

*На правах рукописи*

**ЧЕРНЯЕВ Анатолий Анатольевич**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ  
МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Специальность 14.01.05. - «Кардиология»

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**ДЕМИДОВ Алексей Александрович**

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор  
**НАКОНЕЧНИКОВ Сергей Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

- **НЕБИЕРИДЗЕ Давид Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений

- **ПОДЗОЛКОВ Валерий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России**

Защита состоится «8» июня 2017 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.073.05 при ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «РКНПК» Минздрава России <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Сергиенко  
Игорь Владимирович

## **Актуальность темы исследования и степень её разработанности**

Актуальность исследования. Метаболический синдром (МС) является широко распространенной патологией, им поражено до 25% взрослого населения, а в возрасте после 60 лет – до 45% (Чазова И.Е., 2009, Калашникова М.Ф., 2013). Согласно исследованиям, проведенным Американской Ассоциацией Диабета, в последние годы отмечается устойчивый рост метаболического синдрома среди подростков и молодежи.

В настоящее время сформировалось четкое мнение о связи развития метаболического синдрома с функциональным состоянием органов пищеварительного тракта: органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию метаболического синдрома и сами становятся органами мишенями (Лазебник Л.Б., 2009; Скибицкий В.В., 2015). Так, патология билиарного тракта у больных с метаболическим синдромом составляет 41,9 %, патология печени – 64 %. Печень является одним из главных органов мишеней при метаболическом синдроме. Эти пациенты имеют максимальный риск развития жировой болезни печени и, как следствие, стеатогепатита. Он выявляется в 37,5 % случаев у больных с метаболическим синдромом (Буеверов А.О., 2009).

Предполагается, с одной стороны, основополагающая роль жировой болезни печени и поджелудочной железы в развитии метаболических нарушений с формированием синдрома инсулинорезистентности, с другой стороны, указывается, что гиперинсулинемия, гипергликемия, дислипидемия и микроциркуляторные нарушения отягощают гастроэнтерологические страдания (Лазебник Л.Б., 2009, Небиеридзе Д.В., 2014).

Печень является единственным органом, где осуществляется синтез желчных кислот. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот является одним из механизмов холестеринавого гомеостаза. При гиперхолестеринемии повышается секреция свободного холестерина (ХС) в желчь, что может приводить к отложению его компонентов в стенке желчного пузыря, и при ряде других причин – к развитию холестероза желчного пузыря (ХЖП) (Драпкина О.М., 2010).

Многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения МС требуют дальнейшего теоретического изучения и анализа (Мамедов М.Н., 2011, Подзолков В.И., 2013). Актуальным является совершенствование диагностики и разработка эффективных методов терапии такого важного с практической точки зрения и универсального синдрома, как синдром эндогенной интоксикации (СЭИ), который встречается на этапах прогрессирования всех без исключения заболеваний печени независимо от их этиологии (Аляви А.Л., 2011).

В клинической практике СЭИ обычно рассматривают как клинический симптомокомплекс, возникающий при острой или хронической недостаточности функции системы естественной детоксикации организма, характеризующийся накоплением в тканях и биологических жидкостях эндогенных токсических субстанций (ЭТС) – избытка продуктов нормального или патологического обмена веществ или клеточного реагирования. Учитывая, что ведущей функцией печени является детоксикационная, естественно предположить, что развитие патологии органа приводит к накоплению в организме ЭТС, способствующему запуску механизмов эндотоксиновой агрессии (Аляви А.Л., 2011; Заривчацкий М.Ф., 2013).

Исследований показателей макрофагально-фагоцитарной системы для оценки особенностей иммунного ответа при эндогенной интоксикации у больных метаболическим синдромом нами в литературе не обнаружено. Этот важный аспект проблемы следует отнести к числу нерешенных.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о важном значении СЭИ при МС, хотя единого мнения по этому вопросу еще до конца не сформировалось, а клиническая значимость установленных фактов не вполне ясна и подлежит дальнейшему комплексному изучению, что делает данную работу актуальной.

### **Цель исследования**

Усовершенствование диагностики эндогенной интоксикации, разработка алгоритма оценки тяжести ее течения у больных метаболическим синдромом.

### **Задачи исследования**

1. Оценить клинико-функциональное состояние печени и желчевыводящих путей у больных метаболическим синдромом.
2. Установить уровень эндогенной интоксикации у больных метаболическим синдромом путем оценки уровня свободных жирных кислот, окислительного стресса, антиоксидантной способности сыворотки крови.
3. Изучить цитохимическую активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) в иммунокомпетентных клетках крови больных метаболическим синдромом.
4. Провести поиск соотношений между клинико-функциональным состоянием печени и желчевыводящих путей, изменением уровня свободных жирных кислот, антиоксидантной способностью сыворотки крови, уровнем окислительного стресса, цитохимической активностью ферментов иммунокомпетентных клеток крови и выраженностью эндогенной интоксикации у больных метаболическим синдромом.
5. Разработать алгоритм оценки тяжести эндогенной интоксикации у больных метаболическим синдромом.

### **Научная новизна**

Для оценки эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме проведено комплексное изучение клинико-функционального состояния печени и желчевыводящих путей, маркеров интоксикации (уровень продуктов ПОЛ, общей антиоксидантной способности, свободных жирных кислот) и цитохимических показателей иммунокомпетентных клеток крови.

Разработаны подходы к оптимизации диагностики эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме.

Разработан алгоритм оценки тяжести эндогенной интоксикации у больных метаболическим синдромом.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработанный алгоритм оценки тяжести эндогенной интоксикации у больных метаболическим синдромом по показа-

телям клинико-функционального состояния печени и желчевыводящих путей, уровня продуктов ПОЛ, общей антиоксидантной способности, цитохимической характеристики иммунокомпетентных клеток крови позволяет объективно оценивать наличие и степень выраженности эндогенной интоксикации.

На основании полученных результатов внедрение в практику предложенной схемы оптимизации диагностики эндогенной интоксикации позволит заблаговременно предупреждать нарастание эндогенной интоксикации, усугубляющей течение метаболического синдрома.

### **Методология и методы исследования**

Научная методология исследования основывается на системном подходе и комплексном рассмотрении проблемы усовершенствования диагностики и оценки тяжести течения эндогенной интоксикации у больных МС. Методологической базой послужили труды отечественных и зарубежных авторов по теоретическим и практическим вопросам МС, его распространенности, особенностям патогенетических механизмов.

Диссертационная работа представляет собой научное исследование, решающее задачи оптимизации диагностики и оценки тяжести эндогенной интоксикации у больных МС.

Программа сбора материала включала в себя опрос пациентов, подписанное информированное согласие, анализ и изучение медицинских амбулаторных и стационарных карт больного, результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, анализ и интерпретацию полученных результатов с целью выявления имеющихся закономерностей.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У больных МС выявляется высокий уровень эндогенной интоксикации, о чем свидетельствуют: повышенный уровень свободных жирных кислот, высокий уровень ПОЛ и низкая общая антиоксидантная способность сыворотки крови.
2. Установлено изменение цитохимической активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) в нейтрофилах и мо-

ноцитах крови больных с метаболическим синдромом: отмечено повышение метаболической активности в обоих типах иммунокомпетентных клеток. При наличии сопутствующей патологии ЖКТ эти показатели выше.

3. Установлено, что у больных, имеющих сопутствующие заболевания ЖКТ цитохимическая активность нейтрофилов и моноцитов крови, а также уровень эндогенной интоксикации значительно выше, чем у больных, не имеющих данной сопутствующей патологии. У больных без сопутствующих заболеваний ЖКТ реагирующих клеток меньше, но степень их реакции выше (степень «б»). У больных МС с сопутствующими заболеваниями ЖКТ реагирующих клеток больше, но степень их реакции ниже (степень «а»).
4. Высокий уровень свободных жирных кислот, уровень ПОЛ и низкая антиоксидантная способность сыворотки крови, а также повышение цитохимической активности фагоцитов крови соответствует более высокой степени эндогенной интоксикации. Уровень эндогенной интоксикации повышается при наличии хронических заболеваний ЖКТ.

### **Практическое использование полученных результатов**

Имеются акты внедрения в амбулаторно-поликлинической службе, терапевтическом и кардиологическом отделениях Частного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть» (ЧУЗ «МСЧ») г. Астрахани и на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Публикации и апробация работы**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 в журналах, рекомендуемых по перечню ВАК РФ, в которых отражены все основные положения диссертации.

Основные положения и выводы диссертации изложены и обсуждены на: IX Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония: вчера, сегодня, завтра». – г. Иваново, 2013 г.; Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения». - г. Ташкент, 2013 г.; VIII Национальном конгрессе терапевтов. – г.

Москва, 2013 г.; VII Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире». – г. Санкт-Петербург, 2014 г.; XI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия: от теории к практике». – г. Кемерово, 2015 г.; X Межрегиональной научно-практической конференции «Кардиология и кардиохирургия: инновационные решения - 2016». – г. Астрахань, 2016 г.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 3-х глав собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 223 источника, из которых 141 отечественных и 82 иностранных. Работа изложена на 148 страницах печатного текста, иллюстрирована 32 таблицами, 20 рисунками, 2 схемами и 4 клиническими наблюдениями.

### **Связь с планом научных исследований**

Диссертационное исследование выполнено на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России в соответствии с планом научных исследований университета. Номер государственной регистрации 01201256192 от 06.04.2012 г. – ЦМТИС г. Москва.

### **Содержание работы**

#### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на базе ЧУЗ «Медико-санитарная часть» г. Астрахани в условиях клинико-диагностической поликлиники, кардиологического и терапевтического отделений стационара за период с 2011 по 2013 гг.

Критерии включения в исследование: МС на момент исследования, возраст от 30-ти до 60-ти лет.

Критерии исключения: возраст старше 60-ти и моложе 30-ти лет, хронические заболевания в стадии обострения, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания, заболевания системы крови, острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 месяца, злокачественные новообразования.



ственные новообразования, беременность, декомпенсация СД 2 типа, сахарный диабет 1 типа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидов, давность хирургического вмешательства менее 6 месяцев.

Диагностика МС была основана на критериях, предложенных экспертами ВНОК (2009г.).

Исследование проводилось в несколько этапов.

На первом этапе на условиях добровольного информированного согласия в исследование включены 264 пациента с абдоминальным ожирением.

На втором этапе было отобрано 158 человек с МС. Контрольная группа состояла из 30 человек без признаков МС, которые проходили обследование в поликлинике ЧУЗ «МСЧ» в 2011-2013 гг.

На третьем этапе, учитывая, что по многочисленным данным литературы, заболевания ЖКТ имеют непосредственное отношение к формированию эндогенной интоксикации у больных метаболическим синдромом, мы, проанализировав амбулаторные карты больных, установили: 80 человек с метаболическим синдромом имеют сопутствующие хронические заболевания ЖКТ, а 78 человек не имеют, в связи с чем, по полученным результатам мы разделили обследуемых больных на две группы: больные, имеющие наряду с МС сопутствующие хронические заболевания ЖКТ – 80 человек (1-ая группа) и больные МС, не имеющие сопутствующих хронических заболеваний ЖКТ – 78 человек (2-ая группа).

На четвертом этапе больные 1-ой и 2-ой групп были обследованы на состояние системы ПОЛ и ОАС сыворотки крови, уровня свободных жирных кислот, цитохимической активности ферментов иммунокомпетентных клеток крови.

Все больные были разделены на подгруппы: по возрасту - от 30 до 39 лет, от 40 до 49 лет и от 50 до 60 лет; по гендерным различиям. Больные получали медикаментозную терапию по основной нозологии согласно стандартам оказания стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи МЗ РФ.

Контрольную группу составили 30 здоровых лиц,

проходивших обследование в поликлинике ЧУЗ «МСЧ» – 26 мужчин и 4 женщины.

Критерии включения: возраст от 30-ти до 60-ти лет.

Критерии исключения: наличие МС.

На каждого больного заполнялась анкета, в которую вошли: пол, возраст, клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований, лечение. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено региональным независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО «АГМА» Минздрава России протокол №1 от 27 января 2012 года.

Исследование ОАС производили с помощью набора ImAnOx (TAS/TAC) Kit фирмы Immundiagnostic (Германия) методом ИФА. Уровень перекисей определяли методом ИФА с помощью набора PerOx фирмы Immundiagnostik (Германия). Определение содержания СЖК осуществлялось с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Германия).

При проведении цитохимических исследований выделение моноцитов и нейтрофилов проводили по методике И.С. Фрейдлин и соавт. (1977). Определение дегидрогеназной активности проводили по методу Р.П. Нарциссова, но с применением нитросинего тетразолия 4-Nitroblautetrazoliumchlorid (Nitro BT) фирмы «Serva» (Германия).

Статистический анализ в исследованных группах проведен с использованием пакета программ Statistika 12,0 (Statsoft). Исследовали нормальности распределения признаков в группах по методу Шапиро-Уилка. Распределение показателей отличалось от нормального, поэтому данные представлены в виде  $Me$  ( $[LQ; UQ]$ ), где  $Me$  (медиана) – центральное значение признака в выборке,  $LQ$  – нижний квартиль;  $UQ$  – верхний квартиль. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Наличие корреляционной связи между двумя количественными признаками определялось по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. При использовании коэффициента корреляции применялись следующие критерии:  $|rs| < 0,20$  — очень слабая корреляция;  $0,2 < |rs| < 0,5$  слабая корреляция;  $0,5 < |rs| < 0,7$  средняя

(умеренная) корреляция;  $0,7 < |r| < 0,9$  — сильная корреляция;  $0,9 < |r| < 1,0$  — очень сильная корреляция.

Различия и связи между показателями считались статистически значимыми, если уровень значимости  $p$  для соответствующего статистического критерия не превышал 0,05.

### Результаты исследований и их обсуждение

В результате исследования нами выявлено, что у больных преобладал возраст от 50-ти до 60-ти лет (65,2%). Анализ антропометрических данных больных показал, что ИМТ в обеих исследуемых группах был значительно выше такового у контрольной группы, причем, во 2-ой группе ИМТ был выше (35,3 [32,3; 36,1]) такового у больных 1-ой группы (33,9 [30,7; 36,9]).

Анализ жалоб показал, что у больных 1-ой группы практически весь спектр предъявляемых жалоб встречается чаще, чем у больных 2-ой группы (таб.1):

Таблица 1

Частота встречаемости жалоб больных исследуемых групп (%)

Жалобы	Больные МС	
	1 группа	2 группа
Головная боль	83	77
Головокружение	48	37
Одышка	24	22
Мелькание «мушек»	24	28
Слабость	10	8
Бессонница	10	7
Нарушение сна	45	8
Тошнота	21	7
Регургитация желудочным содержимым	21	5
Тяжесть в правом подреберье	21	8

На тяжесть в правом подреберье жаловались 8% больных 2-ой и 21% - 1-ой групп.

Столь незначительное количество клинических проявлений поражения печени говорит о том, что необходимо детально

обследовать больных МС для выявления эндогенной интоксикации.

При осмотре больных обнаружено, что уровень САД у 1-ой группы достоверно выше, чем у 2-ой (соответственно, 170 [155; 175] мм рт.ст. и 160 [145; 165] мм рт.ст.

Показатели ЧСС у 1-ой группы оказались достоверно выше, чем у 2-ой: 84 [78; 86] и 80 [70; 82] мм рт.ст. соответственно.

При проведении корреляционного анализа обеих групп выявлена сильная положительная корреляционная связь между ЧСС и уровнем САД  $r_s=0,72$  ( $p<0,05$ ).

Проведенный общий анализ крови не выявил различий между больными 1-ой и 2-ой групп.

Биохимический анализ крови, выявил достоверные различия показателей в группах обследуемых больных.

Выявлены отличия показателей холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности. В обеих группах больных МС отмечалось снижение уровня ХС ЛПВП. У больных МС 2-й группы уровень ХС ЛПВП был достоверно ниже нормы (0,98 [0,92; 1,25] ммоль/л.) и ниже такового в 1-ой группе (1,13 [0,98; 1,29] ммоль/л). Уровень ХС ЛПНП был гораздо выше у больных 1-ой группы и составил 4,90 [4,62; 5,29] ммоль/л.

Уровень общего холестерина у больных 1-ой группы был несколько выше, чем во 2-ой группе (6,68 [5,56; 7,39] ммоль/л и 5,89 [5,17; 6,30] ммоль/л, соответственно. Уровень  $\beta$ -липопротеинов был повышен в обеих группах по сравнению с нормой, причем, в 1-ой группе данный показатель был достоверно выше (58 [44; 63] ед.), чем во 2-ой (55 [48; 62] ед).

Если уровень АСТ практически не отличался 38 [32; 40] ед/л и 35 [32; 42] ед/л, то уровень АЛТ был достоверно выше в 1-ой группе больных (53 [46; 60] ед/л, по сравнению со 2-ой группой (46 [43; 48] ед/л).

Установлено, что показатели холестаза во 2-ой группе снижены по сравнению с контрольной группой, а в 1-ой – повышены.

Уровень ГГТП в 1-ой группе составлял 63 [41; 78] ед/л, что достоверно выше, чем во 2-ой, в которой он составил 41 [32;

44] ед/л. Достоверно отличался и уровень ЩФ 94 [78; 99] ед/л в 1-ой группе и 82 [72; 93] во 2-ой.

Проведя корреляционный анализ обеих групп выявлены достаточные по силе корреляционные связи:

- средняя положительная корреляционная связь между уровнем  $\beta$ -липопротеинов и ИМТ  $rs=+0,53$  ( $p<0,05$ ), уровнем ГГТП и гликозилированным гемоглобином:  $rs=+0,56$  ( $p<0,05$ ); уровнем ГГТП и ЩФ  $rs=+0,52$  ( $p<0,05$ ); уровнем ГГТП и АЛТ  $rs=+0,65$  ( $p<0,05$ ); уровнем ГГТП и ЛПНП  $rs=+0,56$  ( $p<0,05$ ); уровнем ГГТП и ОХ  $rs=+0,54$  ( $p<0,05$ ); уровнем ЩФ и АЛТ  $rs=+0,59$  ( $p<0,05$ );

- слабая положительная корреляционная связь между уровнем ОХ и ЩФ  $rs=+0,34$  ( $p<0,05$ ); уровнем  $\beta$ -липопротеинов и весом  $rs=+0,24$  ( $p=0,128$ );

- слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем ЛПВП и весом  $rs= -0,36$  ( $p<0,05$ ).

Для выполнения задач исследования в целях диагностики эндогенной интоксикации всем больным было проведено УЗИ печени и желчного пузыря. Анализ данного исследования показал, что в обеих группах отмечалось отклонение линейных размеров долей печени и желчного пузыря по сравнению с контрольной.

Установлено, что линейный размер левой и правой долей печени выше у лиц 1-ой группы. Так, размер левой доли составлял 85 [82; 87] мм у 1-ой группы и 79 [77; 82] мм у 2-ой, правой доли: 147 [145; 150] мм у 1-ой и 139 [135; 142] мм у 2-ой. Ширина желчного пузыря была больше контрольной в обеих группах. Но в 1-ой группе этот показатель составлял 43 [40; 46] мм, а во 2-ой - 40 [38; 44] мм.

При проведении корреляционного анализа обеих групп выявлена:

- средняя положительная корреляционная связь: между шириной желчного пузыря и уровнем САД  $rs=+0,52$  ( $p<0,05$ );

- слабая положительная корреляционная связь между длиной желчного пузыря и уровнем триглицеридов  $rs=+0,46$  ( $p<0,05$ ); размером левой доли печени и окружностью бедер  $rs=+0,22$  ( $p=0,064$ ).

Согласно полученным данным УЗИ печени и желчного пузыря и учитывая, что печень является одним из «органов-мишеней» при эндогенной интоксикации, для её диагностики определяли уровень свободных жирных кислот в крови исследуемых больных.

Выяснено, что уровень СЖК обеих групп был достоверно выше такового в контрольной группе 0,563 [0,146; 1,175] ммоль/л, причем в 1-ой группе уровень оказался наиболее высоким – 0,78 [0,584; 1,197] ммоль/л, а во 2-ой - 0,73 [0,540; 1,343] ммоль/л (таб.2).

Таблица 2  
Уровень свободных жирных кислот у больных МС (M±m)

Показатели	Больные с МС (n=158)		Контрольная группа (n=30)
	1 группа (n=80)	2 группа (n=78)	
СЖК (ммоль/л)	0,78±0,48	0,73±0,66	0,56±0,35

Примечание: \* p<0,05 по отношению к группе контроля

Далее были изучены показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты сыворотки крови.

Суммарным показателем антиоксидантной способности мы выбрали общий антиоксидантный статус — ImAnOx, суммарным показателем окислительного стресса – уровень перекисей – PerOx.

Таблица 3  
Распределение пациентов по интенсивности общей антиоксидантной способности крови (абс, %)

Группа	Активность общей антиоксидантной способности		
	высокая	средняя	низкая
1 группа (n=80)	11 (14,10%)	18 (23,08%)	49 (62,82%)
2 группа (n=78)	27 (33,75%)	12 (15%)	41 (51,25%)
Всего (n=158)	38 (24,05%)	30 (18,99%)	90 (56,96%)
Контрольная группа (n=30)	13 (43,33%)	16 (53,34%)	1 (3,33%)

Установлено, что антиоксидантная способность в обеих исследуемых группах отличалась от таковой в контрольной

группе (таб.3). В обеих исследуемых группах преобладала низкая активность, причем процент ее был гораздо выше в 1-ой группе (62,82%) тогда как во 2-ой группе данный показатель составлял 51,25%. Кроме того, в 1-ой группе средняя активность общей антиоксидантной способности была выше, чем во 2-ой группе (23,08%).

Таблица 4

Распределение больных основной и контрольной групп по интенсивности окислительного стресса (абс, %)

Группа	Уровень окислительного стресса		
	высокий	средний	низкий
1 группа (n=80)	54 (67,5%)	24 (30%)	2 (2,5%)
2 группа (n=78)	43 (55,13%)	35 (44,87%)	-
Всего (n=158)	97 (61,39%)	59 (37,34%)	2 (1,27%)
Контрольная группа (n=30)	-	20 (66,67%)	10 (33,33%)

Выявляется 3 уровня окислительного стресса: высокий, средний, низкий. У наших больных в 1-ой группе преобладал высокий уровень окислительного стресса до 68% (таб.4). А во 2-ой группе данный показатель был несколько ниже (55,1%). Уровень среднего окислительного стресса в 1-ой группе больных встречался реже, чем во 2-ой (30%) и в контрольной группах. Больных с низким уровнем окислительного стресса было гораздо меньше как в 1-ой, так и во 2-ой группах.

Проведя корреляционный анализ в группах больных, выявлено:

- средняя положительная корреляционная связь между уровнем СЖК и ГГТП  $r_s=0,64$  ( $p<0,05$ );

- слабая положительная корреляционная связь между: НОМА-IR и ИМТ  $r_s=0,48$  ( $p=0,107$ ); НОМА-IR и уровнем ЩФ  $r_s=0,34$  ( $p<0,05$ );

- сильная отрицательная корреляционная связь между: уровнем ImAnOx и ЛПНП  $r_s= -0,72$  ( $p=0,064$ );

- средняя отрицательная корреляционная связь между уровнем ImAnOx и ЧСС  $r_s= -0,53$  ( $p<0,05$ ); уровнем ImAnOx и НОМА-IR  $r_s= -0,52$  ( $p<0,05$ ); уровнем ImAnOx и линейными размерами левой и правой долей печени  $r_s= -0,56$  ( $p<0,05$ ) и  $r_s= -0,54$  ( $p=0,068$ ).

В соответствии с задачами исследования у больных брали кровь на определение ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов крови. Определялись три метаболических фермента: СДГ, отражающая цикл Кребса, ЛДГ, отражающая анаэробный гликолиз и Г-6-ФДГ, отражающая активность пентозо-фосфатного шунта.

Оценку результатов проводили полуколичественным методом Карлов (1955). В основе этого метода лежит распределение всех клеточных элементов по степеням в зависимости от интенсивности окраски и количества выявляемого в клетке цитохимически активного вещества (рис.1).

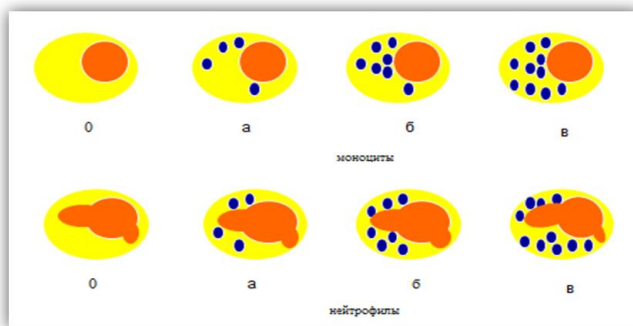


Рисунок 1. Оценка результатов полуколичественным методом Карлов

К нулевой степени относили клетки без гранул. В степень «а» включали клетки, содержащие единичные гранулы, или же клетки, в которых площадь окраски занимала до 25% цитоплазмы. К степени «б» относили клетки, цитоплазма которых была заполнена гранулами на 30-70%. К степени «в» относили клетки заполненные гранулами на 70-100%. Для определения среднего цитохимического показателя (СЦП) в мазке подсчитывали 100 клеток (нейтрофилов или моноцитов, в зависимости от вида мазка). В световом микроскопе под иммерсионным увеличением  $\times 1350$ . СЦП определяли по формуле:  

$$\text{СЦП} = a + 2b + 3в \text{ (усл. ед.)}$$

Количественный анализ цитохимической активности нейтрофилов показал, что СЦП всех трех исследуемых ферментов в обеих группах отличался от такового в норме (рис.2). При



этом отмечалось различие в изменениях цитохимической активности в исследуемых группах. Так, во 2-ой группе наблюдалось резкое повышение активности пентозо-фосфатного шунта. Активность двух других ферментов также превышала норму, но ненамного. В 1-ой группе активность всех трех ферментов была значительно выше нормы и выше таковых во 2-ой группе.

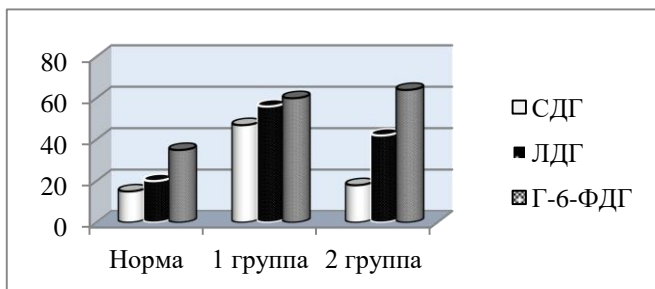


Рисунок 2. Количественная ферментативная активность нейтрофилов крови у больных с метаболическим синдромом в зависимости от наличия сопутствующей патологии ЖКТ (СЦП, усл.ед)

Ферментативная активность моноцитов во 2-ой группе больных незначительно превышала таковую в норме (Рис.3), тогда как активность ферментов в 1-ой группе была резко повышенной.

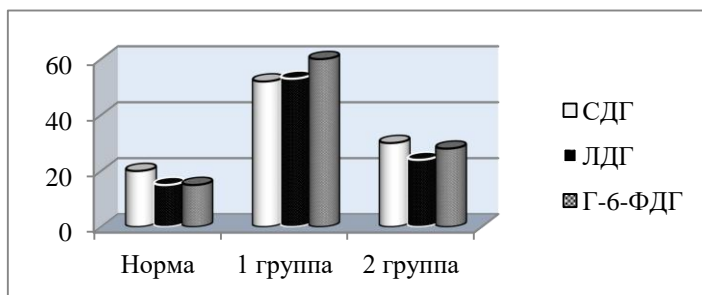


Рисунок 3. Количественная ферментативная активность моноцитов крови у больных с метаболическим синдромом в зависимости от наличия сопутствующей патологии ЖКТ (СЦП, усл.ед)

Таким образом, можно говорить о том, что у больных метаболическим синдромом как с хроническими заболеваниями ЖКТ, так и без них наблюдалось конкордантное количественное

повышение активности всех трех исследуемых ферментов в нейтрофилах и моноцитах крови.

Качественный анализ реагирующих клеток (рис.4) по степеням реакции показал, что СЦП у больных 1-ой группы формируется исключительно клетками низкой степени активности (степень «а»), а во 2-ой группе – клетками средней степени активности (степень «б») для всех исследуемых ферментов.



Рисунок 4. Качественная активность СДГ нейтрофилов крови у больных с метаболическим синдромом в зависимости от наличия сопутствующей патологии ЖКТ (%)

Проведенный анализ качественной и количественной активности ферментативного спектра в нейтрофилах и моноцитах у больных 1-ой группы позволил нам разработать алгоритм оценки тяжести эндогенной интоксикации у больных метаболическим синдромом при первичном обследовании.

#### **Алгоритм оценки тяжести эндогенной интоксикации у больных МС при первичном обследовании**

1. Определить цитохимическую активность ферментов в нейтрофилах и моноцитах крови (СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ).

При наличии возможности возникновения эндогенной интоксикации активность СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ в нейтрофилах и моноцитах крови будет резко повышена по сравнению с нормальными показателями.

2. Определить суммарное содержание клеток степени «а» по всем ферментам отдельно в нейтрофилах и моноцитах:

$$\sum \langle a \rangle n = \langle a \rangle_{\text{СДГ}} + \langle a \rangle_{\text{ЛДГ}} + \langle a \rangle_{\text{Г-6-ФДГ}}$$

$$\sum \langle a \rangle m = \langle a \rangle_{\text{СДГ}} + \langle a \rangle_{\text{ЛДГ}} + \langle a \rangle_{\text{Г-6-ФДГ}}$$

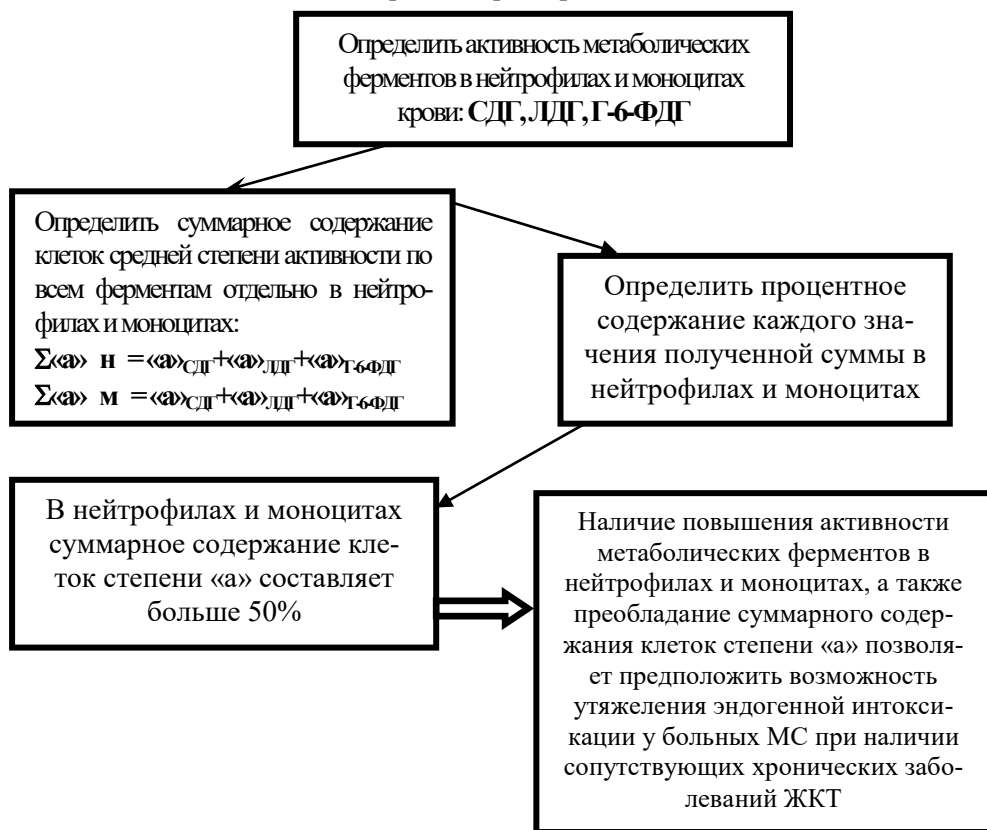
3. Определить процентное содержание каждого значения полученной суммы в нейтрофилах и моноцитах.

В нейтрофилах и моноцитах суммарное содержание клеток степени «а» составит больше 50%.

4. Наличие повышения активности метаболических ферментов в нейтрофилах и моноцитах, а также преобладание суммарного содержания клеток степени «а» позволяет предположить возможность утяжеления эндогенной интоксикации у больных МС при наличии сопутствующих хронических заболеваний ЖКТ.

### Схема 1

Алгоритм оценки тяжести эндогенной интоксикации у больных метаболическим синдромом при первичном обследовании



## Выводы

1. Выявлено, что у больных МС отмечается повышение показателей холестаза, линейных размеров печени и желчного пузыря, проявляющееся увеличением как правой, так и левой долей, увеличением ширины желчного пузыря. Однако, у больных МС на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта увеличение линейных размеров печени и ширины желчного пузыря, было статистически больше ( $p=0,0001$ ).

2. Установлено, что у больных МС выявляется увеличение уровня свободных жирных кислот, разнонаправленные сдвиги показателей перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты, отражающие повышение уровня перекиси в сыворотки крови и снижение уровня общей антиоксидантной способности.

3. Анализ функциональной активности иммунокомпетентных клеток крови больных МС установил конкордантную (однаправленную) реакцию нейтрофилов и моноцитов. Выявлено достоверное повышение метаболической активности в обоих типах иммунокомпетентных клеток, причем, у больных с сопутствующими заболеваниями ЖКТ этот процесс шел интенсивнее. У больных без сопутствующих заболеваний ЖКТ реагирующих клеток меньше, но степень их реакции выше (степень «б»). У больных МС с сопутствующими заболеваниями ЖКТ реагирующих клеток больше, но степень их реакции ниже (степень «а»).

4. Повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты крови, высокий уровень свободных жирных кислот и цитохимической активности фагоцитов крови у больных с достоверными изменениями размеров печени и желчного пузыря доказывает наличие эндогенной интоксикации у больных МС.

5. Разработанный алгоритм на основе анализа показателей, отражающих состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, уровня свободных жирных кислот, цитохимической активности сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в нейтрофилах и моноцитах крови, клинико-функционального состояния печени

и желчевыводящих путей позволяет оценить тяжесть эндогенной интоксикации у больных МС.

### **Практические рекомендации**

1. Согласно предложенному алгоритму тяжесть эндогенной интоксикации отражает функциональная активность фагоцитов крови, в частности, уровень СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ в нейтрофилах и моноцитах крови.
2. Рекомендовать применение алгоритма оценки тяжести эндогенной интоксикации уже при первичном обращении больного МС за медицинской помощью, что поможет оценить прогноз заболевания и проводить коррекцию терапии.
3. Для улучшения прогнозирования течения МС рекомендуем кроме стандартных методов исследования проводить ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря, определять у больных уровень СЖК, уровень ОАС сыворотки крови, уровень продуктов ПОЛ.

### **Список работ по теме диссертации, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ**

1. **Черняев, А.А.** Цитохимическая активность нейтрофилов и моноцитов крови у больных метаболическим синдромом / Черняев А.А., Демидов А.А., Чернышева Е.Н. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2015. – № 1-1; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18201>
2. **Черняев, А.А.** Функциональная активность фагоцитов и метаболический синдром / Черняев А.А., Наконечников С.Н., Демидов А.А. // **Кардиологический вестник.** - 2015. - №3. - Т. XI. С. 64-69.
3. **Черняев, А.А.** Активность перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как маркеров эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме / Черняев А.А., Демидов А.А., Прокопенко Н.А. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2016. – № 1-1; URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24825>

### **Список остальных работ по теме диссертации**

4. Черняев, А.А. Влияние препарата «Эслидин» на уровень свободных жирных кислот у больных метаболическим синдромом / Черняев А.А., Демидов А.А. // Тезисы Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения». – г. Ташкент, 2013. – С. 117.
5. Черняев, А.А. Уровень свободных жирных кислот как один из показателей эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме в зависимости от степени артериальной гипертензии / Черняев А.А., Демидов А.А. // Материалы IX Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия: вчера, сегодня, завтра». – г. Иваново, 2013 г. – С. 38.
6. Черняев, А.А. Диагностическое значение уровня свободных жирных кислот в эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме / Черняев А.А., Демидов А.А. // Материалы VIII Национального конгресса терапевтов. – г. Москва, 2013. - С. 314.
7. Черняев, А.А. Сравнительный анализ некоторых биохимических показателей крови больных с метаболическим синдромом в зависимости от сопутствующих заболеваний / Черняев А.А., Демидов А.А. // Материалы VII Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире». – г. Санкт-Петербург, 2014. - Том 2. - С. 16-19.
8. Черняев, А.А. Изменение цитохимической активности нейтрофилов у больных метаболическим синдромом / Черняев А.А., Демидов А.А. // Тезисы XI Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия: от теории к практике». – г. Кемерово, 2015 г. – С. 30.

## Список сокращений

АО	абдоминальное ожирение
Г-6-ФДГ	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГГТП	гаммаглутамилтранспептидаза
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИМТ	индекс массы тела
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
МС	метаболический синдром
ОАС	общая антиоксидантная способность
ОБ	окружность бедер
ОТ	окружность талии
ОХ	общий холестерин
ПОЛ	перекисное окисление липидов
СД	сахарный диабет
СДГ	сукцинатдегидрогеназа
СЖК	свободные жирные кислоты
СЦП	средний цитохимический показатель
СЭИ	синдром эндогенной интоксикации
ТГ	триглицериды
ImAnOx	уровень общей антиоксидантной способности
PerOX	уровень окислительного стресса
ХЖП	холестероз желчного пузыря
ХС	холестерин
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭИ	эндогенная интоксикация
ЭТС	эндогенные токсические субстанции

Черняев Анатолий Анатольевич

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ  
МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Специальность 14.01.05. - «Кардиология»

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук