

Э. К. Айламазян, Н. В. Корнилов, А. С. Аврунин, А. М. Суханова, И. Е. Зазерская

ДИАГНОСТИКА КРАТКОВРЕМЕННЫХ СУБКЛИНИЧЕСКИХ СДВИГОВ УРОВНЯ ГУМОРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отто РАМН, Российский НИИ травматологии и ортопедии
им. Р. Р. Вредена, Санкт-Петербург

Дискоординация биоритмов — одна из причин патологических состояний, характерной особенностью которой является их изменение не только в пораженных, но и в интактных структурах. Изучение этих сдвигов позволило разработать способы ранней диагностики ряда заболеваний, определить общие и частные закономерности нарушения колебательных процессов и возможности их коррекции [8].

Биологические ритмы, имеющие более чем суточную длину волны, занимают особое место. Так, R. Reimann [6, 12] собрал более 2 тыс. сообщений о случаях периодических болезней, повторяющихся с интервалами 1—2 нед, 1 мес или нерегулярно, у людей, не имеющих других заболеваний. По его мнению, сдвиги в процессах, протекающие с периодичностью около 1 нед или с кратной ей периодичностью, приводят к более тяжелым последстви-

ям, чем те, которые совпадают с циркадианными¹ ритмами. В этой связи необходимо отметить, что циркасептанная² или кратная ей периодичность колебаний является одним из основных элементов структуры пространственно-временной организации функций³ организма [1—5, 11]

Все это обуславливает необходимость оценки в клинической практике изменения в характере колебаний, имеющих периодичность около 1 нед или кратную ей. Однако индивидуальный контроль за параметрами колебательного процесса представляет определенные трудности, так как зачастую невозможно проведение ежедневных исследований на протяжении большого срока (около 1 мес). Дополнительные сложности связаны с тем, что на субклиническом этапе развития заболевания сдвиги чаще всего кратковременны (по типу амплитудных выбросов за пределы границ нормы).

В настоящее время нет общепринятых алгоритмов динамического наблюдения, которые, с одной стороны, не требовали бы регулярного и длительного мониторинга на основе хронобиологической методологии, а с другой — принимали бы во внимание колебательный характер изменения показателей. В повседневной практике преимущественно прибегают к однократным исследованиям [9]. Подобный подход не лишен недостатков. Так, И. И. Дедов и Г. А. Мельниченко [7] рекомендуют 3—5-кратное определение содержания гормона роста и пролактина, Г. Соорег и соавт. [10] отмечают, что только 3—4-кратные измерения уровня холестерина позволяют учесть биологические ритмы колебаний этого показателя в течение 1 мес. Однако сроки взятия крови устанавливаются произвольно, что, по нашему мнению, может существенно повлиять на результат даже при многократном обследовании.

Цель настоящего исследования — разработать алгоритм динамического контроля гуморальных показателей, учитывающий ритмический характер изменения величины показателя (циркасептанная или кратная ей длина периода), но исключающий при этом необходимость ежедневных исследований на протяжении значительного периода времени.

Работа состояла из 4 этапов.

На первом этапе были определены 5 теоретически возможных вариантов колебаний уровня показателя:

- величина показателя постоянно колеблется выше максимальной границы нормы (рис. 1, а);
- величина показателя постоянно колеблется ниже минимальной границы нормы (рис. 1, б).

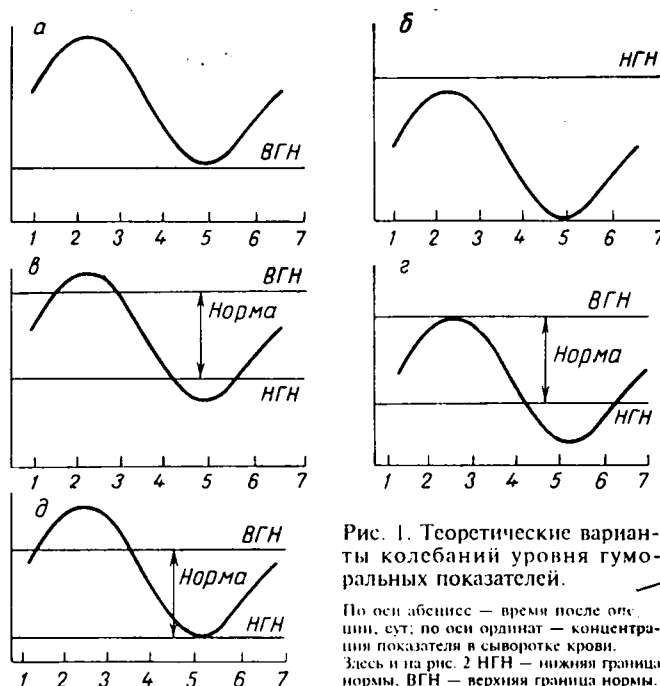


Рис. 1. Теоретические варианты колебаний уровня гуморальных показателей.

По оси абсцисс — время после оценки, сут; по оси ординат — концентрация показателя в сыворотке крови. Здесь и на рис. 2 НГН — нижняя граница нормы, ВГН — верхняя граница нормы.

— экстремальные значения показателя (минимальные и максимальные) выходят за пределы границ нормы (рис. 1, в);

— за пределы границ нормы выходят только максимальные значения показателя (рис. 1, г);

— за пределы границ нормы выходят только минимальные значения показателя (рис. 1, д).

Первые два варианта сдвигов достаточно легки для диагностики даже при однократном исследовании, третий более сложен, последние два представляют значительные трудности. При этом необходимо подчеркнуть, что сложность решения диагностических вопросов связана также с тем, что, как отмечают Ф. И. Комаров и соавт. [8], повторяемость биологического явления в ритме относительно. На самом деле каждый следующий цикл по своему содержанию отличается от предыдущего, но производится по тем же закономерностям.

Для проверки правильности теоретического анализа на втором этапе были построены математические модели изменения уровня ряда показателей. Для этого у 58 пациенток с остеотомиями длинных костей или эндопротезированием крупных суставов нижних конечностей методом радиоиммунологического анализа (РИА) в сыворотке крови определяли уровень кортизола (157 анализов), инсулина (163), тироксинсвязывающего глобулина (180), тироксина (161) и трийодтиронина (186). Использовали коммерческие наборы риа-ИНС-ПГ-125I (СП Беларусь), РИА-КОРТИЗОЛ-ПР (СП Беларусь), риа-ТСГ-М (СП Беларусь), TOTAL THYRONINE (NN4) RIA (Immunotech), TOTAL TRIIODOTHYRONINE (TT3) RIA (Immunotech). Взятие крови осуществляли в 9 ч однократно до операции, а затем в динамике по скользящему графику таким образом, чтобы получить динамические ряды ежедневных наблюдений каждого показателя в течение 3 нед. В качестве математической модели процесса был выбран сглаживающий поли-

¹Циркадианный ритм — период 20—28 ч.

²Циркасептантный ритм — длина периода колебаний 7 ± 3 сут.

³Сушность понятия пространственно-временной организации функций связана с тем, что все элементы организма разделены пространственно, соответственно с чем дифференцированы и их функции. При этом их взаимодействие меняется во времени. Тем самым рассматриваемое понятие включает в себя законы, обеспечивающие не только целостность организма, но и изменение характера межфункциональных связей во времени.

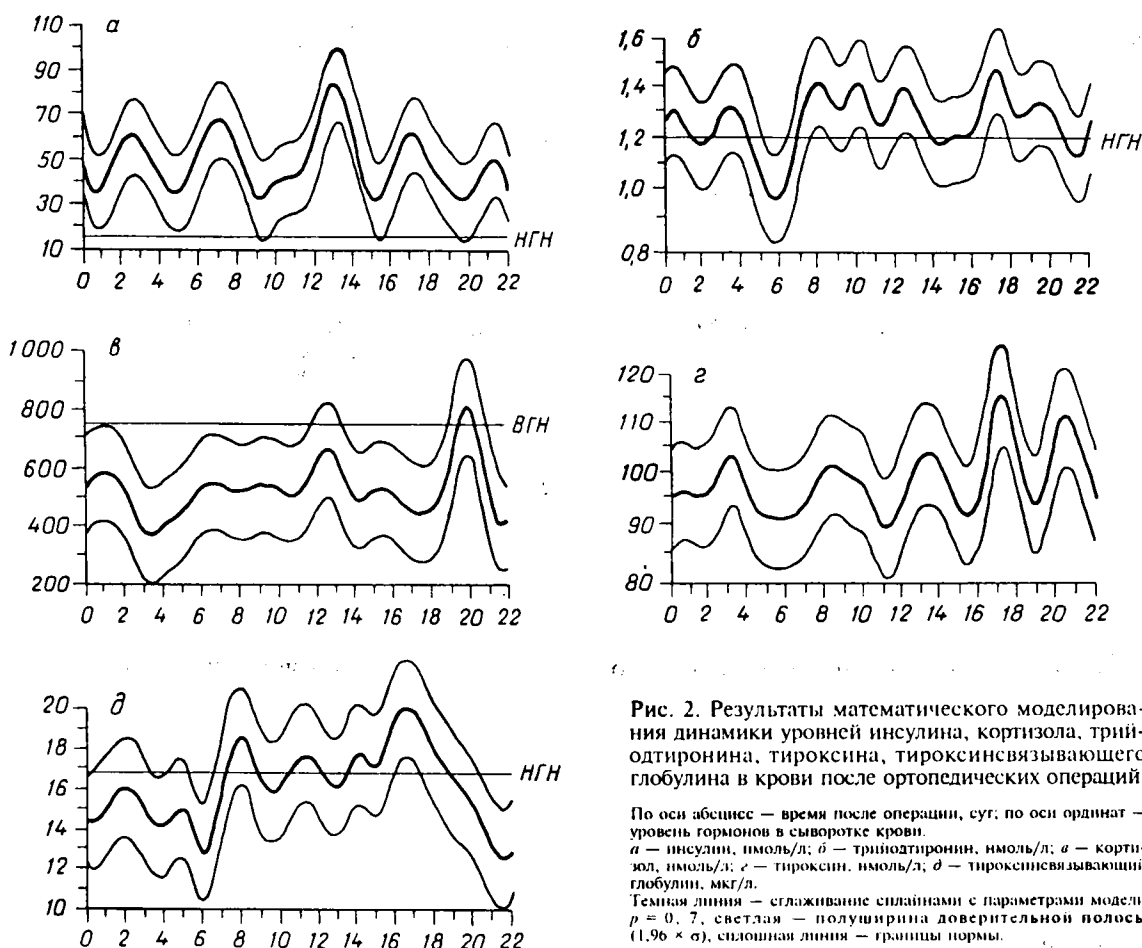


Рис. 2. Результаты математического моделирования динамики уровней инсулина, кортизола, трийодтиронина, тироксина, тироксинсвязывающего глобулина в крови после ортопедических операций.
 По оси абсцисс — время после операции, сут; по оси ординат — уровень гормонов в сыворотке крови.
 а — инсулин, нмоль/л; б — трийодтиронин, нмоль/л; в — кортизол, нмоль/л; г — тироксин, нмоль/л; д — тироксинсвязывающий глобулин, мкг/л.
 Темная линия — сглаживание сплайнами с параметрами модели $p = 0,7$, светлая — полуширина доверительной полосы ($1,96 \cdot \sigma$), сплошная линия — границы нормы.

номиальный сплайн четвертого порядка (параметры модели $p = 0,7$, уровень значимости $p < 0,05$).

Как видно на рис. 2, изменения всех показателей носят колебательный характер. Отклонения концентрации инсулина характеризуются отдельными амплитудными выбросами за пределы нижней, а кортизола — верхней границы нормы. Содержание трийодтиронина и тироксинсвязывающего глобулина колеблется вокруг нижней границы нормы, а тироксина — остается в пределах нормы. Таким образом, теоретически выбранные варианты характера сдвигов в структуре биоритмов подтверждаются результатами математического моделирования динамики показателей эндокринного статуса.

На третьем этапе был разработан алгоритм обследования пациентов. Согласно ему, взятие крови осуществляется по скользящему графику со сдвигом от 1 до 8 сут со дня последнего исследования. Кровь из

локтевой вены у пациента брали натощак 8 раз в течение 1 мес в 9 ч. Чтобы исключить выходные дни, для будней даны отдельные варианты (табл. 1).

На четвертом этапе оценивали диагностическую ценность предлагаемого алгоритма на основе анализа вероятности выявления выбросов в зависимости от количества повторных исследований. Были проанализированы данные, полученные при определении уровня инсулина и кортизола в крови у 20 женщин в постменопаузе длительностью 5—6 лет с остеопорозом. Из них у 12 менопауза наступила после гинекологического хирургического вмеша-

Таблица 1

Варианты алгоритма обследования больных в зависимости от дня недели

День первого взятия крови	Временной интервал между предыдущим и последующим взятием крови, сут
Понедельник	0, 1, 2, 4, 3, 5, 6, 7
Вторник	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
Среда	0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 1
Четверг	0, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1
Пятница	0, 3, 4, 5, 6, 7, 2, 1

Таблица 2

Частота выявления отклонений показателей за пределы границ нормы при 8-кратном динамическом обследовании

Результаты обследования	Количество пациентов	
	кортизол	инсулин
Отклонения отсутствуют	7	8
Наличие сдвига, кратность:		
1	4	6
2	6	4
3	2	—
4	—	—
5	—	1
6	—	—
7	—	1
8	1	—

Таблица 3

Вероятность выявления отклонений уровня инсулина и кортизола в зависимости от количества исследований с учетом предлагаемого алгоритма

Количество исследований	Вероятность определения отклонения гормона (р)	
	инсулин	кортизол
1	0,176	0,224
2	0,321	0,400
3	0,442	0,536
4	0,542	0,643
5	0,625	0,725
6	0,693	0,789
7	0,749	0,838
8	0,796	0,876

тельства (средний возраст 43,5 года, $\sigma = 7,7$) и 8 находились в естественной постменопаузе (средний возраст 57,3 года, $\sigma = 4,7$). У всех пациенток на момент обследования отсутствовали климактерические проявления, выраженная соматическая патология и клинические признаки эндокринных расстройств. Со времени операции или менопаузы никакой гормонозаместительной терапии не проводилось. Жалоб, характерных для остеопороза, больные не предъявляли, потеря костной массы была впервые диагностирована при диспансерном обследовании.

Сдвиги исследуемых показателей за пределы границ нормы отсутствовали только у 1 пациентки. У всех остальных выявлены отклонения уровня или одного, или обоих гормонов (табл. 2). Вероятность определения амплитудных выбросов уровня показателей в зависимости от количества повторных исследований на примере кортизола и инсулина представлена в табл. 3. Предлагаемый алгоритм позволяет выявить 80–88% кратковременных отклонений показателей за пределы границ нормы, имеющих характер амплитудных выбросов и нося-

щих субклинический характер, что может служить основанием для индивидуальной, патогенетически обоснованной терапии. Это особенно важно при полиэтиологическом характере заболеваний на начальных этапах развития патологического процесса при неясной клинической картине, а также при так называемых периодических болезнях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А. С. и др. // Мінералогічний збірник. — Луцк, 1994. — С. 81–87.
2. Аврунин А. С. и др. // Травматол. и ортопед. России. — 1994. — № 2. — С. 111–121.
3. Аврунин А. С., Мамаева Е. Г., Кротенко М. В., Кулик В. И. // Бюл. exper. биол. — 1995. — № 3. — С. 334–336.
4. Аврунин А. С. Механизмы развития адаптационного ответа организма на нарушение целостности костей и пути превентивной профилактики послеоперационных осложнений (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Самара, 1998.
5. Аврунин А. С., Коршилов Н. В., Суханов А. В. // Анналы травматол. и ортопед. — 1998. — № 1. — С. 9–14.
6. Гласс Л., Мэки М. От часов к хаосу. Ритмы жизни — П., англ. — М., 1991.
7. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. // Клин. лаб. диагн. — 1995. — № 6. — С. 46–55.
8. Коларова Ф. И., Романова Ю. А., Мусеева Н. И. // Хронобиология и хрономедицина. — М., 1989. — С. 5–17.
9. Славнов В. Н. Радиоизотопные и радиоиммунологические исследования функций эндокринных желез. — Киев, 1978.
10. Cooper G., Myers G., Smith S. // Clin. Chem. — 1988. — Vol. 34. — P. B95–B105.
11. Marktl W. // Wien. Klin. Wschr. — 1983. — Bd. 95. — S. 183–194.
12. Reimann R., 1974. Цит. по: Гласс Л., Мэки М., 1991.

Поступила 21.09.99

DIAGNOSIS OF SHORT-TERM SUBCLINICAL SHIFTS IN THE LEVELS OF HUMORAL PARAMETERS. E. K. Ailamazyan, N. V. Kornilov, A. S. Avrunin, A. M. Sukhanova, I. Ye. Zazerskaya

Algorithm of evaluating the blood humoral parameters has been theoretically and experimentally validated and clinically tried with due consideration for the circaseptan fluctuations in their levels. Probability of deviations from the normal range of values depends on the number of measurements making use of the suggested algorithm.