

Таблица 3

Динамика показателей цитокинов у больных с внебольничной пневмонией при различных методах лечения ($M \pm m$)

Изучаемые показатели	Контроль (n=15)	До лечения (n=74)	Обследуемые группы больных		
			Группа 1 гипоселеноз (n=30)	Группа 2 Без гипоселеноза (n=26)	Группа 3 Неоселен (n=18)
			10 сутки	10 сутки	10 сутки
IL-1α (пг/мл)	5±1	69±7	74±6*	38±2**/*** p<0,001	16±2**/*** p<0,001 p1<0,001
IL-4 (пг/мл)	13,0±2	96±6	89±6*	127±8**/*** p<0,001	134±6**/*** p<0,001
IL-8 (пг/мл)	28,5±5	379±12	410±14*	256±8**/*** p<0,001	148,5±9**/*** p<0,001 p1<0,001
TNFα (пг/мл)	2,5±0,2	60±8	68±5*	22±4**/*** p<0,05	16,8±2**/*** p<0,05 p1<0,01

Примечание: n — количество наблюдений; * — достоверные различия по сравнению с контролем; ** — достоверные различия между показателями до лечения и другими днями исследования; p — уровень значимости различий на 9-е сутки между 1-й и другими группами, p1 — между 2-й и 3-й группой.

ной терапии ВП отмечалось уменьшение тяжести эндотоксикоза, что проявлялось снижением температуры тела до нормальных величин (на 4,1±0,3 сутки, против 6,9±0,2 суток в 1 —ой группе, p<0,05). У 16 (88,8%) больных, получавших неоселен, уже на 4,2±0,2 сутки регистрировали нормализацию ЧДД и ЧСС, в то время как в группе с традиционным лечением нормализация данных параметров в указанные сроки отмечена лишь у 10 (33,3%) пациентов.

На фоне проводимой традиционной терапии у всех больных 1-й группы к 10-м суткам наблюдалось незначительное снижение содержания IL-1 α, IL-4 и TNF α, а IL-8 продолжал нарастать, оставаясь намного выше контрольных параметров.

Более отчетливая динамика снижения провоспалительных и увеличение противовоспалительных цитокинов прослеживалась у больных с внебольничными пневмониями 3 группы, получавших в комплексном лечении селенсодержащий препарат — неоселен. Так IL-1 α снижался 4,5 раза, IL-8 в 2,8 раза, а TNF α в 4,2 раза, содержание противовоспалительного интерлейкина — IL-4 возрастало более чем в 3,5 раза по сравнению с первой группой (p<0,001).

При этом необходимо отметить, что изменение всех вышеперечисленных клинических и лабораторных параметров у больных 2-ой группы были сопоставимы с пациентами 3 группы (без селенодефицита).

Таким образом, при внебольничных пневмониях нетяжелого течения у 64,9% военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, выявлен селенодефицит, сопровождающийся наиболее выраженным дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови. Терапия селенсодержащими препаратами в комплексном лечении внебольничной пневмонии с гипоселенозом увеличивает клиническую эффективность и сопровождается благоприятным изменением цитокинового статуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникина Л.В., Никитина Л.П. Селен. Экология, патология, коррекция // Чита: ИЦЦ ЧГМА, 2002. — 262 с.
2. Гучев И.А., Ключков О.И. Антибактериальная терапия нетяжелой внебольничной пневмонии // Военно-медицинский журнал. — 2003. — № 11. — С. 19-24.
3. Кнорринг Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии // Цитокины и воспаление. — 2005. № 4. — С. 45-49.
4. Кохан С.Т., Намоконов Е.В. Патобиохимические и иммунологические критерии прогноза тяжести и исхода внебольничной пневмонии у военнослужащих срочной службы // Актуальные вопросы клиники диагностики и лечения в многопроф. леч.учр.
5. Никонова Е.В., Чучалин А.Г., Черняев А.Л. Пневмонии: эпидемиология, классификация, клинико-диагностические аспекты // Русский медицинский журнал. — 1997. — Т.5, № 17. — С. 1095-1099.
6. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничная пневмония у взрослых // Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. — М., 2006. — С. 33-39.
7. Ghaffari J. Study of serum level of selenium, IL-4, IL-10, and interferon gamma in patients with allergic asthma, allergic rhinitis and healthy controls // Asthma. — 2004. — V. 5. — № 1. — P. 47.

Адрес для переписки: 672039, Чита, ул. Бабушкина, д. 34, кв. 32.
т. (3022) 350772, 352627 Кохану Сергею Тихоновичу
skokhan@yandex.ru.

Кохан Сергей Тихонович — к.м.н., доцент, заслуженный врач РФ, врач высшей категории;
Намоконов Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, врач-консультант;
Захарова Ольга Александровна — врач-терапевт;
Подкорытова Ольга Викторовна — зав. лабораторией 321 ОБКГ;
Батоцуренов Максим Батоцаргалович — преподаватель кафедры ОМ и ОЗ.

© КОЗЛОВА Н.М., ТЮРЮМИН Я.Л., КУЛИНСКИЙ В.И., ГАЛЕЕВ Ю.М. — 2009

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КРОВИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТО-БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ХОЛЕЦИСТИТАХ

Н.М. Козлова¹, Я.Л. Тюрюмин², В.И. Кулинский¹, Ю.М. Галеев²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н., проф. Н.М. Козлова; кафедра биохимии, зав. — д.м.н., проф. В.И. Кулинский;

²Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. Изучены система глутатиона и уровень липидов в крови при хронических холециститах (калькулезном и некалькулезном) в зависимости от функциональных изменений печени и желчного пузыря по данным динами-

ческой гаммасцинтиграфии и ультрасонографии. Выявлено повышение концентрации ОХс, Хс-ЛПНП и снижение концентрации Хс-ЛПВП в сыворотке крови у больных с хроническими холециститами. Повышение концентрации ОХс и Хс-ЛПНП в сыворотке крови у этой группы больных может быть обусловлено наличием хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза и снижением эвакуаторной функции желчного пузыря. При хроническом калькулезном и некалькулезном холециститах определено увеличение активности глутатионредуктазы в эритроцитах, повышение концентрации глутатиона и активности глутатионтрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы и глутатионпероксидазы в плазме крови. Наличие хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза проявляется повышением активности гамма-глутамилтрансферазы в плазме крови.

Ключевые слова: липиды сыворотки крови, система глутатиона, динамическая холесцинтиграфия, хронический некалькулезный холецистит, хронический калькулезный холецистит, внутрипеченочный холестаз.

METABOLIC CHANGES IN BLOOD AND FUNCTIONAL STATEMENT OF HEPATO-BILIARY SYSTEM IN THE PATIENTS WITH CHRONIC CHOLECYSTITES

N.M. Kozlova¹, J.L. Turumin², V.I. Kulinsky¹, Y.M. Galeev²

(¹Irkutsk State Medical University; ²Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS)

Summary. The studies of the system of glutathione and lipid level in blood in patients with chronic cholecystitis (calculous and non-calculous) have been conducted depending on functional changes in liver and gallbladder which are based on results of dynamic radionuclide scintigraphy and ultrasonography. Increasing of concentration of total cholesterol, cholesterol of low density and decreasing of concentration of cholesterol of high density in the serum in patients with chronic cholecystitis are revealed. Increasing of concentration of total cholesterol, cholesterol of low density in the serum in patients with biliary diseases can be caused by presence of chronic «soft» intrahepatic cholestasis and decreasing of evacuative function of gallbladder. Increasing of activity of glutathione reductase and decreasing of glutathione transferase in erythrocytes, increasing of concentration of glutathione and activity of glutathione transferase and γ -glutamyl transferase and activity of glutathione peroxidase in plasma are determined in patients with chronic calculous and non-calculous cholecystitis. The presence of chronic «soft» intrahepatic cholestasis is shown by increasing of activity γ -glutamyl transferase in plasma.

Key words: serum lipid, glutathione system, dynamic radionuclide scintigraphy, chronic non-calculous cholecystitis, chronic calculous cholecystitis, intrahepatic cholestasis.

При хронических заболеваниях желчного пузыря изменяется система глутатиона в эритроцитах и плазме крови [3]. Описаны нарушения в липидном спектре сыворотки крови [12, 13]. В то же время не изучено содержание липидов и системы глутатиона крови в зависимости от функциональных нарушений в печени и желчном пузыре. Целью исследования явилось изучение уровня липидов сыворотки крови, концентрации восстановленного глутатиона и активности ферментов глутатиона в эритроцитах и плазме крови при хроническом калькулезном и некалькулезном холециститах в зависимости от показателей гепато-билиарной системы по данным динамической гаммасцинтиграфии и ультрасонографии.

Материалы и методы

Было обследовано 134 больных с хроническим холециститами: 97 — с некалькулезным холециститом (ХНХ) и 37 пациентов с хроническим калькулезным холециститом (ХКХ). Группу клинического сравнения (ГКС) составили 79 практически здоровых человек, не имевших заболеваний гепато-билиарной системы, с близким распределением по полу и возрасту, которые были разделены на 4 группы в зависимости от метода исследования. Для сравнительной характеристики ультрасонографии желчного пузыря использовали результаты обследования 30 человек (ГКС-1), динамической гаммасцинтиграфии печени и желчного пузыря — 12 (ГКС-2), глутатион и ферменты системы глутатиона — 23 (ГКС-3), липидов сыворотки крови 14 человек (ГКС-4). Средний возраст больных составил $57 \pm 4,5$ лет, мужчин было 42, женщин — 92. Длительность заболевания у всех больных была свыше 5 лет. Диагнозы ХНХ и ХКХ заболеваний были поставлены в соответствии с рекомендациями, изложенными в «Стандартах (Протоколах) диагностики и лечения болезней органов пищеварения», утвержденными Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17.04.1998 г. №125, пересмотренными и дополненными в 2002 г. Было получено информированное согласие на участие в исследовании всех лиц, участвовавших в исследовании.

Кроме обычного клинико-лабораторного и инструментального обследования — общего и биохимическо-

го анализов крови (содержание сахара, билирубина, активность трансаминаз, тимоловая проба), ультрасонографического исследования (УЗИ) органов брюшной полости исследовали липидный спектр сыворотки крови, систему глутатиона крови и проводили динамическую сцинтиграфию печени и желчевыводящих путей (ДСГ). УЗИ печени, желчного пузыря и поджелудочной железы проводили на цифровом ультразвуковом сканирующем комплексе Aloka PHD 4000 (с использованием секторных датчиков с углом сканирования 115°) с мультисекторным датчиком 2.5-6.5 МГц. Концентрацию общего холестерина (ОХс), холестерина ЛПВП (Хс-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли в сыворотке крови. Рассчитывали концентрацию Хс-ЛПОНП и Хс-ЛПНП. ДСГ печени и желчного пузыря (ЖП) с радиофармпрепаратом (РФП) «Бромезида, 99mTc» активностью 1 mCi (37MBq) проводили в лаборатории радионуклидной диагностики Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН (НИЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН) на гамма-камере «Multispect II» (Siemens, Германия). ДСГ с радиофармпрепаратом (РФП) «Бромезида, 99mTc» активностью 1 mCi (37MBq) выполняли в лаборатории радионуклидной диагностики Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН (НИЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН) на гамма-камере «Multispect II» (Siemens, Германия). Регистрировали: Т-макс. печени — время (мин) максимального накопления препарата в печени, T1/2 печени — время (мин) полувыведения РФП полигональными клетками печени, Т-нач. желчного пузыря — время (мин) начала поступления препарата в желчный пузырь, Т-макс. желчного пузыря — время (мин) максимального наполнения желчного пузыря, T1/2 желчного пузыря — время (мин) полувыведения РФП из желчного пузыря, Т киш. — время (мин) начала поступления препарата в кишечник, коэффициент наполнения — характеризует наполнение и концентрационную функцию органа, определяется отношением скоростей счета в зоне ЖП и печени отношению 60-й минуты исследования. Фракцию выброса (эвакуаторную функцию) после желчного завтрака оценивали в процентах с помощью стандартной программы «Gallbladder ejection fraction».

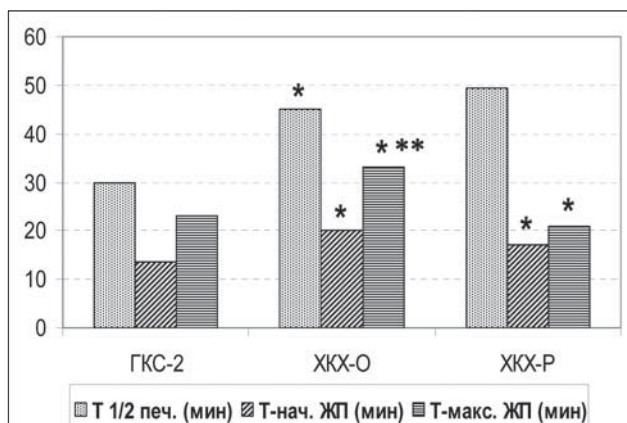


Рис. 1. Характеристика выделительной функции печени и накопительной функции желчного пузыря у больных ХХХ по данным динамической гаммасцинтиграфии (T1/2 печени; Т-нач. желчного пузыря; Т-макс. желчного пузыря). ГКС-2 — группа клинического сравнения 2; ХХХ-О — группа больных хроническим калькулезным холециститом в стадии обострения; ХХХ-Р — группа больных хроническим калькулезным холециститом в стадии ремиссии.

* — различия значимы ($p < 0,05$) по сравнению с ГКС-2, ** — различия значимы ($p < 0,05$) между группами ХХХ-О и ХХХ-Р.

Для определения системы глутатиона кровь брали утром натощак в пробирку с гепарином, эритроциты и плазму разделяли центрифугированием. Эритроциты промывали 0,9% NaCl и лизировали ледяной дистиллированной водой. В лизатах и плазме определяли восстановленный глутатион (GSH) и активность ферментов глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) стандартными спектрофотометрическими методами [2]. Активность ГТ определяли с помощью тест-системы LACHEMA (BRNO).

Статистическую обработку проводили, используя программу Statistica 5 for Windows. Достоверность различий определяли по критерию u-Манна-Уитни. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа. Направление корреляционной связи оценивали по знаку коэффициента корреляции Спирмена (rs). Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Нарушения абсорбционной функции желчного пузыря выявлены у 74% ХНХ и у 81% ХХХ (табл. 1).

У больных ХНХ отмечено снижение абсорбционной функции ЖП, которое характеризуется увеличением:

Т-нач. желчного пузыря до 19 мин ($p < 0,005$), Т-макс. ЖП — до 29,5 мин ($p < 0,05$), у больных с ХХХ — Т-нач. до 18 мин ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Причем, у больных с ХНХ наиболее выраженные нарушения концентрационной функции определены в группах с «отключенным» желчным пузырем (увеличение Т-нач. ЖП более чем в 5 раз, $p < 0,001$) и гипомоторной дискинезией (увеличение Т-нач. ЖП до 16,5 мин, $p < 0,01$ и Т-макс. ЖП — до 31 мин, $p < 0,01$). У больных с ХНХ с «отключенным» желчным пузырем отмечены значимые различия Т-нач. ЖП по сравнению с группой больных ХНХ с сохраненной моторной функцией ($p < 0,001$) и гипомоторной дискинезией ($p < 0,001$).

В группе ХНХ с «отключенным» ЖП у 50% больных толщина стенки ЖП 5 мм и более, у 50% больных определялся билиарный сладж и неоднородное содержимое ЖП. Полученные данные свидетельствуют, что у 22% больных ХНХ на фоне хронического асептического воспаления в стенке желчного пузыря скорость абсорбции воды и «пассивный» пассаж печеночной желчи снижается до минимума. И, как следствие, у данной группы больных чаще встречались изменения содержимого в желчном пузыре.

При хроническом асептическом воспалении в стенке ЖП, повышенная экспрессия циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), способствует увеличению образования и концентрации ПГЕ₂ и 6-кето-ПГФ_{1α} [11]. Простагландины E₂ и F_{2α} снижают абсорбционную функцию и стимулируют секрецию гликопротеинового муцина эпителиальными клетками ЖП [8]. Выявлена положительная связь между концентрациями гликопротеинового муцина и простагландинов E₂ ($r = +0,55$, $p < 0,01$) и F_{2α} ($r = +0,83$, $p < 0,01$) в пузырной желчи больных холестериновой желчнокаменной болезнью (ХЖКБ) [8]. Повышение уровня простагландинов E₂, F_{2α} и гликопротеинового муцина в пузырной желчи положительно коррелирует со степенью интенсивности асептического воспаления в стенке желчного пузыря [8, 11].

Это позволяет объяснить, как хроническое асептическое воспаление в стенке желчного пузыря способствует снижению абсорбционной функции и повышению секреторной функции желчного пузыря у больных ХНХ с «отключенным» ЖП.

Таким образом, хроническое асептическое воспаление в стенке желчного пузыря может являться важным фактором, способствующим снижению абсорбционной, концентрационной, эвакуаторной функций, повышению секреторной функции желчного пузыря и формированию билиарного сладжа у больных ХНХ (снижение накопительно-выделительной функции желчного

Таблица 1

Характеристика накопительно-выделительной функции печени и желчного пузыря у больных с заболеваниями ЖВП по данным динамической гаммасцинтиграфии (медиана, нижний и верхний квартиль)

Группы	n	Печень		Желчный пузырь				То-ДПК (мин)	Откл. ЖП	Гипо. ЖП
		Т-макс. (мин)	Т 1/2 (мин)	Т-нач. (мин)	Т-макс. (мин)	Т1/2 (мин)	Эвак. функ. (%)			
1 ГКС-2	12	11,0 (10,0-12,5)	30,0 (25,5-32,0)	13,5 (12,0-14,0)	23,0 (20,5-27,5)	46,5 (38-51,5)	67,0 (54,4-69,9)	24,5 (21,5-28,0)	—	—
2 ХНХ	45	15,0 (12,0-17,0)	35,0 (31,0-40,0)	19,0 (15,0-80,0)	29,5 (25,5-39,0)	65,5 (54,1-77,0)	30,0 (14,0-43,0)	24,0 (20,0-27,0)	9	26
p — 1 и 2		0,001	0,004	0,001	0,011	0,001	0,001			
3 ХХХ	19	12,0 (12,0-18,0)	46,0 (37,0-51,0)	18,0 (15,5-20,5)	31,0 (22,0-35,0)	62,0 (59,0-65,0)	40,0 (33,3-48,0)	25,5 (22,0-27,0)	3	8
p — 1 и 3		0,016	0,001	0,001		0,001	0,001			
p — 2 и 3			0,025							

Т-макс. печени — время достижения максимального накопления РФП в печени; Т1/2 печени — время снижения уровня кривой гепатограммы на 50% относительно максимума; Т-нач. желчного пузыря — время начала поступления РФП в желчный пузырь; Т-макс. желчного пузыря — время максимального наполнения желчного пузыря; Т1/2 желчного пузыря — время полувыведения РФП из желчного пузыря; Эвак. функ. — показатель двигательной функции желчного пузыря; То-ДПК — время поступления РФП в двенадцатиперстную кишку; Откл. ЖП — количество больных с отключенным желчным пузырем; Гипо. ЖП — количество больных с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря.

ГКС-2 — группа клинического сравнения 2; ХНХ — группа больных хроническим некалькулезным холециститом; ХХХ — группа больных хроническим калькулезным холециститом.

пузыря свидетельствует о формировании хронического «мягкого» внутрипузырного холестаза).

В фазе обострения ХКХ абсорбционная функция ЖП была снижена по сравнению с фазой ремиссии: Т-макс. ЖП было увеличено до 33 мин (в фазе ремиссии — Т-макс. ЖП — 21 мин, $p < 0,05$) (рис. 1). На УЗИ ЖП у больных ХКХ при обострении толщина стенки ЖП была увеличена в 2 раза по сравнению с фазой ремиссии ($p < 0,05$). У больных ХКХ Т-нач. ЖП отрицательно коррелировало с толщиной стенки ЖП ($r_s = -0,71$, $p < 0,05$, $n = 9$), т.е. при увеличении интенсивности хронического асептического воспаления, снижается абсорбционная функция ЖП.

Обнаружено снижение выделительной функции желчного пузыря более чем у 50% больных ХКХ и ХНХ (табл. 1).

Отмечены значимые различия в показателях: Т1/2 ЖП и эвакуаторной функции у больных ХНХ с гипомоторной дискинезией с одной стороны и ХНХ с сохраненной моторной функцией желчного пузыря с другой стороны ($p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно). Увеличение толщины стенки ЖП коррелировало со снижением эвакуаторного объема ЖП у больных ХНХ ($r_s = -0,41$, $p < 0,02$), что свидетельствует о снижении моторной функции с развитием хронического асептического воспаления в стенке ЖП.

Уменьшение поступления печеночной желчи в желчный пузырь повышает ее выделение в двенадцатиперстную кишку, увеличивая тем самым количество циклов пузырно-независимой энтерогастральной циркуляции желчных кислот, и стимулирует образование гидрофобных гепатотоксичных желчных кислот, их накопление в гепатоцитах и ингибирование холестерин-7 α -гидроксилазы [6], что в свою очередь снижает желчно-кислотно-независимый и желчно-кислотно-зависимый типы секреции печеночной желчи и стимулирует формирование хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза. Желчно-кислотно-зависимый тип секреции печеночной желчи зависит от количества и активности BSEP (canalicular bile salt-export pump), расположенного на каналикулярной мембране гепатоцита [14].

Поглотительная функция печени была нарушена более чем в 70% случаев у больных ХНХ и ХКХ (табл. 1).

При ХНХ наиболее выраженные изменения поглотительной функции печени отмечены в группе больных с «отключенным» желчным пузырем. У таких больных Т-макс. печени было увеличено (до 19 мин) по сравнению с группой ХНХ с гипомоторной дисфункцией (15 мин, $p < 0,02$) и с группой больных ХНХ с сохраненной моторной функцией желчного пузыря (13 мин, $p < 0,02$).

Выделительная функция печени была нарушена в 69% случаев у больных ХНХ и в 89% случаев у пациентов ХКХ. Время полувыведения РФП гепатоцитами было значимо больше в группе больных ХКХ по сравнению с ХНХ ($p < 0,05$).

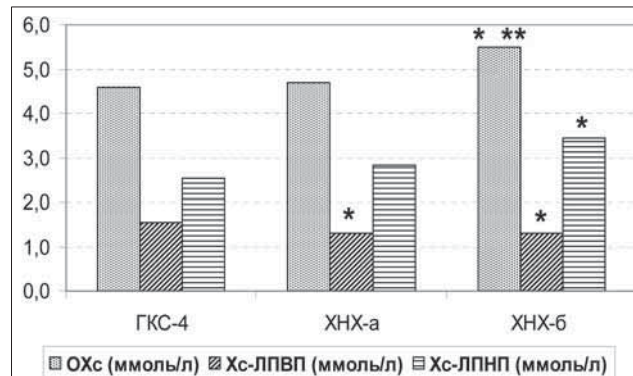


Рис. 2. Концентрации липидов (ммоль/л) в сыворотке крови у больных хроническим некалькулезным холециститом в зависимости от нарушения моторной функции (ОХс; Хс-ЛПВП; Хс-ЛПНП). ГКС-4 — группа клинического сравнения; ХНХ-а — группа больных ХНХ с сохраненной моторной функцией желчного пузыря; ХНХ-б — группа больных ХНХ с гипомоторной дискинезией.

* — различия значимы ($p < 0,05$) по сравнению с ГКС-4, ** — различия значимы ($p < 0,05$) между группами ХНХ-а и ХНХ-б.

Выраженные сдвиги в липидном спектре сыворотки крови выявлены у больных ХКХ, в этой группе обнаружено увеличение концентрации ОХс на 24% ($p < 0,005$), Хс-ЛПНП — на 66% ($p < 0,005$), Ка — на 116% ($p < 0,005$) и снижение Хс-ЛПВП на 16% ($p < 0,05$) по отношению к контролю. У больных ХНХ определено повышение уровня ОХс на 16% ($p < 0,005$), Хс-ЛПНП — на 31% ($p < 0,005$), Ка — на 59% ($p < 0,005$), снижение Хс-ЛПВП на 16% ($p < 0,05$) и соотношения Хс-ЛПВП/ТГ на 36% ($p < 0,05$) по отношению к контролю (табл. 2). В группе больных ХНХ с гипомоторной дисфункцией выявлено повышение ОХс на 17% ($p < 0,05$) по сравнению с группой больных с сохраненной моторной функцией (рис. 2).

Это свидетельствует, что гипомоторная дисфункция желчного пузыря может быть дополнительным фактором, способствующим повышению концентрации ОХс и Хс-ЛПНП в сыворотке крови у больных с заболеваниями желчевыводящих путей.

В группе больных ХКХ в стадии обострения отмечено повышение уровня ОХс на 27% ($p < 0,005$), Хс-ЛПНП на 72% ($p < 0,005$), Хс-ЛПОНП на 47% ($p < 0,05$), Ка на 117% ($p < 0,01$), ТГ на 48% ($p < 0,03$) и снижение Хс-ЛПВП на 16% ($p < 0,05$) и Хс-ЛПВП/ТГ на 48% ($p < 0,05$).

У больных ХКХ в стадии ремиссии было определено повышение уровня ОХс на 20% ($p < 0,01$), Хс-ЛПНП на 57% ($p < 0,005$), Ка на 99% ($p < 0,01$). Не было значимых различий между соответствующими показателями при сравнении двух групп больных ХКХ (в стадии ремиссии и стадии обострения).

Это свидетельствует, что выраженность воспаления в стенке желчного пузыря не влияет на уровень ОХс и Хс-ЛПНП в сыворотке крови у больных ХКХ.

Таблица 2

Концентрации липидов в сыворотке крови у больных с заболеваниями ЖВП (медиана, нижний и верхний квартиль)

№	Группы	n	ОХс (ммоль/л)	Хс-ЛПВП (ммоль/л)	Хс-ЛПНП (ммоль/л)	Хс-ЛПОНП (ммоль/л)	Ка	ТГ (ммоль/л)	Хс-ЛПВП/ТГ
1	ГКС-4	14	4,60 (4,20-4,90)	1,55 (1,30-1,80)	2,54 (2,13-2,71)	0,49 (0,32-0,62)	1,81 (1,50-2,38)	1,10 (0,73-1,40)	1,57 (1,07-2,33)
2	ХНХ	97	5,34 (4,60-6,30)	1,30 (0,96-1,70)	3,34 (2,70-4,44)	0,59 (0,38-0,76)	2,87 (2,31-4,61)	1,30 (0,86-1,70)	1,00 (0,65-1,67)
	% — 1 и 2		+16	-16	+31	+20	+59	+18	-36
	p — 1 и 2		0,003	0,017	0,001	0,063	0,001	0,070	0,016
3	ХКХ	37	5,70 (5,00-7,00)	1,30 (0,97-1,60)	4,21 (3,41-5,10)	0,53 (0,39-0,81)	3,91 (2,43-5,85)	1,20 (0,87-1,83)	0,99 (0,65-1,55)
	% — 1 и 3		+24	-16	+66	+9	+116	+9	-37
	p — 1 и 3		0,001	0,029	0,001	0,083	0,001	0,083	0,052

ОХс — общий холестерин; Хс-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; Хс-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; Хс-ЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности; Ка — индекс атерогенности; ТГ — триглицериды.

ГКС-4 — группа клинического сравнения; ХНХ — группа больных хроническим некалькулезным холециститом; ХКХ — группа больных хроническим калькулезным холециститом.

У больных ХНХ и ХКХ нарушение выделительной функции печени (T1/2 печени) сопровождалось повышением уровня ОХс ($r = +0,37$, $p < 0,005$; и $r = +0,38$, $p < 0,02$, соответственно), что свидетельствует о связи между уровнем ОХс в сыворотке крови и хроническим «мягким» внутрипеченочным холестазом.

Увеличение количества циклов пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот, которое наблюдается при хронических холециститах, может способствовать снижению концентрации Хс-ЛПВП в периферической крови и увеличению скорости катаболизма ЛПВП в печени, т.к. 30-40% желчных кислот связаны с ЛПВП и в печени 60-80% желчных кислот захватываются гепатоцитами за один пассаж портальной крови [4].

Также увеличение количества циклов пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот, которое наблюдается при заболеваниях ЖВП, может способствовать повышению концентрации желчных кислот в гепатоцитах и, как следствие, снижению количества апо В/Е рецепторов для ЛПНП на базолатеральной мембране гепатоцитов, способствуя увеличению концентрации Хс-ЛПНП в сыворотке крови. Хронический «мягкий» внутрипеченочный холестаз, обусловленный снижением количества и активности BSEP (canalicular bile salt-export pump), расположенного на каналикулярной мембране гепатоцита, может быть причиной повышения концентрации желчных кислот в гепатоцитах и снижения количества апо В/Е рецепторов для ЛПНП на базолатеральной мембране гепатоцитов [7, 14].

Таким образом, снижение выделительной функции гепатоцитов и замедление внутрипеченочного тока печеночной желчи характерно для хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза, который сопровождается уменьшением объема секреции печеночной желчи (снижение желчно-кислото-независимого типа секреции у больных ХНХ, снижение желчно-кислото-независимого и желчно-кислото-зависимого типа секреции у больных ХКХ), повышением концентрации липидов и протеинов в печеночной желчи [6].

Наиболее общими изменениями в системе глутатиона были следующие: снижение активности ГТ и увеличение активности ГР в эритроцитах; в плазме — увеличение концентрации GSH, активности ГТ и ГГТ, ГПО (табл. 3).

Отмечено снижение активности ГТ в ЭР крови больных ХНХ — на 39% ($p < 0,005$), ХКХ на 48% ($p < 0,005$).

У больных ХНХ уровень ГР в ЭР крови повышался на 93% ($p < 0,005$), ХКХ — на 142% ($p < 0,005$). Отсутствие повышения концентрации GSH при одновременном повышении активности ГР и снижении активности ГТ в эритроцитах при ХНХ и ХКХ, возможно, обусловлено большим расходом, вызванным инактивацией ак-

тивных форм кислорода и вторичных прооксидантов. Снижение ГТ может быть связано с ингибированием или репрессией фермента из-за внутрипеченочного холестаза и увеличения литогенности печеночной желчи, увеличение ГР при этих заболеваниях — с активацией этих ферментов в эритроцитах или индукцией в клетках-предшественниках. Последнее может способствовать защите от оксидативного стресса. В печени такую же роль играют ГТ и ГПО [1].

В плазме крови выявлено повышение концентрации GSH у пациентов ХНХ и ХКХ — на 78% ($p < 0,005$), повышение активности ГТ на 83% — при ХНХ ($p < 0,05$) и на 54% — при ХКХ ($p < 0,05$). Активность ГПО была повышена у больных ХНХ в на 38% ($p < 0,05$), ХКХ — на 50% ($p < 0,05$) (табл. 3).

В группе больных ХНХ с гипомоторной дискинезией желчного пузыря в плазме крови отмечено повышение концентрации GSH на 78% ($p < 0,002$) и повышение активности ГТ на 75% ($p < 0,002$), в то время как у пациентов с сохраненной моторной функцией помимо повышения активности ГТ (на 183%, $p < 0,005$), обнаружено повышение активности ГР на 20% ($p < 0,05$) и активности ГПО на 99% ($p < 0,005$) по сравнению с контролем. У больных ХНХ с гипомоторной дискинезией активность ГТ была ниже на 62% ($p < 0,01$). Не было различий между показателями в эритроцитах при сравнении обеих групп ХНХ с различной моторной функцией.

У больных ХКХ в зависимости от фазы заболевания в плазме крови отмечено при обострении повышение концентрации GSH на 78% ($p < 0,005$), активности ГПО на 61% ($p < 0,005$), активности ГТ на 54% ($p < 0,05$), в фазу ремиссии показатели не были изменены. В фазу обострения у больных ХКХ концентрация GSH в плазме крови была выше на 23% ($p < 0,05$) по сравнению с таковой у пациентов в фазе ремиссии.

У больных ХКХ при обострении более выраженное повышение концентрации GSH и его ферментов в плазме крови, очевидно, обусловлено интенсивностью окислительного стресса при наличии активного воспалительного процесса в ЖП. Хронический «мягкий» внутрипеченочный холестаз у больных с заболеваниями ЖВП может быть фоном, способствующим повышению концентрации глутатиона, активностей ГТ, ГПО и ГГТ в плазме крови в стадии обострения. Система ферментов GSH при ХКХ в эритроцитах не зависела от фазы заболевания.

Уровень активности ГГТ в плазме крови был повышен при ХНХ на 52% ($p < 0,001$), ХКХ — на 57% ($p < 0,001$). Очевидно, повышение активности ГГТ в плазме крови при всех рассматриваемых заболеваниях билиарной системы обусловлено наличием хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза. Кроме того, выявлена положительная корреляция между активностью ГГТ в плазме крови и выделительной функцией печени (T1/2 печени) ($r = +0,44$, $p < 0,03$).

Возможно, увеличение в плазме этого фермента можно объяснить также индукцией ГГТ при оксидативном стрессе [9].

Наличие хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза показано нами при всех заболеваниях ЖВП (по данным ДСГ). В эксперименте продемонстрировано увеличение уровня GSH в гепатоцитах при нарушении оттока из них желчи [10]. Скорость транспорта глутатиона из гепатоцита в каналикулярное пространство определяет желчно-кислото-независимый тип секреции желчи. GSH плазмы, как и ферменты плазмы, печеночного происхождения. Повышение GSH в плазме у больных с заболеваниями ЖВП может быть обусловлено снижением количества и/или активности MRP2 (multidrug resistance-associated protein-2) на каналикулярной мембране гепатоцитов, транспортера, который отвечает за транспорт глутатиона из гепатоцита в каналикулярное пространство [5]. Снижение количества и/или активности MRP2 на каналикулярной мембране гепатоцитов может сопровождаться повышением актив-

Таблица 3

Система глутатиона в плазме крови у больных с заболеваниями ЖВП (медиана, нижний и верхний квартиль)

№	Группы	n	GSH	ГТ	ГПО	ГР
1	ГКС-3	23	18 (12-21)	0,24 (0,22-0,27)	0,98 (0,98-1,01)	0,39 (0,35-0,44)
2	ХНХ	31	32 (24-38)	0,44 (0,32-0,54)	1,35 (0,97-1,84)	0,45 (0,39-0,52)
	% — 1 и 2		+78	+83	+38	
	p — 1 и 2		0,001	0,001	0,029	
3	ХКХ	12	32 (26-41)	0,37 (0,30-0,67)	1,47 (1,08-1,65)	0,42 (0,23-0,48)
	% — 1 и 3		+78	+54	+50	
	p — 1 и 3		0,001	0,030	0,004	

GSH — глутатион (мкмоль/л); ГТ — глутатионтрансфераза (нмоль/мин на 1 мг белка); ГПО — глутатионпероксидаза (нмоль/мин на 1 мг белка); ГР — глутатионредуктаза (нмоль/мин на 1 мг белка).

ности MRP3 на базолатеральной мембране гепатоцитов (multidrug resistance-associated protein-3) для выведения избытка гидрофобных гепатотоксичных желчных кислот и глутатиона в кровь [14], то есть увеличение концентрации GSH в плазме у больных с заболеваниями ЖВП может быть обусловлено снижением количества и/или активности MRP2 на каналикулярной мембране гепатоцитов и повышением количества и/или активности MRP3 на базолатеральной мембране гепатоцитов.

Таким образом, уменьшение абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функций желчного пузыря у больных с хроническим калькулезным и некалькулезным холециститом свидетельствует о наличии хронического «мягкого» внутрипузырного холестаза; снижение поглотительно-выделительной функции печени у больных с хроническими холециститами показывает наличие хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза. Воспаление в стенке желчного пузыря способствует снижению абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функций желчного пузыря у больных с хроническими холециститами. При хро-

ническом некалькулезном холецистите наиболее выраженные нарушения поглотительной функции печени и абсорбционной функции желчного пузыря выявлены при отключенном желчном пузыре. При хронических калькулезном и некалькулезном холециститах выявлено повышение концентрации ОХс, Хс-ЛПНП и снижение концентрации Хс-ЛПВП в сыворотке крови. Наличие хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза и снижение эвакуаторной функций желчного пузыря способствует повышению концентрации холестерина-ЛПНП и снижению концентрации холестерина-ЛПВП в сыворотке крови у больных хроническими холециститами. При хронических холециститах обнаружено увеличение активности глутатионредуктазы в эритроцитах, повышение концентрации глутатиона и активности глутатионтрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы и глутатионпероксидазы в плазме крови. Наличие хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза при хронических холециститах проявляется повышением активности гамма-глутамилтрансферазы в плазме крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Логинов А.С., Матюшин Б.Н., Ткачев В.Д. Клиническое значение системы глутатиона печени при ее хронических поражениях // Тер. арх. — 1997. — Т. 69, №2. — С. 25-27.
2. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И. Система глутатиона эритроцитов и плазмы в патологии // Тез. докл. III съезда Рос. биохим. биохим. об-ва. — СПб, 2002. — С. 178.
3. Кулинский В.И., Леонова З.А., Козлова Н.М. и др. Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при хронических заболеваниях желчевыводящих путей // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — Т.16, №3. — С. 40-44.
4. Carey M.C., Duane W.C. // The Liver, Biology and Pathobiology: Ed. I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto et al. — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P. 719-767.
5. Dann A.T., Kenyon A.P., Seed P.T., et al. Glutathione s-transferase and liver function in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum // Hepatology — 2004. — Vol. 40. — №6. — P. 1406-1414.
6. Hofmann A.F. Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids // Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. — 6th ed. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 937-948.
7. Honda A., Yoshida T., Tanaka N., et al. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease // J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 30. — P. 61-66.
8. Inoue T., Mashima Y. The pathophysiological characteristics of bile from patients with gallstones: the role of prostaglandins and mucin in gallstone formation — Jap. J. Surg. — 1990. — Vol. 20. — P. 10-18.
9. Lee D.H., Blomhoff R., Jacobs D.R. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? // Free. Radic Res. — 2004. — Vol. 6. — №38. — P. 535-539.
10. Ljubuncic P., Tanna Z., Bomzon A. Evidence of a systemic phenomenon for oxidative stress in cholestatic liver disease // Crut. — 2000. — Vol.5, №42. — P.710-716.
11. Longo W.E., Panesar N., Mazuski J.E., et al. Synthetic pathways of gallbladder mucosal prostanooids: the role of cyclooxygenase-1 and 2 // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. — 1999. — Vol. 60, №2. — P. 77-85.
12. Mendez-Sanchez N., Bahena-Aponte J., Chavez-Tapia N.C., et al. Strong association between gallstones and cardiovascular disease // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100, №4. — P. 827-830.
13. Mendez-Sanchez N., Chavez-Tapia N.C., Motola-Kuba D. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, №11 — P. 1653-1657.
14. Trauner M., Boyer J.L. Bile Salt Transporters: Molecular Characterization, Function, and Regulation // The New England Journal of Medicine. — 2006. — Vol. 339, №17. — P. 1217-1227.

Адрес для переписки: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, Иркутский государственный медицинский университет — Козлова Наталия Михайловна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ИГМУ. E-mail: natkova@yandex.ru

© АХМЕДОВ В.А., НАУМОВ Д.В., ДОЛГИХ В.Т. — 2009

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В.А. Ахмедов, Д.В. Наумов, В.Т. Долгих

(Омская государственная медицинская академия, ректор, д.м.н., профессор А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н., проф. В.А. Остапенко, кафедра патологической физиологии, зав. — д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

Резюме. Было обследовано 92 пациента с проявлениями метаболического синдрома (артериальная гипертензия, абдоминальный тип ожирения, дислипидемия), которые были разделены на 2 группы: 47 (51,1%) пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой ФП (в анамнезе) — основная группа и 45 (48,9%) пациентов (группа сравнения) с метаболическим синдромом без признаков ФП. При анализе электрокардиографических проявлений было выявлено, что частота рецидивов ФП у больных с метаболическим синдромом была выше у больных с выраженной дисперсией интервалов JT, Trpс — Tend, зубца Р. Увеличение количества пароксизмов ФП в анамнезе ассоциировано с нарастанием дисперсии интервала Trpс — Tend. Также выявлялась большая величина конечной части зубца Т у больных, имеющих более продолжительный анамнез ФП.

Ключевые слова: метаболический синдром, фибрилляция предсердий.