pressure deviation in the vitreous body and arterial blood of rabbits during and after discontinuation of superoxygenation. A problem of accumulation and redistribution of oxygen in eye tissues is poorly investigated, but is particularly relevant in the practice of neonatologists and ophthalmologists because of increasing incidence rate of retinopathy of prematurity — one of the highly disabling, oxygen-induced eye diseases in pediatrics.

Key words: oxygen partial pressure, vitreous body, rabbit, dynamics.

Благодаря совершенствованию методов выхаживания, внедрению современных перинатальных технологий повысилась выживаемость глубоконедоношенных детей, ранее считавшихся инкурабельными [2]. Для этой группы детей характерна глубокая анатомическая, биохимическая и функциональная незрелость жизненно важных систем организма, приводящая к невозможности адекватного взаимодействия с окружающей средой [1]. В силу незрелости ферментов антиоксидантной защиты недоношенный ребенок подвергается повышенному риску развития заболеваний, индуцированных активными формами кислорода, таких как ретинопатия недоношенных (РН), бронхолегочная дисплазия, некротирующий энтероколит и перивентрикулярная лейкомаляция [2, 3, 6]. РН — это тяжелое заболевание глаз недоношенных детей, занимающее

лидирующее место в структуре глазной инвалидности среди детского населения [7]. Проблемы, связанные с необходимостью проведения дополнительной оксигенотерапии недоношенным детям, широко дискутируются. Внедрение в неонатологическую практику современных методов респираторной поддержки и строгое соблюдение протокола выхаживания позволяют контролировать парциальное давление кислорода в крови и насыщение гемоглобина кислородом. Однако клиницистам важно знать, как накапливается и перераспределяется кислород в тканях глаза, в частности, в стекловидном теле. В литературе представлены единичные работы по изучению влияния искусственной вентиляции легких на содержание кислорода в стекловидном теле у недоношенных детей [4, 5], но исследования по оценке динамики изменения уровня кисло-

рода в стекловидном теле на фоне гипероксигенации ни на экспериментальных животных, ни тем более у детей не проводились.

Целью настоящего исследования является изучение динамики изменения уровня парциального давления кислорода в стекловидном теле и артериальной крови у крольчат на фоне гипероксигенации.

Материалы и методы

Исследование проводилось на 23 крольчатах линии Шиншилла в возрасте 1 месяца, весом 800–900 г. Крольчата помещались в герметичный пластмассовый контейнер размером 52 × 36 × 35 см (объем 70 л), в котором с помощью кислородного концентратора New Life Intensity 10 (компания AirSep, США) созда-

Таблица 1
Динамическое изменение уровня pO_2 в стекловидном теле (СТ) и артериальной крови (АК) у крольчат в 24-часовом эксперименте с 60-процентной концентрацией кислорода

	До начала гипероксигенации	Во время гипероксигенации				После отмены гипероксигенации		
		Через 1 час	Через 6 часов	Через 12 часов	Через 24 часа	Через 1 час	Через 3 часа	Через 6 часов
pO_2 СТ, ммрт.ст. (M±m)	60±3,5	70,3±7,2	90±4	98,5±3,8	117,5±6,7	94,2±3	55,2±3,8	45,7±3,3
pO_2 АК, ммрт.ст. (M±m)	61,3±6,6	65±4,2	96,7±2,7	115,8±3,6	125±1,4	86,7±1,1	54,2±1,7	45,7±3,2

вალაშ определенная концентрация кислорода. Контроль поступления и уровня кислорода в контейнере осуществлялся с помощью портативного кислородного анализатора PrO_2 Check Elite® SLC-10313 (компания Salter Labs, США). В зависимости от концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе, а также от длительности гипероксигенации крольчата были распределены на две экспериментальные группы. Животные первой группы (10 особей, 20 глаз) дышали 60-процентным кислородом в течение 24 часов, животные второй группы (10 особей, 20 глаз) получали 99-процентный кислород в течение 12 часов. После окончания дополнительной оксигенации крольчата обеих групп продолжали дышать атмосферным воздухом (21 % кислорода) в течение еще шести часов.

Контрольная группа состояла из трех крольчат (шесть глаз), дышавших атмосферным воздухом (концентрация кислорода 21 %).

Забор проб стекловидного тела и артериальной крови проводился у животных в условиях общей анестезии (раствор золазепам 10 мг/кг массы тела внутримышечно) и дополнительной местной анестезии (0,4% раствор инкаина эпibuльбарно) в начале, в середине и в конце периода гипероксигенации, а также спустя 1, 3 и 6 часов после окончания гипероксигенации. Забор проб стекловидного тела (в объеме 0,2 мл) осуществлялся путем аспирации в одноразовый стерильный шприц объемом 1 мл через прокол склеры в 3–4 мм от лимба. Забор проб артериальной крови (в объеме 0,3 мл) осуществлялся путем пункции общей сонной артерии с помощью одноразовых стерильных шприцев объемом 2 мл.

Исследование полученных образцов стекловидного тела и артериальной крови производили с помощью портативного газоанализатора Radiometer ABL80 FLEX (компания Radiometer, Дания). В полученных образцах без доступа воздуха при температуре 37 °C немедленно измеряли уровень парциального давления кислорода (pO_2 , ммрт.ст.).

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA 10.0. Для характеристики вариационных рядов использовались такие показатели, как средняя величина (M) и ошибка средней величины (m). Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Ряд диаграмм и графических рисунков выполнены в программах Microsoft Excel 2010 и GnuPlot 4.6.

Результаты и обсуждение

У крольчат первой группы на протяжении 24 часов непрерывной гипероксигенации (концентрация кислорода 60%), а также на протяжении еще шести часов после отмены гипероксигенации (концентрация кислорода 21%) уровень pO_2 в стекловидном теле колебался следующим образом: до начала гипероксигенации 60±3,5 ммрт.ст., через 1 час после начала гипероксигенации 70,3±7,2 ммрт.ст., через 6 часов 90±4 ммрт.ст., через 12 часов 98,5±3,8 ммрт.ст., через 24 часа (окончание гипероксигенации) 117,5±6,7 ммрт.ст.; через 1 час после отмены гипероксигенации 94,2±3 ммрт.ст., через 3 часа 55,2±3,8 ммрт.ст. и через 6 часов 45,7±3,3 ммрт.ст. (табл. 1).

Уровень pO_2 в артериальной крови на протяжении эксперимента колебался следующим образом: до начала

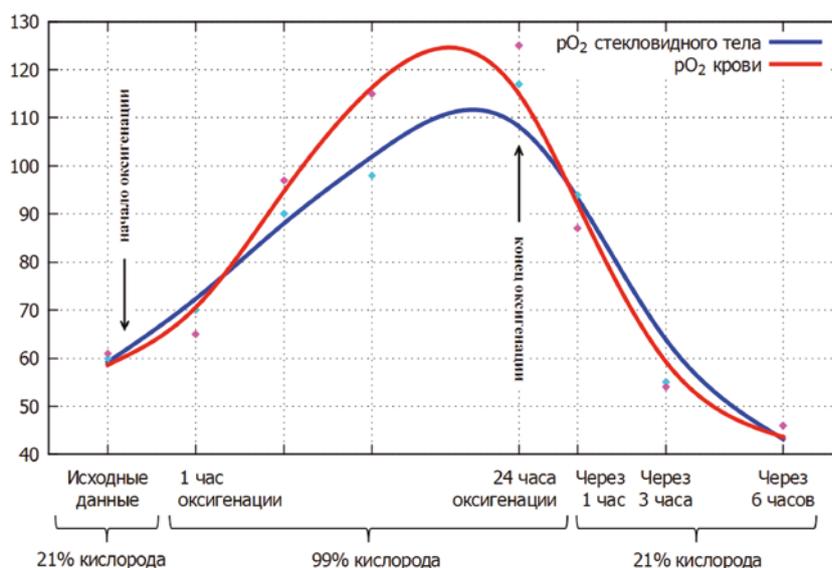


Рисунок 1. Динамическое изменение pO_2 стекловидного тела и артериальной крови у крольчат в эксперименте с 24-часовой гипероксигенацией 60-процентным кислородом. Ось ординат: величина показателя pO_2 , мм рт. ст. Ось абсцисс: забор проб стекловидного тела и артериальной крови у крольчат на протяжении эксперимента.

Таблица 2
Динамическое изменение уровня pO_2 в стекловидном теле (СТ) и артериальной крови (АК) у крольчат в 12-часовом эксперименте с 99-процентной концентрацией кислорода

	До начала гипероксигенации	Во время гипероксигенации			После отмены гипероксигенации		
		Через 1 час	Через 6 часов	Через 12 часов	Через 1 час	Через 3 часа	Через 6 часов
pO_2 СТ, ммрт.ст. (M±m)	60±3,5	100,2±5	123±3	128±2,3	120,25±7,3	85±4,2	59,8±6,8
pO_2 АК, ммрт.ст. (M±m)	61,3±6,6	135±1,3	159±3,2	120,25±2,1	90±4,7	56±1,9	42±1,4

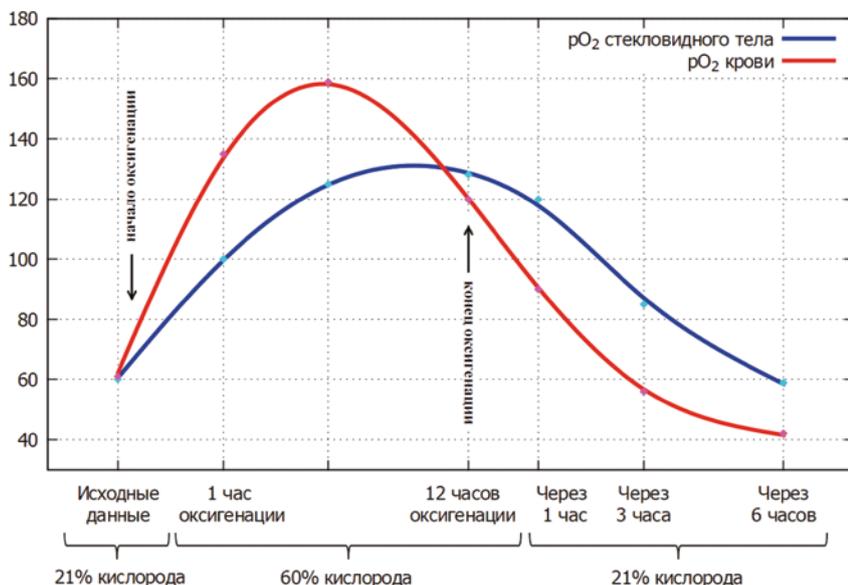


Рисунок 2. Динамическое изменение pO_2 стекловидного тела и артериальной крови у крольчат в эксперименте с 12-часовой гипероксигенацией 99-процентным кислородом. Ось ординат: величина показателя pO_2 , ммрт.ст. Ось абсцисс: забор проб стекловидного тела и артериальной крови у крольчат на протяжении эксперимента.

гипероксигенации $61,3 \pm 6,6$ ммрт.ст., через 1 час после начала гипероксигенации $65 \pm 4,2$ ммрт.ст., через 6 часов $96,7 \pm 2,7$ ммрт.ст., через 12 часов $115,8 \pm 3,6$ ммрт.ст., через 24 часа (окончание гипероксигенации) $125 \pm 1,4$ ммрт.ст.; через 1 час после отмены гипероксигенации $86,7 \pm 1,1$ ммрт.ст., через 3 часа $54,2 \pm 1,7$ ммрт.ст. и через 6 часов $45,7 \pm 3,2$ ммрт.ст. (табл. 1).

Графическое изображение динамики изменения уровня pO_2 в стекловидном теле и артериальной крови у крольчат на фоне гипероксигенации, а также после ее отмены, представлено на рис. 1.

На графике отчетливо видно, что при дыхании 60-процентным кислородом на протяжении 24 часов у крольчат отмечается повышение уровня pO_2 в стекловидном теле и артериальной крови примерно в два раза по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$). При этом кривая, обозначающая изменение

pO_2 артериальной крови, имеет более крутой подъем, более выраженную амплитуду и чуть более крутой спуск. Кривая, обозначающая изменение pO_2 в стекловидном теле, имеет более сглаженную форму с менее крутым подъемом и меньшей амплитудой.

После прекращения дыхания 60-процентным кислородом уровни pO_2 в стекловидном теле и в артериальной крови у крольчат постепенно уменьшаются примерно в одинаковом темпе, возвращаясь к контрольным значениям спустя три часа после прекращения оксигенации: pO_2 стекловидного тела через три часа после отмены гипероксигенации по сравнению с контролем $55,2 \pm 3,8$ ммрт.ст. и $60 \pm 3,5$ ммрт.ст. соответственно, $p > 0,05$; pO_2 артериальной крови через три часа после отмены гипероксигенации по сравнению с контролем $54,2 \pm 1,7$ ммрт.ст. и $61,3 \pm 6,6$ ммрт.ст. соответственно, $p > 0,05$.

Похожие результаты были получены и в 12-часовом эксперименте с 99-процентной концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси (табл. 2). Уровень pO_2 в стекловидном теле у крольчат второй группы колебался следующим образом: до начала гипероксигенации $60 \pm 3,5$ ммрт.ст., через 1 час после начала гипероксигенации $100,2 \pm 5$ ммрт.ст., через 6 часов 123 ± 3 ммрт.ст., через 12 часов (окончание гипероксигенации) $128 \pm 2,3$ ммрт.ст.; через 1 час после отмены гипероксигенации $120,25 \pm 7,3$ ммрт.ст., через 3 часа $85 \pm 4,2$ ммрт.ст. и через 6 часов $59,8 \pm 6,8$ ммрт.ст.

Уровень pO_2 в артериальной крови на протяжении эксперимента колебался следующим образом: до начала гипероксигенации $61,3 \pm 6,6$ ммрт.ст., через 1 час после начала гипероксигенации $135 \pm 1,3$ ммрт.ст., через 6 часов (окончание гипероксигенации) $120,25 \pm 2,1$ ммрт.ст.; через 1 час после отмены гипероксигенации $90 \pm 4,7$ ммрт.ст., через 3 часа $56 \pm 1,9$ ммрт.ст. и через 6 часов $42 \pm 1,4$ ммрт.ст.

Графическое изображение динамики изменения уровня pO_2 в стекловидном теле и артериальной крови у крольчат второй группы на фоне гипероксигенации, а также после ее отмены представлено на рис. 2.

На графике отчетливо видно, что при дыхании 99-процентным кислородом на протяжении 12 часов у крольчат отмечается повышение уровня pO_2 в стекловидном теле примерно в два, а в артериальной крови примерно в 2,7 раза по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$). Кроме того, с увеличением концентрации кислорода во вдыхаемой смеси кривая, обозначающая изменение pO_2 в артериальной крови, приобрела более крутую форму с более резким подъемом, большей

амплитудой и более крутым спуском. При этом пиковое значение pO_2 в артериальной крови было достигнуто уже через шесть часов после начала оксигенации ($159 \pm 3,2$ мм рт. ст.), а к концу эксперимента уровень pO_2 в крови снизился ($120,25 \pm 2,1$ мм рт. ст.). Это явление можно объяснить следующим образом: непрерывная 12-часовая гипероксигенация привела к повышению концентрации углекислого газа в герметичном контейнере. Стимуляция дыхательного центра избыточным количеством углекислого газа в воздухе привела к компенсаторной гипервентиляции с повышением частоты сердечных сокращений и частоты дыхания у животных. Ускорение системного кровотока обусловило ускорение утилизации кислорода тканями организма животного.

С другой стороны, по данным Е. И. Сидоренко (1993), избыточное количество кислорода в крови стимулирует развитие целого каскада компенсаторных реакций, в том числе выраженного ангиоспазма [8]. Это в свою очередь приводит к циркуляторной гипоксии, в результате чего объем циркулирующей крови уменьшается, а значит, снижается уровень pO_2 в крови. Таким образом реализуется защитная реакция от токсического влияния активных форм кислорода на ткани организма.

Кривая, обозначающая изменение pO_2 в стекловидном теле, как и в предыдущем эксперименте, отличается более сглаженной формой с менее крутым подъемом, меньшей амплитудой и более плавным спуском.

После прекращения дыхания 99-процентным кислородом уровень pO_2 в стекловидном теле и в артериальной крови у крольчат снижались с различной скоростью: pO_2 стекловидного тела вернулось к контрольным значениям спустя шесть часов после прекращения гипероксигенации: $59,75 \pm 6,8$ мм рт. ст. и $60 \pm 3,5$ мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$; а pO_2 артериальной крови снизилось до контрольных значений уже через три часа после прекращения гипероксигенации: $56 \pm 1,9$ мм рт. ст. и $61,3 \pm 6,6$ мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$. Следовательно, даже после отмены гиперок-

сигенации активные формы кислорода, которые неизбежно образуются в стекловидном теле, продолжают оказывать свое токсическое действие в отношении сетчатки глаза еще на протяжении шести часов.

Заключение

Данные наблюдения свидетельствуют о том, что артериальная кровь более чувствительна к изменению режима оксигенации в отличие от стекловидного тела. В ходе эксперимента было установлено, что артериальная кровь является динамичной системой, быстро отвечающей на изменение режимов оксигенации, что объясняется наличием гемоглобина — специализированного белка — переносчика газов крови. По сравнению со стекловидным телом, артериальная кровь быстрее накапливает в себе кислород, достигая более высоких значений pO_2 в более короткие сроки, а также быстрее восстанавливает исходный уровень pO_2 после прекращения гипероксигенации. Кроме того, при применении очень высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси (99 %) по сравнению с более низкой концентрацией (60 %) были отмечены как более быстрое нарастание уровня pO_2 в артериальной крови, так и более быстрое его снижение после отмены гипероксигенации.

Стекловидное тело медленнее и в меньшей степени накапливает в себе кислород, но дольше удерживает его в себе. Таким образом, стекловидное тело является своеобразным депо для кислорода, поступающего в организм в избыточной концентрации. Восстановление исходного уровня pO_2 в стекловидном теле происходит постепенно и мало зависит от применявшейся концентрации кислорода или длительности гипероксигенации (12 или 24 часа).

На основании данных, полученных в ходе эксперимента, было показано, что во время проведения гипероксигенации организма стекловидное тело глаза превращается в область повышенного парциального давления кислорода, причем при увеличении длительности оксигенотерапии, а также концентрации кислорода во вдыхаемой смеси парциальное давление кислорода в стекловидном теле возрастает.

Стекловидное тело выполняет роль своеобразного депо в отношении кислорода, дольше удерживая его в себе по сравнению с кровью. Поэтому после отмены общей гипероксигенации еще некоторое время сетчатка глаза может подвергаться токсическому действию активных форм кислорода, образующихся в стекловидном теле.

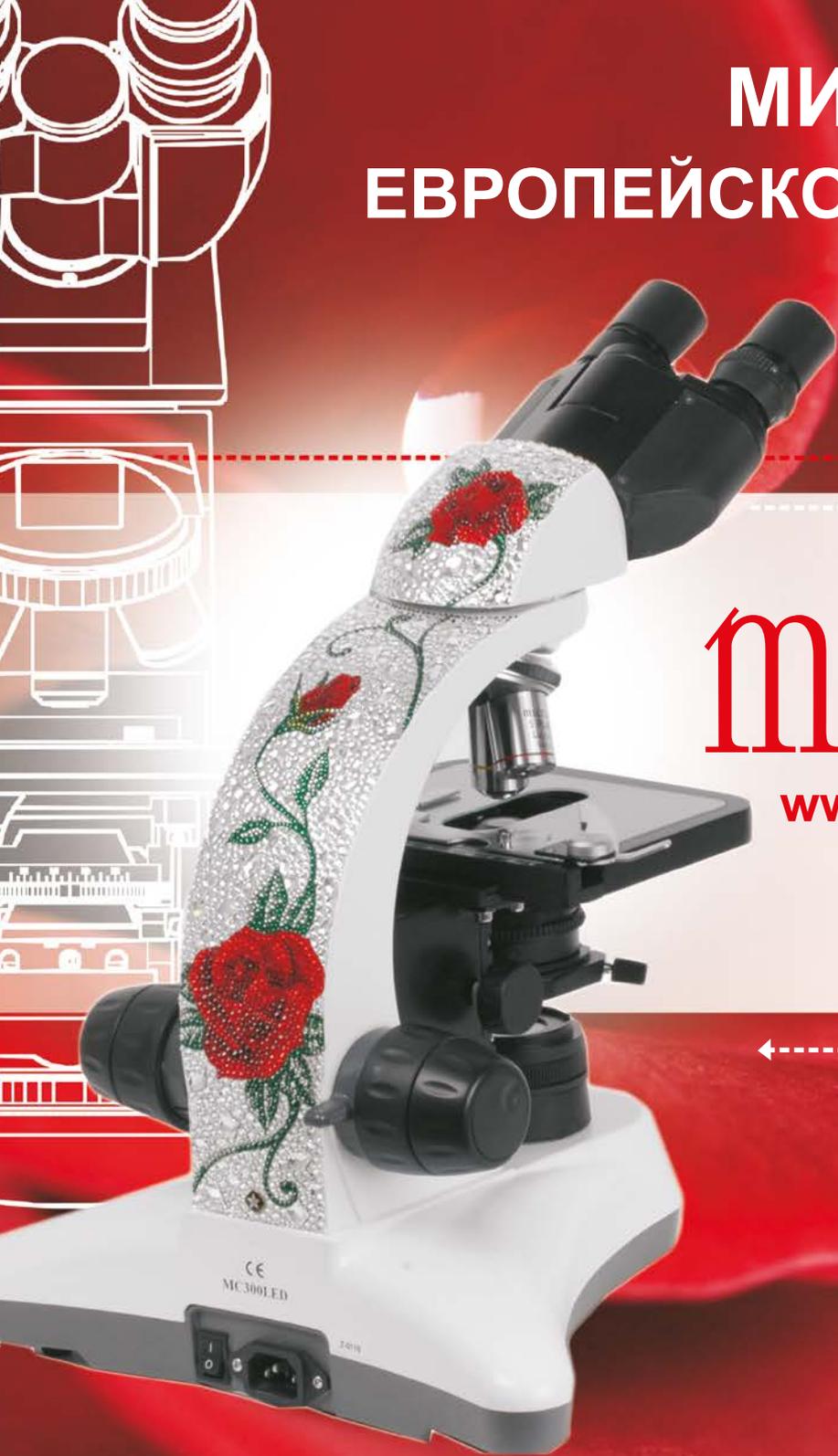
Этот факт очень важен для неонатологов и офтальмологов, работающих с недоношенными детьми. Необходимо знать о накоплении и особом перераспределении кислорода в тканях глаза недоношенного ребенка на фоне оксигенотерапии и строго контролировать минимально допустимый уровень pO_2 в его артериальной крови.

Список литературы

1. Беляева И. А., Яцык Г. В., Одинаева Н. Д. и др. Современные проблемы выхаживания недоношенных детей: вопросы питания. Вопросы современной педиатрии. — 2011. — № 1. — С. 134–139.
2. Володин Н. Н., Дегтярев Д. Н. Принципы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — № 2. — Т. 2. — С. 64–69.
3. Николаева Г. В. Анализ факторов риска развития ретинопатии у недоношенных детей в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Российская педиатрическая офтальмология. — 2010. — № 3. — С. 21–23.
4. Николаева Г. В., Амханицкая Л. И., Кузнецова Ю. Д. Влияние дополнительной оксигенации организма на газовый состав стекловидного тела у детей с ретинопатией недоношенных. Сборник науч. трудов науч. — практ. конференции с межд. участием «Ретинопатия недоношенных-2013». — Москва. — 2013. — С. 63–66.
5. Николаева Г. В., Амханицкая Л. И., Соколова Н. А. Изменение содержания кислорода в крови и стекловидном теле при проведении анестезиологического пособия у детей с ретинопатией недоношенных. Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2013. — № 6. — Т. 58. — С. 38–41.
6. Сайдашева Э. И., Фомина Н. В., Баранов А. В., Корлякова М. Н. Принципы организации офтальмонеонатальной помощи в Санкт-Петербурге. Российская педиатрическая офтальмология. — 2012. — № 2. — С. 39–43.
7. Сидоренко Е. И., Дегтярев Д. Н., Асташева И. Б. и др. Факторы риска и частота ретинопатии у глубоко недоношенных детей в условиях использования современных перинатальных технологий. Российский детский офтальмолог. — 2012. — № 3. — С. 5–9.
8. Сидоренко Е. И., Парамей О. В., Аксенова И. И. и др. Ретинопатия недоношенных. Вестник офтальмологии. — 1993. — № 1. — С. 31–36.



МИКРОСКОПЫ ЕВРОПЕЙСКОГО КАЧЕСТВА



micros

www.micros-russia.ru



Компания Micros является членом Британского Королевского общества, имеет сертификат TUV CERT Austria. Каждый микроскоп произведён в соответствии CE-нормам и проходит контроль качества.

127015, г. Москва, ул. Новодмитровская, 5А, стр. 1
Тел./факс: (495) 287-89-80
E-mail: micros@micros-russia.com

620146, г. Екатеринбург, ул. Ясная, 35
тел.: (343) 231-13-08
факс: (343) 231-80-10, 231-80-20
E-mail: micros@omt-ural.ru

Дело мастера боится

О. В. Егорова, к.т.н.

ООО «Консалтинговая фирма „Микроскоп Плюс“», г. Санкт-Петербург

Practice makes perfect

O. V. Egorova



Биологические микроскопы, то есть микроскопы проходящего света, известны ещё с времён XVII века, а вот их промышленный выпуск начался с середины XIX века. С тех пор изменились внешний вид микроскопа, конструкция, функциональные возможности.

С начала XX века началась эпоха развития одного из интереснейших направлений в микроскопостроении — микроскопов перевёрнутой конструкции, то есть инвертированных микроскопов.

Для работы с объектами в своё время использовались препаровальные лупы (рис. 1). Увеличение лупы было в пределах 10–20×. Это обеспечивало большое рабочее расстояние и рассматриваемое поле на предмете. При необходимости препарат можно было закрепить на предметном стекле или с помощью прижимных лапок. Под лупой была обеспечена возможность проводить определённые работы не только в падающем свете (от свечи, а затем настольной лампы), но и в проходящем свете. При этом освещение осуществлялось зеркалом. Фокусировка на объект для получения резкого изображения осуществлялась с помощью фокусирующего механизма, как в обычном микроскопе. Все бы хорошо, только увеличение небольшое. Кстати, современные препаровальные лупы имеют только одну функцию — работа под лупой, установленной на штативе, освещение проводится в падающем свете без механической фокусировки на препарат.

А что же заменило ту первую конструкцию? Стереоскопические микроскопы. Недаром их до сих пор специалисты упорно называют «бинокулярными лупами», хотя их конструкция и увеличение давно уже обеспечивают почётное ме-

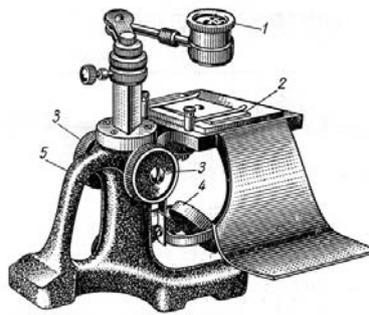


Рисунок 1. Препаровальная лупа.

сто в научно-исследовательских и ответственных работах в бактериологии и эмбриологии, а также в нейрохирургических, офтальмологических, стоматологических операционных.

Правда, 1) имея трёхступенчатое увеличение (объектив, система Галилея / zoom, окуляр), 2) обеспечивая достаточно большое увеличение (в среднем до 300×), 3) гарантируя базовое рабочее расстояние 80–100 мм, стереомикроскоп не обеспечивает большую разрешающую способность в плоскости (по координатам XY), свойственную прямому микроскопу. Числовая апертура подобных микроскопов в среднем составляет порядка $A = 0,05$ для каждой ветви (разрешение порядка 4–5 мкм в плоскости). В то же время главной задачей стереомикроскопа является



Рисунок 3. Чашка Петри.



Рисунок 2. Стереомикроскоп Micros MC 800: zoom 1:8,3; базовое увеличение 6–50× (максимум 225×); базовое рабочее расстояние 95 мм; максимальное поле на предмете 36,6 мм; окуляры 10×/22 мм; проходящий и падающий свет.

создание объёмного изображения (по координатам XYZ) и гарантия соблюдения достаточно большой глубины резкого видения (Z). Эти условия обеспечиваются сдвоенной схемой микроскопа «объектив-окуляр», обеспечивающей угол стереоскопичности для наблюдения препарата под углом. Но эта же схема является ограничивающим



Рисунок 4. Клетки в фазовом контрасте.

Таблица 1

Сравнение отличительных параметров и конструктивных модулей стереоскопического и инвертированного микроскопов

Параметры	Инвертированный микроскоп МС 700 (рис. 5 а)	Стереоскопический микроскоп МС 800 (рис. 5 б)
Рабочее расстояние до предметного стола	От первой линзы конденсора 72 мм	От первой линзы объектива 95 мм
Максимальное поле на предмете	2,2 мм	36,6 мм
Увеличение минимальное (базовое)	100×	6×
Увеличение максимальное (базовое)	200×	50×
Методы контрастирования	Светлое поле, фазовый контраст	Светлое поле, косое освещение в падающем свете

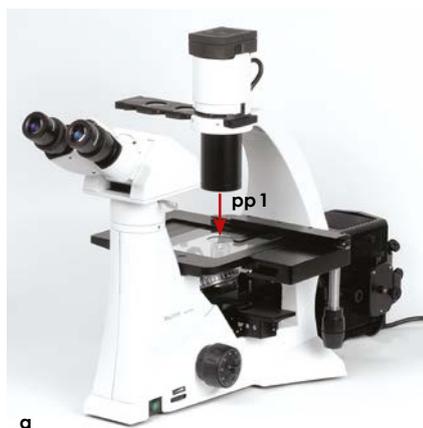


Рисунок 5. Конструкции инвертированного (а) и стереоскопического (б) микроскопов Micros: pp1 — рабочее расстояние конденсора; pp2 — рабочее расстояние объектива.



Рисунок 6. Конструкции прямого (а) и инвертированного (б) люминесцентного микроскопа Micros.



фактором и в первую очередь для получения высокого разрешения по координатам XY.

Оценить изменения, провести микрооперацию (рассечение, визуальный контроль роста грибов или размножения бактерий) вполне можно сделать с помощью стереомикроскопа. Но как быть с клетками и возможностью работы с тонкими и мелкими объектами, требующими разрешения порядка 0,8–0,6 мкм в проходящем свете? Для прямого микроскопа это объектив с числовой апертурой порядка $A=0,50$. Однако такие объективы с увеличением 20–32× имеют рабочее расстояние не более 0,5–0,6 мм, а этого явно мало для обеспечения работы, например, микроманипуляторов. Для этого необходимо иметь как минимум расстояние порядка 50–55 мм.

Это может обеспечить перевёрнутая (инвертированная) конструкция микроскопа. Рассмотрим и сравним (рис. 5, табл. 1) сначала инвертированный и стереоскопический, а затем инвертированный и прямой микроскопы (рис. 6, табл. 2).

Основные отличительные особенности микроскопов стереоскопических трехмерных и микроскопов плоского поля разных конструкций можно охарактеризовать несколькими признаками, представленными в табл. 3.

Если внимательно проанализировать данные всех трёх таблиц, можно прийти к выводу, что в лабораториях, занимающихся клиническими исследованиями, клеточными культурами, бактериологией в репродуктивной медицине, для рутинных работ могут использоваться все три типа микроскопов.

Таблица 2
Сравнение отличительных параметров и конструктивных модулей прямого и инвертированного микроскопов

Параметры	Прямой микроскоп МС 500	Инвертированный микроскоп МС 700
Объективы:	Стандартные (IC0 ²)	С большим рабочим расстоянием (LWD IC0 ²)
А) коррекция на толщину покровного стекла	0,17 мм	1,2 мм дно посуды, предметное стекло
Б) комплект: ПЛАН 4×/0,10	25,42 мм	17,3 мм
ПЛАН 10×/0,25	11,0 мм	10,0 мм
ПЛАН 20×/0,40	6,06 мм	5,1 мм
ПЛАН 40×/0,65	0,17 мм	2,1 мм

Таблица 2 (продолжение)

Стереоскопический микроскоп (например, модель МС 800) может применяться как в клинической лаборатории (например, в бактериологии), так и в эмбриологии (мониторинг эмбрионов). Инвертированный микроскоп (например, модель МС 700) по сравнению со стереомикроскопом обладает явным преимуществом по разрешению и общему увеличению. Кроме того, инвертированный микроскоп обеспечивает контрастирование нативных (живых) клеток с помощью фазового контраста и наблюдение люминесцирующих объектов (например, по методике «зебрафиш»). Оба микроскопа обеспечивают работу с препаратом с помощью микроманипуляторов.

Прямой микроскоп (например, модель МС 500) имеет значительно более широкое применение при наблюдении в медико-биологических исследованиях.

Недаром говорят «дело мастера боится»: мастер всегда подберёт такой инструмент, который позволит решить любую задачу.

Специалистам следует знать отличительные особенности и преимущества всех трёх типов микроскопов для того, чтобы иметь возможность подобрать именно то оборудование, которое наилучшим образом реализует поставленные задачи в научно-исследовательских институтах, референтных центрах или клинических лабораториях.



В) конструкция		
Конденсор: А) рабочее расстояние	10–1,0 мм	72 мм
Б) числовая апертура	A=0,30–0,90	A=0,30
В) конструкция		
Предметный стол а) конструкция		
б) препаратодержатель / препаратоводитель	 Препаратодержатель: управление перемещением по осям X–Y с помощью предметного стола	 Вставки в препаратоводитель (в т.ч. для чашки Петри диаметром 35 мм)
Реализация фазового контраста	Универсальный конденсор с комплектом фазовых объективов 	Вставка-слайдер со световыми кольцами 4-позиционный в конденсор (подвижная)
Фазовые объективы	10× Ph, 20× Ph, 40× Ph, 100× Ph; толщина покровного стекла 0,17 мм	LWD PLAN Ph 4×/0,10, pp 17,3 мм LWD PLAN Ph 10×/0,25, pp 10 мм LWD PLAN Ph 20×/0,40, pp 5,1 мм LWD PLAN Ph 40×/0,65, pp 2,1 мм; толщина покровного стекла 1,2 мм
Визуальные насадки для обучения		Нет

Таблица 3
Отличительные особенности микроскопов трехмерного и двухмерного изображения разных конструкций

Особенности	Стереоскопический микроскоп МС 800	Микроскопы плоского поля	
		Прямой МС 500	Инвертированный МС 700
1. Изображение препарата	Прямое	Перевернутое	
2. Просматриваемый слой препарата	Верхний	Верхний	Нижний
3. Работа с препаратом под микроскопом	Да	Нет	Да
4. Методы исследования и контрастирования	Проходящий свет: светлое поле Падающий свет: светлое поле, косое освещение	Проходящий свет: светлое поле, темное поле, фазовый контраст, поляризация Отраженный свет: люминесценция	Проходящий свет: светлое поле, фазовый контраст Отраженный свет: люминесценция
5. Увеличение (базовое)	6–50×	40–1000×	40–400×
6. Плавная смена дополнительного увеличения	Zoom 1:8,3	нет	нет
7. Источник света	12 В, 4 Вт (проходящий, светодиод); 12 В 3 Вт (падающий, светодиод)	12 В, 50 Вт; 12 В, 100 Вт (галогенный)	6 В, 30 Вт (галогенный)
8. Линейное поле окуляра 10×	22 мм	22 мм	22 мм

«Эпидбиомед-диагностика»



- Национальный дистрибьютор Российских препаратов.
- Работает с более чем 2 500 клиентов.
- Логистическое обеспечение.
- Минимальные сроки поставки.
- Доставка в любую точку мира.
- Более 10 тысяч наименований продукции.

***Высокое качество обслуживания
и доступные цены***

**Широкий ассортимент товаров на складе
следующих производителей:**

ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава РФ

ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора РФ п. Оболенск

ФГУП НИИВС ФМБА, г. Санкт-Петербург

БИОКОМПАС, г. Углич

НИЦФ, г. Санкт-Петербург

К Вашим услугам:

Единая справочная служба.

Доставка любыми видами транспорта.

Автоматическое формирование заказа.

Эпидбиомед-диагностика предлагает:

ИФА тест системы

Оборудование

Биохимию

***Диагностируйте на диагностике
от «Эпидбиомед-диагностика»***

ООО «Эпидбиомед-диагностика»

111672, г. Москва, ул. Салтыковская, д. 26, стр. 1,

Тел.: (495) 7-999-000, E-mail: zakaz@epidbiomed-d.ru

www.epidbiomed-d.ru

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

8–12 декабря 2014



ЗА ЗДОРОВУЮ
ЖИЗНЬ

ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

V Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

8-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

24-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



123100, Россия, Москва,
Краснопресненская наб., 14
Единый справочно-
информационный центр:
8 (499) 795-37-99
E-mail: centr@expocentr.ru
www.expocentr.ru,
expocentr.pf

Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- ЦВК «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии медицинских наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Представительства Всемирной организации здравоохранения в РФ

реклама

12+

Варшава — Лодзь. Польские биотехнологии

Warsaw — Lodz.
Polish biotechnology



Polish Biotech & Pharma — программа продвижения отрасли биотехнологий и фармацевтики, осуществляемая Министерством экономики Польши.

Наши журналисты вошли в состав международной делегации, посетившей Центр химической и биологической промышленности при Варшавском университете и крупнейший на территории Польши БиоФорум 2014 в г. Лодзь.



Центр химической и биологической промышленности при Варшавском университете

Новый центр, построенный на территории Варшавского университета, включает в себя кластеры по разным областям науки. Мы посетили химико-биологический корпус. Благодаря государственной поддержке комплекс оснащен наилучшим современным аналитическим и диагностическим оборудованием, приглашены лучшие специалисты и студенты из университета. Научные задачи, решаемые в центре, имеют прикладной характер в области химии, биологии и медицины. Как нам рассказал заместитель директора Кшиштоф Возняк, в центре проводятся самые разнообразные исследования, защищены несколько патентов. Центр плодотворно сотрудничает с зарубежными представителями, а так же с казахским, узбекским и российскими научными институтами.



БиоФорум 2014 в г. Лодзь

Центральноевропейский форум биотехнологий, био-экономики и инноваций BioForum 2014 состоялся в г. Лодзь. БиоФорум — это одно из самых значительных мероприятий этого профиля в Центральной и Восточной Европе.

На BioForum 2014 прошли конференции, были организованы деловые встречи b2b, на выставочных стендах были представлены инновационные проекты в области исследований и развития из центральноевропейских и других стран.

Принимая во внимание размер польского фармацевтического рынка (объем продаж оценивается в 30 млрд злотых в год) и наличие ресурсов, необходимых для развития этого сегмента препаратов, ожидается, что производство биоподобных препаратов станет одним из основных направлений развития фармацевтической и биотехнологической промышленности.

Другой тенденцией являются растущие инвестиции в фармацевтику и биотехнологии. Несмотря на небольшое количество польских биотехнологических компаний (около 70), их число быстро растет — более половины их были созданы только за последние пять лет. Но настоящий бум по созданию биотехнологических стартапов впереди.

Большое количество научных коллективов, реализующих научно-исследовательские проекты в области биотехнологий, систематически расширяемая инфраструктура, необходимая для работы таких предприятий (инкубаторы и технологические

парки), наличие квалифицированного персонала, повышенный интерес к прикладным исследованиям, в том числе осознание важности патентной защиты результатов исследований польским научным сообществом, обеспечивают надлежащие условия для создания инновационных стартапов.

Среди биотехнологических компаний перспективной группой являются предприятия, относящиеся к так называемой категории *Core Biotech*. Это компании, которые в основном заняты разработкой инновационных биотехнологических продуктов, и научно-исследовательская деятельность в объеме работ этих компаний составляет не менее 50%. При создании новых технологий эти компании используют, прежде всего, технику рекомбинации ДНК, современные методы молекулярной биологии, клеточной биологии и тканевой инженерии. Они составляют все еще небольшую (15% от общего числа биотехнологических компаний), но быстро растущую группу предприятий.

Характерной особенностью польских биотехнологических компаний и производителей препаратов-дженериков является готовность к сотрудничеству с зарубежными партнерами. Компании принимают активное участие в международных отраслевых мероприятиях (CPhI, BioConvention), а также создают координационную Центрально-европейскую платформу.

Польские производители препаратов-дженериков также понимают важность биотехнологий для развития современных и инновационных биопрепаратов. Хорошим примером является деятельность крупнейшей компании по производству непатентованных лекарственных средств ZF POLPHARMA S. A., создавшей специальное научно-исследовательское подразделение POLPHARMA BIOLOGICS, основными задачами которого являются разработка, внедрение в производство и маркетинг как оригинальных биотехнологических препаратов, так биоподобных.

Работа над инновационными препаратами и (или) новыми поколениями существующих и допущенных



к использованию препаратов также стимулирует фирмы к внедрению новых технологий производства в промышленных масштабах. Примером служит биотехнологическая компания MABION S. A., внедряющая в производство препараты, которые являются гуманизированными моноклональными антителами, применяемыми в онкологии. Компания внедряет технологию производства рекомбинантных белков с использованием современных биореакторов типа Orbital Shaking. До сих пор технология использовалась в основном в современных научно-исследовательских лабораториях. MABION применит ее в промышленном производстве одной из первых в мире.

Вклад науки и образования в развитие фармацевтической и биотехнологической промышленности

Научную сферу фармацевтической и биотехнологической промышленности представляют более 2800 ученых в области биологических и медицинских наук, которые работают в университетах и научных учреждениях Польской академии наук. Научно-исследовательские проекты в сфере фармацевтики и биотехнологий реализуются в более чем ста учебных заведениях. Большинство научно-исследовательских проектов (более 70%) касаются исследований инновационных продуктов, применяемых в медицине. В 36 польских высших учебных заведениях обучаются более 8 тысяч студентов по биотехнологическим направлениям, причем количество выпускников пока превышает возможности трудоустройства в польских биотехнологических и фармацевтических компаниях. Ежегодно образование в области наук о жизни получают в Польше около 30 тысяч студентов.





XII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
**«ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ
И АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА»**
ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

**1 – 2 ОКТЯБРЯ
2014 ГОДА**

Уважаемые коллеги!

Двенадцатая городская научно-практическая конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства» проводится **1-2 октября 2014 года**, в Здании Правительства Москвы.

Данная конференция утверждена как официальное мероприятие Департамента здравоохранения города Москвы в рамках направления **«Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение г. Москвы и Московского региона».**

Конференция проводится под патронатом:

Правительства Москвы
Департамента здравоохранения города Москвы

Организатор:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Цель конференции:

Информирование специалистов отрасли о новых данных, характеризующих состояние с инфекционными заболеваниями в мегаполисе, современных методах профилактики и лечения инфекционных заболеваний, внедрении современных медицинских технологий в клиническую практику.

Основные темы докладов:

Общие проблемы инфектологии; системный подход к внедрению современных методов лечения инфекционных заболеваний; новые средства в профилактике и лечении инфекционных заболеваний; применение антибиотиков в инфекционной патологии; эффективность лекарственных препаратов при лечении ОРВИ; высокопатогенный грипп А Н1N1; профилактика гриппа и ОРВИ; вакцинопрофилактика гриппа; выбор противовирусного препарата при гриппе и других ОРВИ; эффективность интерферонов в лечении гриппа; вирусные гепатиты, терапия и реабилитация; гепатит В, современные противовирусные препараты; новые методы лечения гепатита С; инновационные технологии диагностики инфекционных заболеваний; диагностические препараты, тест-системы и микробиологические питательные среды в диагностике инфекционных заболеваний; эпидемиология кишечных инфекций, применение пробиотиков; современные методы диагностики острых кишечных инфекций; интоксикационный синдром при острых кишечных инфекциях; энтеросорбенты в лечении острых кишечных инфекций; инфекционные заболевания в педиатрии; интерфероны в практике лечения инфекционных заболеваний; иммунодиагностика, сыворотки диагностические, иммуноглобулины диагностические и лечебные в профилактике и лечении инфекционных заболеваний; герпес-вирусная инфекция; сальмонеллезная инфекция; ВИЧ-инфекция; паразитарные заболевания; нозокомиальные инфекции;

Докладчики и аудитория:

В работе конференции примут участие руководители и врачи - специалисты больниц, клиник Москвы и Московской области. С докладами по тематике конференции выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция:

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов: антибактериальных, противовирусных, противогрибковых препаратов; антибиотиков; иммунобиологических и биотехнологических лекарственных средств; препаратов на основе рекомбинантных интерферонов; вакцин и анатоксинов; лечебных и диагностических сывороток, иммуноглобулинов человека; препаратов из донорской крови; иммуномодуляторов; интерферонов; бактериофагов; аллергенов и алергоидов; препаратов на основе растительного сырья; пробиотиков; приборов и реактивов для клинической лабораторной диагностики инфекционных заболеваний; оборудования и тест-систем для ПЦР, ИФА-диагностики; питательных сред и диагностикомов; дезинфицирующих средств; моющих, моющее-дезинфицирующих средств для моечных автоматов; антисептиков для рук; стерилизационной упаковки; стерилизационного оборудования. Автоклавов. Сухожаровых шкафов. Дистилляторов. Моечно-дезинфекционных машин. Камер для стерильного хранения инструментов. УФ-обеззараживателей воздуха в помещении; мебели для ЦСО;

Адрес:

г. Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9, малый конференц-зал.

Время проведения:

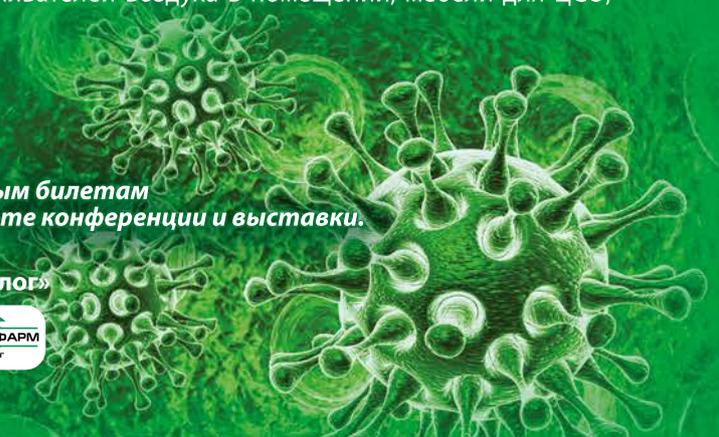
1 и 2 октября 2014 г. с 9.00 до 18.00

Вход по приглашительным билетам

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки.

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцневская, д. 25, корп. 1
Тел./факс: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27
E-mail: kes@imfd.ru, сайт: www.imfd.ru





МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «Человек и его здоровье»

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

II ПОЛУГОДИЕ 2014 ГОДА

5-6 СЕНТЯБРЯ

ESOR (European School of Radiology)
Galen Advanced Course

Москва,
«Radisson SAS Slavyanskaya»

16-19 СЕНТЯБРЯ

X Юбилейный Всероссийский
съезд травматологов-ортопедов

Москва,
16 сентября Театр Российской Армии МО РФ
17-19 сентября Здание Правительства Москвы

18-19 СЕНТЯБРЯ

XIV Северо-западная научно-практическая
конференция «**Междисциплинарный подход
в диагностике и лечении ревматических
заболеваний**»

Санкт-Петербург,
гостиница «Санкт-Петербург»

25-26 СЕНТЯБРЯ

Научно-практическая конференция
с международным участием
«**Дети и ВИЧ: проблемы и перспективы**»

Санкт-Петербург,
отель «Краун Плаза Аэропорт»

30 СЕНТЯБРЯ – 1 ОКТЯБРЯ

Всероссийская научно-практическая
конференция с международным участием
«**Давиденковские чтения**»

Санкт-Петербург,
отель «Парк Инн Пулковская»

3-4 ОКТЯБРЯ

IV Международная конференция
«**Фундаментальные и прикладные аспекты
восстановления сознания после травмы мозга:
междисциплинарный подход**»

Санкт-Петербург,
отель «Краун Плаза Аэропорт»

17-18 ОКТЯБРЯ

Всероссийский ежегодный конгресс
«**Инфекционные болезни у детей:
диагностика, лечение и профилактика**»

Санкт-Петербург,
отель «Парк Инн Пулковская»

23-24 ОКТЯБРЯ

XIX Российский национальный конгресс
«**Человек и его здоровье**»
(ортопедия – протезирование – реабилитация)

Санкт-Петербург,
отель «Парк Инн Пулковская»

30 ОКТЯБРЯ – 1 НОЯБРЯ

VIII Российская научно-практическая
конференция с международным участием
«**Санкт-Петербургские дерматологические чтения**»

Санкт-Петербург,
отель «Парк Инн Пулковская»

6-8 НОЯБРЯ

Конгресс Российской Ассоциации Радиологов
Международная научно-практическая конференция
«**Торакальная радиология**»

Москва,
«Radisson SAS Slavyanskaya»

20-21 НОЯБРЯ

Международная научно-практическая конференция
«**Эндовидеохирургия в условиях многопрофильного
стационара**» Посвящается 20-летию Городского центра
эндовидеохирургии Елизаветинской больницы

Санкт-Петербург,
отель «Парк Инн Пулковская»

22-30 НОЯБРЯ

Коллективная поездка
Всероссийской Гильдии протезистов-ортопедов
на азиатский конгресс по ортопедии **APOSM 2014**

Тайпей, Тайвань

11-12 ДЕКАБРЯ

Научно-практическая конференция
«**Нерешенные вопросы этиотропной
терапии актуальных инфекций**»

Санкт-Петербург,
гостиница «Санкт-Петербург»

В рамках мероприятий проходят тематические выставки. Приглашаем компании к участию

NEW!

Заказ электронной версии журнала: всего 50 рублей за номер!
Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес: medalfavit@mail.ru.

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2014 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- «Медицинский алфавит. Стоматология» — 4 выпуска в год (1 200 руб.)
- «Медицинский алфавит. Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. Диагностическая радиология и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 000 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. Фармакотерапия» — 2 выпуска в год (500 руб в год)
- «Медицинский алфавит. Кардиология» — 4 выпуска в год (1 000 руб в год)
- «Медицинский алфавит. Гастроэнтерология» — 2 выпуска в год (500 руб в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

НДС — 0%

Извещение	<p>ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) в Московский Банк Сбербанка России (наименование банка и банковские реквизиты) ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА К/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2014 год (наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p>
Кассир	
Квитанция	<p>ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) в Московский Банк Сбербанка России (наименование банка и банковские реквизиты) ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА К/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2014 год (наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p>
Кассир	

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию.
3. Отправить бланк-заказ и квитанцию (или их копии) по почте по адресу: 129344, Москва, ул. Верхоянская, д.18 к. 2; или по факсу: (495) 616-48-00, 221-76-48, или по e-mail: medalfavit@mail.ru



От новых технологий –
к высоким стандартам!

Определяем
ФИБРИНОГЕН
ПО-НОВОМУ



**ТОЧНО,
БЫСТРО,
В ШИРОКОМ ДИАПАЗОНЕ,**
ДЛЯ АВТОМАТИЧЕСКИХ
И ПОЛУАВТОМАТИЧЕСКИХ КОАГУЛОМЕТРОВ

ТЕХНОЛОГИЯ **СТАНДАРТ**

656037, Россия, г. Барнаул, а/я 1351, ООО фирма «ТЕХНОЛОГИЯ-СТАНДАРТ», Тел./факс: (3852) 22-99-39, 27-13-00.

E-mail: mail@tehnologia-standart.ru, <http://www.tehnologia-standart.ru>

Офис в Москве: 109548, г. Москва, ул. Шоссейная, д.1, корп. 2.

Тел./факс: (495) 730-18-09, (495) 730-41-69, (499) 179-88-14. E-mail: tech-standart@yandex.ru



БИОФИЗИЧЕСКАЯ АППАРАТУРА

Оборудование для службы крови и трансфузиологии

ФЕНИКС

Программа обмена
медицинской техники

Обмен размораживателей плазмы
ЛЮБЫХ производителей на
ПРИБОРЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ



Подробности на: www.biap.ru

Компания «Биофизическая аппаратура» – лидер в производстве размораживателей плазмы крови. «Биофизическая аппаратура» имеет богатую историю и пятидесятилетний опыт в разработке и производстве приборов и аппаратов, позволяющих разделять высокомолекулярные органические и неорганические вещества, биологические системы и суспензии на фракции под действием центробежных и электрических полей.

127247, г. Москва, Дмитровское шоссе, дом 107, строение №2, помещение №52.

Тел./факс: (495) 602-06-69

E-mail: office@biap.ru

Сайт: www.biap.ru