

УДК 616.361-02:616.366-089.87-08:534.456

# Состояние фагоцитарной активности моноцитов и пол у больных с постхолецистэктомическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией

Л.М. Пасиешвили, О.Н. Софронова

*Харьковский государственный медицинский университет, Харьков*

**Ключевые слова:** постхолецистэктомический синдром, гипертоническая болезнь, патогенез, фагоцитарная активность моноцитов, ПОЛ.

Согласно данным мировой статистики, заболевания органов сердечно-сосудистой и пищеварительной систем «возглавляют» бренды по распространенности и обращаемости в медицинские учреждения во всех экономически развитых странах мира. В тоже время не отмечается тенденции к их снижению, а уровень их распространенности возрастает, причем увеличивается число лиц с осложненными формами заболеваний и с сочетанную патологию [6,8].

Распространенность заболеваний органов пищеварительного тракта в Украине в 2003 г составила 22198,3 на 100 тыс. населения; а повышенные цифры арте-

риального давления регистрируются у каждого пятого жителя нашей страны. Темп прироста болезней билиарного тракта лишь с 2001 по 2003 г.г. в Украине составил 42,2%, а распространенность желчно-каменной болезни (ЖКБ) - 550,9 на 100 тыс. населения, причем отмечен ее прирост с 1997 г. по различным областям в пределах 67,1% - 119,2% [6]. Возникновение и распространенность ЖКБ связывают с воздействием многих факторов, среди которых выделяют: низкий уровень социально-экономического состояния общества, неудовлетворительные экологические условия, злоупотребление лекарственными препаратами, ожирение, отяго-

щенную наследственность, химию производства и т.д. Кроме того, в настоящее время возникло понимание того, что проблема сочетанной патологии также играет роль в формировании нозологии.

В патогенезе ЖКБ, которую рассматривают как конечную стадию дискинетических и воспалительных (холецистит) изменений в билиарной системе, выделяют биохимические и иммунологические маркеры заболевания, последовательность изменений в которых и обуславливает формирование патологического процесса в желчном пузыре (ЖП) и желчных ходах (ЖХ) [4,13]. На этапе формирования заболевания и

Табл. 1

Показатели макрофагальной фагоцитирующей системы у обследованных больных

| Показатели ФАМ | Группы обследованных |                |                   |
|----------------|----------------------|----------------|-------------------|
|                | здоровые             | Больные с ПХЭС | Больные с ПХЭС+ГБ |
| ФИ, %          | 26,1±1,8             | 13,6±0,9**     | 12,9±1,1**        |
| ФЧ             | 3,9±0,2              | 2,7±0,3*       | 2,3±0,2**         |

Примечание: \* - при  $P < 0,001$ ; \*\* - при  $P < 0,01$  при сравнении со здоровыми лицами.

особенно его прогрессирования ведущая роль отводится нарушению липидного обмена и иммунным реакциям, существенных изменений в которых практически не наблюдается даже после хирургического лечения. Доказано, что иммунная система является комплексом взаимозависимых параметров с внутренними регуляторными принципами. Данные взаимоотношения являются важным признаком функциональной активности системы в целом, т.к. они принимают участие в формировании антигенного гомеостаза внутренней среды [4,8].

Проведенная холецистэктомия не всегда приводит к выздоровлению больного; довольно часто отмечается формирование так называемого «постхолецистэктомического синдрома» (ПХЭС), который, при всей разнообразии клинической симптоматики, в большинстве случаев связан с функциональными нарушениями работы сфинктера Одди [13].

Рассматривая возможные пути формирования сочетанной патологии, можно констатировать ряд патогенетических звеньев, которые перекликаются у таких больных. Так, в последние годы обсуждается вопрос о нарушениях окислительного метаболизма в тканях при многих заболеваниях пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы, а также при их сочетании. Необходимо отметить тесную взаимосвязь ЖКБ и артериальной гипертензии при метаболическом синдроме, когда развитие гиперлипидемии, ожирения и тканевой инсулиновой резистентности являет-

ся предиктором к возникновению сочетанной патологии [13].

В этой связи наше внимание было обусловлено возможностью изучения патогенетической роли макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС) в развитии ПХЭС у больных с артериальной гипертензией.

МФС филогенетически наиболее старая система иммунитета. Моноциты в периферической крови играют роль предшественников макрофагов, которые, в свою очередь, определяют первую линию защиты неспецифического звена иммунитета и являются продуцентами медиаторов иммунных реакций, в частности интерлейкинов, что обеспечивает специфический иммунный ответ [11].

## Цель исследования

Все вышеизложенное послужило основанием к проведению настоящего исследования, целью которого было изучение показателей и роли МФС у больных с ПХЭС в сочетании с ГБ.

## Материал и методы исследования

В настоящее исследование было включено 32 больных с ПХЭС в стадии обострения, который протекал в сочетании с гипертонической болезнью. Среди обследованных преобладали женщины (29) в возрасте от 27 до 59 лет. Проведению холецистэктомии во всех случаях предшествовала желчнокаменная болезнь с длительностью анамнеза от 3 до 27 лет. Наблюдение за больными

было проведено в сроке от 6 месяцев до 16 лет после оперативного лечения. С учетом стадии ГБ все больные были распределены следующим образом: I ст. была выявлена в 11 случаях; II ст. – у 21 больного. При этом, при ГБ I ст. артериальное давление (АД) в среднем по группе на момент поступления в стационар составило: систолическое (САД) - 142,6±8,1 мм.рт.ст., диастолическое (ДАД) - 96,9±4,8 мм.рт.ст. II-я стадия ГБ характеризовалась повышением САД до 176,4±7,3 мм.рт.ст, а ДАД до - 106,1±6,9 мм.рт.ст.

Для оценки влияния ГБ на течение ПХЭС выделена группа больных (23 пациента) без сопутствующей патологии, т.е. только с ПХЭС, которые были идентичны основной группе по основным параметрам.

Стадию обострения заболевания, кроме появления и/или усиления клинической симптоматики, подтверждали изучением содержания С-РБ - универсального медиатора воспаления (иммуноферментный метод с использованием набора ООО «Протеиновый контур, Санкт-Петербург»). Также определяли показатели белкового спектра крови, содержание аминотрансфераз сыворотки крови, щелочной фосфатазы, билирубина и его фракций. Кроме того, всем больным было проведено динамическое ЭКГ-исследование, осмотр сосудов глазного дна, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и также УЗИ печени и билиарной системы с целью исключения заболеваний печени и наличия конкрементов в желчных ходах.

Фагоцитарную активность макрофагов (ФАМ) исследовали чашечным методом [11]. При этом оценивали фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ).

Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КТ) в сы-

Содержание продуктов ПОЛ и активность АОС у больных с ПХЭС

| Показатели                                     | Группы обследованных |                |                   |
|--|----------------------|----------------|-------------------|
|  | Здоровые             | Больные с ПХЭС | Больные с ПХЭС+ГБ |
| МДА, без инициации, мкмоль/л                   | 7,00±0,2             | 9,8±0,6**      | 11,2±0,5*         |
| МДА с инициацией НАДФН <sub>2</sub> , мкмоль/л | 8,24±0,22            | 12,9±0,7*      | 14,1±0,6*         |
| ДК, мкмоль/л                                   | 9,2±0,7              | 23,9±2,1**     | 31,3±2,3**        |
| СОД, ед.активности за 1 мин 1 г Нв             | 2,21±0,14            | 1,84±0,07*     | 1,63±0,05**       |
| КТ, мг/Нв                                      | 321,6±23,3           | 234,9±17,3*    | 208,7±16,4**      |

Примечание: \* - при  $P < 0,001$ ; \*\* - при  $P < 0,01$  при сравнении со здоровыми лицами.

воротке крови методом С Чевари и соавт. [12].

Состояние ПОЛ оценивали по величинам содержания в сыворотке крови диеновых конъюгатов (ДК) малонового диальдегида (МДА) [1,5].

Для получения нормативных показателей исследуемых биохимических и иммунологических параметров обследовали 20 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола.

Обработка полученных результатов проводилась с использованием статистических методов: описательная статистика, дисперсионный анализ, метод множественного сравнения по критериям Ньюмена-Кейсла, определение регрессии и корреляции, факторный анализ.

## Результаты исследований и их обсуждение

В процессе обследования установлено, что течение патологического процесса в стадию обострения заболевания проявлялось различной клинической симптоматикой. С наибольшей частотой больные предъявляли жалобы на боли (14) или чувство тяжести (17) в правом подреберье, чаще связанные с приемом пищи (24), нарушением диеты (16) или физической нагрузкой (11). Кроме того, 13 обследованных указывали на возникающее чувство тяжести в подреберье при повышении АД, что подтверждалось его исчезновением при его нормализации. У 18 больных при обследовании определяли умеренное (1-2 см)

увеличение печени. Это расценивали как развитие реактивного гепатита, что подтверждалось динамическим наблюдением и данными биохимических исследований. Диспепсический синдром различной степени выраженности был присущ практически всем больным. Больные предъявляли жалобы на тошноту (12), периодическую рвоту (7), вздутие живота (23), нарушение стула (19). У 21 больного регистрировалось увеличение размеров сердца за счет расширения его левых границ, приглушение тонов (19), экстрасистолическая аритмия (13). Полученные физикальные данные были подтверждены результатами дополнительных исследований.

Уровень С-РБ был повышен у всех обследованных и в среднем по группе его показатель составил  $4,51 \pm 0,03$  мг/л при норме  $1,42 \pm 0,04$  мг/л. Такое повышение неспецифического медиатора воспаления, по-видимому, связано с активацией иммунной системы при обострении хронически текущих заболеваний. И хотя ни в одном из проведенных исследований не было установлено связи обострения ПХЭС с инфекционным агентом, отмеченное повышение С-РБ указывало на активность процесса. В таком случае, по нашему мнению, данное обстоятельство обусловлено или развитием асептического воспаления в желчных протоках и/или системным поражением сосудистого русла в результате обострения ГБ.

При анализе показателей ФАМ было установлено снижение их активности относительно нормы, что свидетельствовало о по-

давлении макрофагальной фагоцитирующей системы. Наличие сочетанной патологии не оказывало существенного влияния на данный показатель, хотя и была отмечена тенденция к его изменению. Так, у больных с сочетанной патологией ФИ в среднем составил  $12,9 \pm 1,1\%$ , что было в 2 раз ниже нормы; ФЧ понижалось до  $2,3 \pm 0,2$ , т.е. было ниже нормы в 1,7 раз (табл. 1). У больных с изолированным течением ПХЭС также отмечено достоверное их снижение, что в обоих случаях рассматривалось нами как несостоятельность первого звена неспецифического иммунитета.

Таким образом, в момент обострения ПХЭС отмечаются достоверные нарушения в системе ФАМ, что свидетельствует о нарушениях в макрофагально-фагоцитирующей системе, что, в свою очередь, может обусловить затяжной характер периода реконвалесценции.

Одновременно отмечено, что в стадию обострения патологического процесса в билиарной системе наблюдалась интенсификация процессов ПОЛ, что проявлялось избыточным накоплением в крови природных метаболитов. Увеличение активности пероксидации липидов подтверждалось увеличением в крови содержания как промежуточных показателей ПОЛ (ДК) – в среднем в 2,6 раз при изолированном течении и в 3,4 раза – при сочетанной патологии (при норме  $9,2 \pm 0,7$  мкмоль/л,  $P < 0,001$ ), так и конечного метаболита – МДА, ( $P < 0,001$ ). Интенсификация ПОЛ протекала на фоне снижения активности фер-

ментативного звена системы АОЗ, что проявлялось снижением активности СОД и каталазы (табл.2). Причем необходимо отметить, что полученные изменения были более выражены при одновременном течении ПХЭС и ГБ, что рассматривалось нами как неблагоприятный тандем двух нозологий.

Интенсификация ПОЛ является наиболее вероятной причиной повышения проницаемости клеточных мембран и их органелл, в частности, деструктивных изменений в митохондриях, что сопровождается нарушениями окислительно-восстановительных реакций в дыхательном звене [2,6,14]. Снижение потенциала аэробной донорско-акцепторной системы митохондрий является фактором, который потенцирует развитие гипоксии клеток и приводит к повреждению самих митохондрий. Нарушение мембраны лизосом сопровождается выходом гидролитических ферментов в цитозоль, что ведет к деструкции клеток [3,15,16]. Наличие сочетанной патологии усиливает процессы свободнорадикального окисления, следовательно, потенцирует гипоксический компонент патогенеза, тем самым, создавая порочный круг в метаболическом гомеостазе.

## Выводы

Формирование активной стадии у больных с ПХЭС в сочетании с гипертонической болезнью происходит на фоне снижения фагоцитарной активности макрофагов, что свидетельствует о подавлении макрофагальной фаготирующей системы.

У пациентов с ПХЭС наблюдаются выраженные изменения в системе АОЗ-ПОЛ, которые усиливаются при сочетании с гипертонической болезнью. Таким образом, наличие двух конкурентных заболеваний усугубляет клинические проявления заболевания, что нашло свое отражение в

иммунологических и биохимических параметрах. Следовательно, ПХЭС и ГБ следует рассматривать как многофакторные, гетерогенные и многоуровневые заболевания, которые закономерно сочетаются между собой в силу патогенетической общности отдельных механизмов (в частности, изменений в системе АОЗ-ПОЛ), специфику которых следует учитывать при формировании терапии.

## Литература

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов с тиобарбитуровой кислотой // *Лаборат. дело.* - 1988. - № 11. - С. 41-43.
2. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии // *Под ред. Ю.А. Зозули.* - Киев, 1997. - В. 24 - 257 с.
3. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // *Биоантиоксидант: Тез. докл. науч. конф.* - Черноголовка, 1986. - Т. 1. - С. 40.
4. Заболевания внепеченочной билиарной системы: дисфункция желчного пузыря и состояние после холецистэктомии // *Международний бюлетень: гастроентерологія.* - 2001. - 36. - 5 с.
5. Косухин А.Б., Ахметова Б.С. Экстракция липидов смесью гептоизопропанола для определения диеновых конъюгатов // *Лаборат. дело.* - 1987. - № 3. - С. 335-337.
6. Мецишен І.Ф., Польовий В.П. Механізм окислювальної модифікації білків // *Буковинський мед. вісник.* - 1999. - № 1. - С. 196-205.
7. Петречук Л.М., Скурта І.Ю. Дослідження епідеміології хвороб органів травлення та деякі питання диспансеризації у міській поліклініці // *Матеріали III Українського конгресу гастроентерологів України, Дніпропетровськ, 2005.* - С. 17-22.
8. Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. - Москва, "ВЕДИ", 2003. - 128 с.
9. Салухов И.Г., Азишева К.Н. Перекисное окисление липидов и его значение в патологии внутренних органов: обзор // *Казанский мед. журн.* - 1996. - № 3. - С. 200-203
10. Філіпов Ю.О., Скурта І.Ю. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба України: здобутки, проблеми та шляхи вирішення // *Матеріали III Українського конгресу гастроентерологів України, Дніпропетровськ, 2005.* - С. 9-17.
11. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Н.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных // *Лаб. дело.* - 1989. - № 6. - С. 116-118.
12. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах в клетке и методы определения ее в биологических материалах // *Лаб. дело.* - 1985. - № 11. - С. 678-681.
13. Черненко В. Постхолецистектомический синдром: современное состояние проблемы // *Ліки України.* - 2004. - № 4. - С. 19-22.
14. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. The superoxide radical is an agent of oxidant toxicity: superoxide dismutase provide an important defence // *Science.* - 1988. - Vol. 201, № 4359. - P. - 880.
15. Peroxidase-catalyzed formation of quercetin quinone methide-glutathione adducts / N.M. Awad, M.G. Boesma, J. Vervoort, I.M. rietjens // *Arch. Biochem. Biophys.* - 2000. - Vol. 378, № 2. - P. 224-233.
16. Zzielinska M., Kostrzewa A., Ignatowicz E. Antioxidative activity of flavonoids instimulated human neutrophils // *Folia Histochem Cytobiol.* - 2000. - Vol. 38, № 1. - P. 25-30.

**Стан фагоцитарної активності моноцитів та ПОЛ у хворих з постхолецистектомічним синдромом в сполучанні з артеріальною гіпертензією**

Л.М. Пасієшвілі, О.М.Софронова

Показано, що у хворих на ПХЕС спостерігалось пригнічення макрофагальної фагоцитуючої системи та зміни в перекисному окисленні ліпідів й системі антирадикального захисту. Отримані зміни посилювалися при сполучанні ПХЕС та гіпертонічної хвороби, що вказувало на патогенетичну єдність окремих механізмів. Дані результати необхідно враховувати при формуванні схем терапії

***Phagocytic activity of monocytes and state of parameters of lipid peroxidation at the patients with postcholecystectomy syndrome in a combination with high arterial blood pressure***

L.M. Pasiyeshvili, O.M. Sofronova

The depression of macrophagal phagocitating system and changes in lipid peroxidation and antioxidant systems at the patients with postcholecystectomy syndrome in a combination with high arterial blood pressure is observed. The given infringements amplify at a combination postcholecystectomy syndrome with high arterial blood pressure. The received data testifies about pathogenesis unity of separate mechanisms of these diseases The given results should be taken into account at formation of the scheme of therapy.