

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.33-002.44

Д.И. Абдулганиева, В.Н. Ослопов, И.Г. Салихов

СКОРОСТЬ Na^+Li^+ -ПРОТИВОТРАНСПОРТА И ВЕГЕТАТИВНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Казанский государственный медицинский университет (Казань)

С целью изучения функционального состояния клеточных мембран, определяемого по величине скорости Na^+Li^+ -противотранспорта (NLC) в мембране эритроцита, и особенностей вегетативной нервной системы у больных с различными клиническими вариантами течения язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки было обследовано 160 больных. При статистической обработке использовался метод квантильного анализа. Установлено, что пациенты с язвенной болезнью гастродуоденальной области гетерогенны по скорости NLC как по средним величинам, так и по квантильному распределению. Выделен III квантиль, в котором наиболее часто встречаются неблагоприятные клинико-фенотипические формы ЯБ.

Ключевые слова: язвенная болезнь, натрий-литиевый противотранспорт, вегетативная нервная система

SODIUM-LITHIUM COUNTERTRANSPORT AND AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER DISEASE

D.I. Abdulganieva, V.N. Oslopov, I.G. Salikhov

Kazan State Medical University, Kazan

The aim of the study was to evaluate activity of sodium-lithium countertransport (NLC) in erythrocyte membrane and autonomic nervous system dysfunction in patients with different patterns of peptic ulcer disease (PUD) of stomach and duodenum. 160 patients were enrolled into study. Data statistic processing was performed with usage of quantile analysis. Patients with PUD have differences in NLC in mean values, as well as in quartile distribution. Patients with the most unfavorable clinical phenotype were observed in III quartile more often.

Key words: peptic ulcer, sodium-lithium countertransport, autonomic nervous system

Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме возникновения язвенной болезни, до настоящего времени строго специфические причины не установлены [3]. Особое место среди них отводится наследственной предрасположенности, представляющей фон, на котором реализуется действие различных патогенетических факторов развития заболевания [14].

Структурно-функциональное состояние плазматической мембраны, состояние катион-транспортной функции являются генетически детерминированными признаками для клеток всего организма. Одной из ионтранспортных систем является NLC через мембрану эритроцита [7]. Активность NLC находится под влиянием генетических факторов и является признаком с высокой степенью наследования [11].

Известно, что одним из пусковых механизмов, определяющим как возникновение, так и характер течения язвенной болезни гастродуоденальной зоны, является расстройство высшей нервной деятельности в результате нервно-психических перенапряжений [1]. Вегетативный дисбаланс приводит к нарушению гомеостаза, повышению местных факторов агрессии, снижению защитных

свойств слизистого барьера, снижению иммунной резистентности и активации *Helicobacter pylori* [3].

Целью настоящей работы стало изучение функционального состояния клеточных мембран, определяемое по скорости NLC в мембране эритроцита, и особенностей вегетативной нервной системы у больных с различными клиническими вариантами течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 160 мужчин с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в возрасте от 16 до 69 лет, средний возраст — $39,5 \pm 1,2$ года. У всех обследованных оценивали уровень скорости трансмембранного ионотранспорта в мембране эритроцита. Использовался метод определения максимальной скорости NLC в мембране эритроцита [7]. Определение скорости NLC заключалось в измерении обмена внутриклеточного лития в загруженных этим ионом клетках на внеклеточный натрий из среды инкубации. Для этого Na^+ замещали в эритроцитах на Li^+ путем прединкубации (в течение 3-х часов) в среде, содержащей изоосмотическую смесь

при блокированной уабаином $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФ-азы}$. О скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -обмена судили по разности выхода Li^+ (через 60 минут инкубации) в среду, содержащую изоосмотическую концентрацию NaCl , и среду, содержащую изоосмотическую смесь MgCl_2 и сахарозы. Кинетику выхода из клетки Li^+ регистрировали методом атомной абсорбционной спектроскопии в эмиссионном режиме.

Клинические ассоциации изучали по диапазонам скорости NLC, определяемых с применением квантильного метода с квантильным распределением значений NLC. При делении на квартили, лежащем в основе принципа группирования обследованных, использовались результаты ранее проведенных популяционных исследований [2]. Соответственно, к I квартилю были отнесены значения до 206, ко II квартилю — от 207 до 275, к III квартилю — от 276 до 347, к IV квартилю — от 348. Активность NLC представлена в виде цифрового значения количества мкмоль лития на 1 л эритроцитов ($\mu\text{mol Li/l Er/h}$) и для удобства чтения будет опускаться.

Состояние вегетативной нервной системы (ВНС) оценивалось по результатам метода математического анализа вариабельности ритма сердца. В основе изучения вегетативного гомеостаза лежал функционально-динамический принцип с оценкой исходного вегетативного тонуса (ИВТ), вегетативного реагирования (ВР), вегетативного обеспечения деятельности (ВОД) [1].

Для диагностики инфекции *Helicobacter pylori* проводили фиброгастродуоденоскопию с прицельной биопсией слизистой оболочки антрального отдела желудка. *Helicobacter pylori* выявляли быстрым уреазным и цитологическим методами.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 6.0 с определением средних показателей, стандартной ошибки, дисперсии, среднего квадратичного отклонения, асимметрии, эксцесса, применением квантильного анализа рас-

пределения признака в ряду, параметрических и непараметрических методов. Для оценки достоверности различий между связанными и несвязанными выборками непрерывных величин при нормальном распределении применяли t-критерий Стьюдента. Нулевую гипотезу об отсутствии существенного различия между сравниваемыми группами отвергали при уровне значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя скорость NLC у больных язвенной болезнью гастродуоденальной области составила $312,1 \pm 10,1 \mu\text{mol Li/l Er/h}$.

При анализе квантильного распределения скорости NLC было показано, что в IV квартиле чаще, чем в остальных, выявлялись больные язвенной болезнью. При этом в IV квартиле больные были старше ($p_{\text{IV-II}} < 0,05$) и имели большую продолжительность заболевания ($p_{\text{I-IV}} < 0,05$; $p_{\text{III-IV}} < 0,05$) (табл. 1).

При анализе степени тяжести язвенной болезни, в ходе которого было выявлено, что тяжёлое течение в III квартиле отмечалось у 50 % больных, в I квартиле — у 45,9 %, во II и IV квартилях реже — примерно у 1/3 больных (34,3 и 32,7 % соответственно). Однако значимых отличий получено не было ($p > 0,05$).

При рассмотрении наследственной предрасположенности по язвенной болезни были получены интересные закономерности. Впервые выявленные больные с наследственной предрасположенностью чаще относились ко II квартилю (87,5 %) ($p_{\text{I-II}} < 0,01$; $p_{\text{II-III}} < 0,009$; $p_{\text{II-IV}} < 0,003$) (табл. 1). В I квартиле (64,7 %) чаще встречались тяжёлые больные без наследственной предрасположенности ($p_{\text{I-III}} < 0,05$). В III квартиле (72,2 %) чаще находились больные с наследственной отягощённостью и тяжёлым течением язвенной болезни ($p_{\text{I-III}} < 0,05$) — одно из самых неблагоприятных клинических сочетаний.

Полученные нами различия в скорости NLC свидетельствуют о том, что больные язвенной бо-

Таблица 1
Распределение различных характеристик больных язвенной болезнью в зависимости от скорости NLC

Характеристика	Квартили скорости NLC в мембране эритроцита			
	I квартиль (36–206) (n = 37)	II квартиль (207–275) (n = 35)	III квартиль (276–347) (n = 36)	IV квартиль (348–644) (n = 52)
Возраст (годы)	40,08 ± 2,46	36,00 ± 2,52*	37,19 ± 2,07	42,60 ± 2,09*
Длительность заболевания (годы)	4,70 ± 0,98*	5,23 ± 1,43	4,50 ± 1,28*	7,85 ± 1,28*
Впервые выявленные с НП [#]	41,6 %	87,5 %*	43,7 %	37,5 %
Тяжёлое течение с НП [#]	35,3 %*	34,7 %	72,2 %*	53,0 %
Тяжёлое течение без НП [#]	64,7 %*	58,3 %	27,8 %*	47,0 %
ГЭРБ	27,4 %	9,1 %*	15,1 %	48,4 %*
ДГР	16,3 %*	14,3 %*	22,5 %	46,9 %*
ЯБ Ж [#]	40,0 %*	30,0 %	17,6 %*	20,0 %*
ЯБ ДПК [#]	60,0 %*	70,0 %	82,4 %*	80,0 %*
ЯБ + АГ	22,2 %	5,6 %*	22,2 %	50,0 %*

Примечание: * — достоверность различий между квартилями $p < 0,05$; # — процентное соотношение подсчитано по отношению к количеству людей, находящихся в квартиле.

Таблица 2

Особенности скорости NLC в зависимости от локализации язвенной болезни

Показатель	ЯБЖ (M ± m)	ЯБ ДПК (M ± m)
Скорость NLC (в целом)	280,6 ± 18,9*	328,2 ± 12,6*
Скорость NLC:		
с НП	346,1 ± 44,3 [#]	304,1 ± 15,6 ["]
без НП	247,8 ± 14,8* [#]	356,0 ± 19,3* ["]
Частота НП (в %)	33,3 % *	53,7 %*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении групп с язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки; [#] – $p < 0,05$ при сравнении по вертикали в группе с язвенной болезнью желудка; ["] – $p < 0,05$ при сравнении по вертикали в группе с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

лезью гетерогенны по этому признаку мембранной проницаемости, который является в большей степени генетически детерминированным [9].

Представлял интерес анализ состояния мембранного противотранспорта при различной локализации язвенной болезни. Нами было показано, что уровень NLC **оказался ниже у больных язвенной болезнью желудка**, чем у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (табл. 2). При этом при язвенной болезни желудка скорость NLC в группе с наследственной отягощённостью была выше, чем у лиц без семейного анамнеза заболевания. А у больных с язвой двенадцатиперстной кишки, наоборот, больные с наследственной предрасположенностью имели скорость достоверно ниже, чем больные без наследственной предрасположенности, т.е. имелся разнонаправленный характер изменения скорости NLC в зависимости от наследственной предрасположенности и локализации язвенного дефекта.

Известно, что характер передачи наследственной предрасположенности у больных язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки разный [4]. У родственников первой линии родства больных как при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, так и при язвенной болезни желудка в три раза чаще встречается язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, но не язвенной болезнью желудка.

Известно, что при ускоренном NLC ткани функционируют в условиях кальциевой перегрузки с ограничением пределов адаптации клетки. Ионы Са относят к мощным стимуляторам желудочной секреции [13]. **Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки**, которой свойственно повышение желудочной секреции, чаще встречается у лиц с высокими скоростями NLC. Кроме этого, по данным экспериментальных клинико-морфологических исследований, при этих мембранных нарушениях определяется гипертрофия тел нейронов в ганглиях ВНС, свидетельствующая о высокой нагрузке. В последующем появляются элементы дегенерации, указывающие на истощение функций клеток [5]. Все это не может не отразиться на характере функционирования ВНС в целом.

В эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка существуют две базолатеральные системы

мембранного транспорта ($\text{Na}^+\text{-H}^+$ и $\text{Cl}^+\text{-HCO}_3^+$), которые удаляют избыток H^+ из клеток. Исследования *in vivo* показывают особую роль $\text{Na}^+\text{-H}^+$ – противотранспорта в поддержании клеточной рН [10]. В литературе нет данных о нарушениях этих транспортных систем, но эти механизмы тесно зависят от кровотока слизистой оболочки желудка [12]. Ускорение $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ионотранспорта сочетается с избыточным цитоплазматическим Ca^{2+} в клетке, повышением её рН и усиленной работой $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -обмена, что может приводить к повышенной секреции желудочного сока при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. С другой стороны, при малых скоростях NLC, что наблюдается по нашим данным при язвенной болезни желудка, возможно, изменяется скорость и других мембранных транспортных систем. При этом могут нарушаться процессы защиты клеток от обратной диффузии ионов H^+ , что приводит к ухудшению процессов репарации и снижению защитных свойств слизистой оболочки желудка.

В настоящее время большинство авторов склоняется к мнению, что среди этиологических факторов язвенной болезни важное место занимает наследственность [14]. При этом наследуется не само заболевание, а предрасположенность к нему. А реализация этой предрасположенности происходит под действием определённых факторов, наибольшее значение среди которых придают инфекции *Helicobacter pylori*.

Особый интерес представляло выявление характера вегетативного гомеостаза в различных квартилях скорости NLC. **При рассмотрении распределения исходного вегетативного тонуса по квартилям скорости NLC было показано, что эйтония** реже всего встречалась в III квартиле – у 13 % больных ($p > 0,05$) (рис. 1). При анализе распределения ВР по шкале скорости NLC **оказалось, что существовала достоверная зависимость характера ВР от скорости NLC** (рис. 2). В III квартиле (6,67 %) **реже, чем во II (43,75 %) и IV (48,28 %) встречался нормальный симпатикотонический вариант вегетативного реагирования** ($p < 0,05$), асимпатикотонический вариант (6,67 %) и чаще – гиперсимпатикотоническое вегетативное реагирование (86,67 %) ($p < 0,05$).

Как следует из приведённых данных, в III квартиле скорости NLC **реже всего встречался**

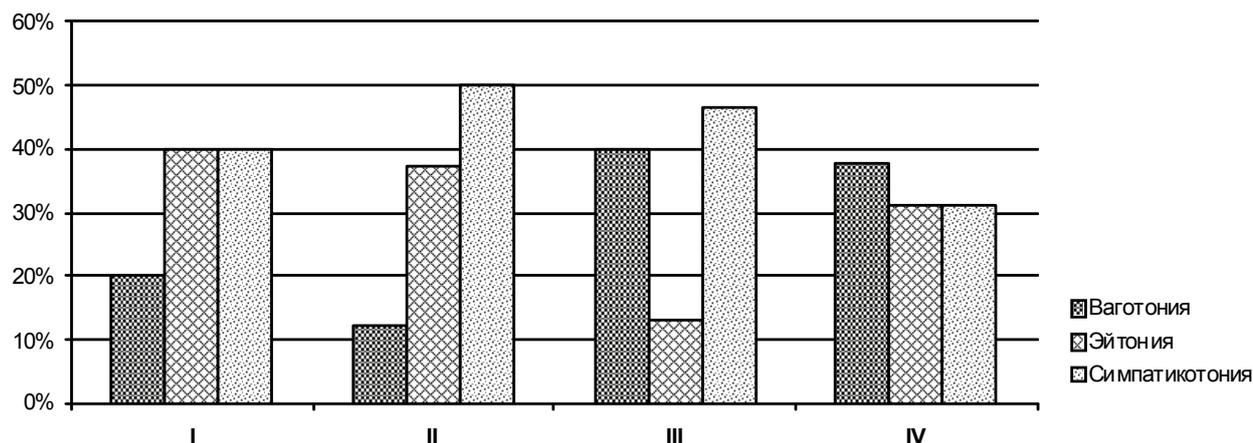


Рис. 1. ИВТ в квартилях скорости NLC.

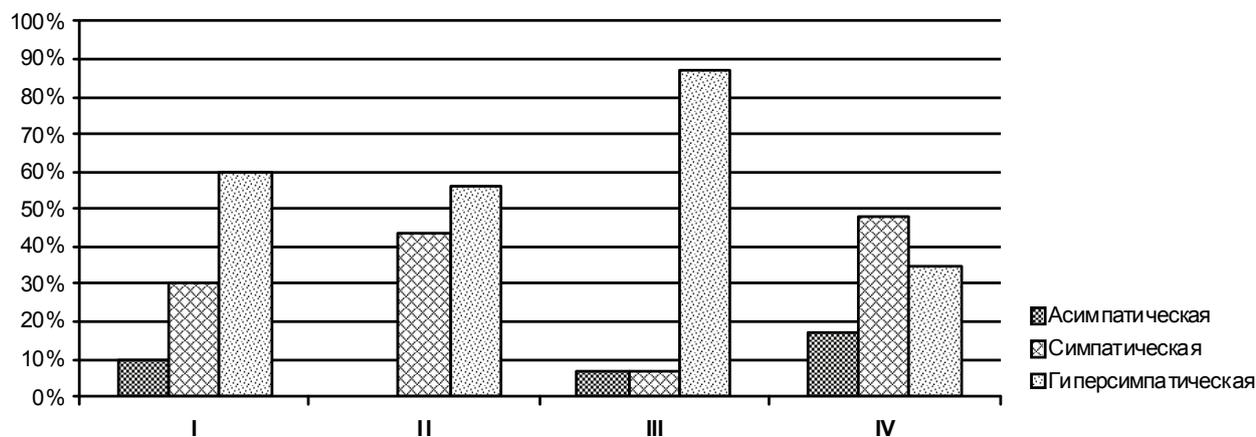


Рис. 2. Вегетативное реагирование в квартилях скорости NLC.

нормальный исходный вегетативный тонус, чаще всего – гиперсимпатикотоническое вегетативное реагирование.

Известно, что преобладание гиперсимпатикотонического вегетативного реагирования рассматривается как показатель высокого риска срыва адаптационных симпатоадреналовых механизмов, ответственных за трофическое обеспечение оптимального режима в слизистой оболочке желудка и адаптационно-компенсаторных реакций организма, недостаточность которых может способствовать тяжёлому течению язвенной болезни, риску возникновения осложнений.

Установлено, что при высоком уровне ионотранспорта изменяются внутриклеточные показатели – снижение содержания магния и возрастание pH, повышение Ca^{+} , что приводит к изменению функционирования нервной системы, повышению выброса нейрпептидов. Это также определяет состояние тонического напряжения вегетативной нервной системы.

Данные, полученные нами в ходе исследования, демонстрируют, что в III квартиле скорости NLC чаще всего наблюдалось тяжёлое течение язвенной болезни с наследственной предрасположенностью и наиболее неблагоприятные изменения тонуса вегетативной нервной системы. Таким образом, мы

можем говорить о III квартиле как о самом опасном по частоте встречаемости неблагоприятных клинико-фенотипических форм язвенной болезни.

Распределение вегетативного обеспечения деятельности по квартилям скорости NLC выявило, что нормальное вегетативное обеспечение деятельности также встречается реже всего в III квартиле – 20 %.

Исследования Н.А. Яицкого (2002) показали, что наследуется не только риск заболеть пептической язвой, но и предрасположенность к развитию определенного варианта клинического течения [6]. Вегетативный гомеостаз является одним из факторов определяющих возникновение и характер течения язвенной болезни. Результаты последних исследований показывают [8, 11], что изменения вегетативного тонуса сохраняются как до эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*, так и после неё.

При изучении частоты инфекции *Helicobacter pylori* она была обнаружена у подавляющего большинства наших больных: при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки – в 93,8 %, среди больных язвенной болезнью желудка – в 84,2 % случаев. Ежегодно язвенная болезнь возникает впервые примерно у 1 % взрослых, имеющих инфекцию *Helicobacter pylori* [4, 13]. Несмотря на то, что сегодня существует стройная и не вызывающая

сомнений гипотеза о вирулентности *Helicobacter pylori* при язвенной болезни, на вопрос, почему же у такого незначительного процента инфицированных людей возникает это заболевание, однозначного ответа нет.

Резюмируя проведённое исследование, можно сказать, что полученные нами данные говорят о том, что при язвенной болезни имеются изменения структурно-функционального состояния клеточных мембран и нарушения вегетативного гомеостаза вне зависимости от инфекции *Helicobacter pylori*. Мы связываем этот феномен с фенотипическими особенностями организма-«хозяина» инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьёва О.В. и др. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — 749 с.
2. Ослопов В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: дис. ... докт. мед. наук. — Казань, 1995. — 48 с.
3. Соколова Г.Н., Потапова В.Б. Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка. — М.: Анархис, 2009. — 320 с.
4. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь: очерки клинической гастроэнтерологии. — Пермь: Пермская государственная медицинская академия, 2000. — 256 с.
5. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. — М., 1992. — 368 с.
6. Яицкий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: МЕД-пресс-информ, 2002. — 376 с.
7. Canessa M.L., Adragna N.C., Solomon H.S. et al. Increased sodium-lithium transport in red cells of patients with essential hypertension // N. Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 302. — P. 772–776.
8. Chang F.-Y., Chen C.-Y., Lu C.-L. et al. Response of blood endothelin-1 and nitric oxide activity in duodenal ulcer patients undergoing *Helicobacter pylori* eradication // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11 (7). — P. 1048–1051.
9. Cirillo M., Laurenzi M., Panarelli W. et al. Prospective analysis of traits related to 6-year change in sodium-lithium countertransport // Hypertension. — 1999. — Vol. 33. — P. 887–893.
10. Kaneko K., Guth P.H., Kaunitz J.D. Na^+/H^+ -exchange regulates intracellular pH of rat gastric surface cells *in vivo* // Pflugers Arch. — 1992. — P. 421–322.
11. Katoh K., Nomura M., Nakaya Y. et al. Autonomic nervous activity before and after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic duodenal ulcer // Aliment Pharmacol. Ther. — 2002. — N 4, Vol. 2. — P. 180–186.
12. Machen T.E., Paradiso A.M. Regulation of intracellular pH in the stomach // Ann. Rev. Physiol. — 1987. — Vol. 49. — N 19. — P. 33.
13. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. — Elsevier Science, 2002. — 2386 p.
14. Snaith A., El-Omar E.M. *Helicobacter pylori*: host genetics and disease outcomes // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 2 (4). — P. 577–585.
15. Weder A.B., Delgado M.C., Zhu X. et al. Erythrocyte sodium-lithium countertransport and blood pressure: a genome-wide linkage study // Hypertension. — 2003. — Vol. 41 (3). — P. 842–846.

Сведения об авторах

Абдулганиева Диана Ильдаровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии Казанского государственного медицинского университета (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; тел.: 8 (843) 236-06-52; e-mail: Diana_s@mail.ru).

Ослопов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики Казанского государственного медицинского университета.

Салихов Ильдар Газимджанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Казанского государственного медицинского университета.