ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Асланов Альберт Михайлович

ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук,
доцент Т.С. Колмакова

Ростов-на-Дону
2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4
ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. Патофизиологические аспекты воспаления у больных острым и хроническим холециститом 14
1.1. Патогенетические аспекты развития воспаления в желчном пузыре и желчевыводящих путях. 14
1.2. Роль возрастных, гендерных, метаболических и гормональных факторов в патогенезе течения желчнокаменной болезни 18
1.3. Патофизиологическая роль оксидативного стресса, антиоксидантной защиты, гормональных механизмов в течении воспалительного процесса. .. 29
1.4. Патофизиологическая и диагностическая значимость исследования желчи у больных с хроническим холециститом. 35
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования 38
2.1. Дизайн исследования 38
2.2. Общая характеристика групп больных желчнокаменной болезнью. 41
2.3. Методы исследования больных. 44
2.4. Статистическая обработка результатов. 51
ГЛАВА 3. Патогенетическая взаимосвязь изменений активности свободнорадикального окисления, микроэлементного состава и ультраструктуры желчных камней у больных желчнокаменной болезнью с течением заболевания, возрастом и полом 54
3.1. Роль свободнорадикального окисления крови и желчи в патогенезе больных желчнокаменной болезнью 54
3.2. Патогенетическая взаимосвязь физико-химической структуры и микроэлементного состава желчных камней у больных желчнокаменной болезнью. 73
ГЛАВА 4. Патогенетическое влияние возрастных и половых особенностей стероидогенеза на течение желчнокаменной болезни 85

ГЛАВА 5. Заключение 105
ВЫВОДЫ 116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 118
ПРИЛОЖЕНИЯ 139

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АОС - антиоксидантная система

АСТ- аспартатаминотрансфераза

ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза

ДЭАС - дегидроэпиандростерона сульфат

ЖВП- желчевыводящие протоки

ЖКБ - желчнокаменная болезнь

КХ - калькулезный холецистит

ОКХ - острый калькулезный холецистит

СОД - супероксиддисмутаза

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРО - свободно-радикальное окисление

ХКХ - хронический калькулезный холецистит

ЦП - церулоплазмин

H - амплитуда быстрой вспышки

h - амплитуда медленной вспышки

Sm - "светосумма медленной вспышки"

tgα - тангенс угла наклона левого плеча медленной вспышки

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В последние годы вопросам сохранения здоровья пациентов в пожилом и старческом возрасте, когда изменяется интенсивность метаболических, окислительно-восстановительных процессов и гормональной регуляции функциональных систем, уделяется большое внимание (Гончарова Н.Д.с соавт., 2002; 2003; Калинченко С.Ю., 2007; Киприянова К.Е. с соавт., 2015). Гормональные и биохимические изменения в пожилом и старческом возрасте происходят при полном отсутствии соматических заболеваний ввиду естественного течения жизни человека (Борисов О.А., 2012; Молодовская И.Н. с соавт., 2012) и, безусловно, играют весомую роль при развитии соматической патологии. Гендерные и возрастные особенности эндокринных и ишемических заболеваний различных органов (ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь мозга, сахарный диабет, гипо- или гипертиреоз, остеопороз и др.) широко изучены (Зезюлин П.Н., 2009; Типисова Е.В. с соавт., 2014). Между тем, в последние несколько десятилетий в связи с изменением пищевой культуры из-за расширения пищевого рациона, повышения занятости людей в специальностях, где высокий удельный вес гиподинамии, переживание хронического психоэмоционального напряжения, способствующего перееданию из-за выброса гормонов стресса, возрастает число больных с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) (Совцов С.А. с соавт., 2013). В структуре заболеваний взрослого населения распространенность ЖКБ находится на третьем месте после ишемической болезни сердца и сахарного диабета (Скворцова Т.Э. с соавт., 2013). Возраст и женский пол относятся к классическим факторам риска ЖКБ (Гончарова Э.С., 1996). Однако роль этих факторов и патофизиологических механизмов развития болезни мало изучены. В Российской Федерации симптомные формы ЖКБ — острый бескаменный и хронический калькулезный холецистит являются самой распространенной причиной острой хирургической патологии (Григорьева И.Н., 2007). В Москве треть вызовов скорой медицинской помощи к пациентам с острой болью в

животе обусловлена обострением хронического калькулезного холецистита (Ильченко А.А., 2002). При этом прослеживается современная тенденция - осложненное течение ЖКБ с неблагоприятным летальным исходом является прерогативой пациентов пожилого и старческого возраста (Поляков П.И. с соавт., 2012; Girgin G. et al., 2006). Причем, в репродуктивном возрасте соотношение женщин и мужчин, страдающих ЖКБ, равно 4:1, а с повышением возраста эти различия исчезают либо стираются (Яковцов Е.П. с соавт., 2004). Причинами летальных исходов при оперативном лечении ЖКБ могут быть нарушение компенсаторных реакций гомеостаза, эндогенная интоксикация и печеночная недостаточность при острых деструктивных процессах в печени и желчных путях (Королев Б.А. с соавт., 1983; Луцевич О.Э. с соавт., 2013). Важная роль в этом процессе отводится оксидативному стрессу с активацией свободнорадикальных процессов, усилением перекисного окисления липидов мембран на фоне недостаточности антиоксидантой системы (Якубовский С.В. с соавт., 2007; Besruchko N.V. et al., 2011). Оксидативный стресс на системном уровне при соматической патологии, в том числе и при ЖКБ, был предметом изучения многих исследователей (Красавина Г.В., 2000; Сорокин Д.В., 2002; Терехина Н.А., 2008; Younes R.N. et al., 2007; Karadeniz G. et al., 2008; Grintzalis K. et al., 2009), местный же прооксидантно-антиоксидантный баланс в желчи единично и подробно изучался в фундаментальной работе М.И. Быкова (2015), но был связан в большей мере с механической желтухой при опухолевых образованиях нежели с ЖКБ (Быков М.И., 2015; Bykov M.I. et al., 2015).

Важным аспектом остается изучение патогенетической значимости возрастных, гендерных, а в связи с этим, гормональных, системных и местных биохимических механизмов для формирования и течения воспалительных заболеваний желчевыводящих путей на фоне и при отсутствии холецистолитиаза. Вскрытие этих патогенетических механизмов поможет найти адекватные пути профилактики и терапевтического воздействия на изучаемую со-

матическую патологию, произвести коррекцию факторной нагрузки на такие предикторы как возраст и пол в отношении развития и течения ЖКБ.

Степень разработанности темы

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о полиэтиологичности развития острого калькулезного холецистита (Скворцова Т.Э. с соавт., 2013 Совцов С.А. с соавт., 2013). К классическим факторам риска относятся: возраст, женский пол, наследственность, гормональные нарушения, нарушения липидного обмена и др. (Григорьева И.Н., 2007). Однако большинство исследований, посвященных ЖКБ, изучают лишь системные компоненты, способствующие развитию обострения ЖКБ (Терехина Н.А., 2008; Grintzalis K. et al., 2009). Практически нет исследований, которые могли бы объяснить длительность бессимптомного течения заболевания. Также, практически отсутствуют научные работы, которые в комплексе учитывали бы местные особенности интенсивности свободно-радикальных кислородных процессов, микроэлементных нарушений в желчи. Не определена патогенетическая значимость изменения содержания стероидных гормонов с возрастом отдельно у мужчин и женщин для развития острого воспалительного процесса в желчном пузыре при холецистолитиазе.

Цель исследования - изучить патогенетические взаимосвязи нарушений метаболизма стероидных гормонов, биохимических показателей периферической крови, а также характера сдвига оксидативного статуса с особенностями микроэлементного состава желчных камней в формировании воспаления в желчном пузыре у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом с учетом возраста и пола.

Задачи исследования

1. Провести изучение роли свободнорадикального окисления в патогенезе воспалительного процесса у больных ЖКБ с учетом течения заболевания (острое, хроническое).

2. Изучить строение и микроэлементный состав желчных камней и их патофизиологическую связь с интенсивностью свободно-радикальных процессов при ЖКБ.

3. Установить патогенетическую роль изменений секреции стероидных гормонов (кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата, тестостерона, прогестерона) в сыворотке крови у больных ЖКБ с учетом течения воспалительного процесса, пола и возраста.

4. Установить патогенетически значимые факторы риска обострения острой и хронической форм калькулезного холецистита.

Научная новизна исследования

1. Установлено, что при хронической форме ЖКБ отмечается повышение активации СРО в желчи. При острой форме ЖКБ активность СРО в желчи снижается. В патогенезе хронической формы заболевания активация СРО носит локальный характер. При острой форме ЖКБ отмечается повышение активности СРО в крови больных чем при хронической форме, что отражает ответ организма на боль.

2. Впервые установлено, что в желчных камнях всех морфологических типов максимальная концентрация металлов с переменной валентностью отмечается в периферическом слое камней.

3. Доказано, что патогенетически значимым при длительном бессимптомном течении ЖКБ, способствующим хронизации воспаления при калькулезном холецистите являются пожилой возраст, повышение в крови кортизола, тестостерона и ДЭАС.

4. Впервые при использовании многомерного анализа в работе были установлены устойчивые ассоциации между признаками: повышение свободно-радикального окисления в крови, повышением уровня кортизола, тестостерона и ДЭАС, которые являются ведущими патогенетическими факторами, которые отражают степень риска обострения ЖКБ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

- Активация СРО в крови является маркером развития острого воспалительного процесса в желчном пузыре.

- Доказано, что активность свободнорадикальных процессов и системы антиоксидантной защиты крови при хроническом течении ЖКБ отражают синергический ответ гепатобилиарной системы на присутствие конкрементов в желчном пузыре.

- Показано, что одним из звеньев в патогенезе развития воспалительного процесса в желчном пузыре является накопление в периферическом слое камней металлов с переменной валентностью, в том числе железа и меди.

- Установлено, что одними из основных патогенетических факторов, способствующих хронизации воспаления при калькулезном холецистите является повышение в крови кортизола, тестостерона и ДЭАС.

- В исследовании разработана модель определения риска обострения калькулезного холецистита. С помощью ROC-анализа результатов исследования было установлено, что к факторам риска развития острого воспалительного процесса в желчном пузыре относят женский пол, превышение кортизола в крови выше 880 нмоль/л с одновременным повышением ДЭАС выше 9,0 нмоль/л, повышение тестостерона в крови у мужчин выше 20,0 нмоль/л, у женщин выше 10,0 нмоль/л.

- Своевременное определение высокого риска обострения хронического калькулезного холецистита позволит сформировать патогенетически обоснованное решения вопроса о лечении патологии.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с методологическим принципом проведения сравнительного анализа показателей в группах пациентов по типу "случай-контроль". Методологией диссертационного исследования стал системный подход. Избрана совокупность клинических, биохимических, гормональных, инструментальных и математико-статистических методов, позволяющая оценить отдельные патогенетические механизмы течения холеци-

столитиаза у пациентов пожилого возраста с учетом пола. При этом были использованы метод хемилюминесцентного анализа для оценки интенсивности свободно-радикального окисления в плазме крови и желчи. Состояние антиоксидантной защиты крови изучали по активности ферментов-антиоксидантов супероксиддисмутазы, каталазы, церулоплазмина, глутатионпероксидазы. Также использовали иммуноферментный метод определения содержания гормонов в крови, метод сканирующей электронной микроскопии для изучения морфологии поверхности и внутренних зон камней, метод рентгенофлуоресцентного анализа исследования микроэлементного статуса образцов желчных камней.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Воспалительный процесс в желчном пузыре при ЖКБ сопровождается высокой активностью СРО в желчи. При хронической форме заболевания высокая активность СРО носит локальный характер и ограничивается желчным пузырем, что отражает адаптационные процессы гепатобилиарной системы к воспалительному процессу. При острой форме ЖКБ активность СРО в желчи снижается, продукты СРО появляются в крови, что свидетельствует о формировании неспецифического ответа организма на боль.

2. Высокая концентрация металлов, в том числе Fe и Cu, в периферическом слое желчных камней всех типов является одной из причин высокой активности СРО в желчи больных ЖКБ.

3. Дисбаланс стероидных гормонов, связанный с изменениями соотношения кортизола и андрогенов, усиливающийся с возрастом, является одной из патогенетических основ калькулезного холецистита.

4. К факторам высокого риска обострения хронического холецистита относятся пожилой возраст, женский пол, высокая активность СРО в крови, повышение уровня кортизола и тестостерона.

Степень достоверности и апробации работы

Актуальность проведенной работы определяется достаточным количестве пациентов в группах исследования (общий объем исследуемых n = 127) и

наличием контрольной группы здоровых лиц, использованием современных биохимических и иммунологических методов диагностики в сертифицированных лабораториях, обработкой полученных результатов современными методами статистического анализа.

Диссертация апробирована на совместном заседании кафедры медицинской биологии и генетики и научно-координационного совета ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России (протокол № 4 от 23.12.2016 г.).

Основные результаты проведенной научной работы представлялись и обсуждались на: XIII Российской научно-практической конференции с международным участием "Обмен веществ при адаптации", (г. Ростов-на-Дону, 16-17 мая 2014 года); VI Международной научно-практической конференции "Научный поиск в современном мире", (г. Махачкала, 30 июня 2014 года); Двадцать первая Всероссийская конференция студентов – физиков и молодых ученых, (г. Омск, 26.03-02.04.2015 года); XIV Российская научно-практическая конференция с международным участием "Обмен веществ при адаптации и повреждении", (г. Ростов-на-Дону, 15 -16 мая 2015 года); Международной научной конференции, посвященной 75 – летию АГУ "Механизмы функционирования нервной, эндокринной и висцеральной систем в процессе онтогенеза", (г. Майкоп, 8-9 октября 2015 года); LII-LIII Международной научно-практической конференции "Современная медицина: актуальные вопросы", (г. Новосибирск, 9 марта 2016 года); L Международной научно-практической конференции "Научная дискуссия: вопросы медицины", (г. Москва, 1 июня 2016 года); LVIII Международной научно-практической конференции "Современная медицина: актуальные вопросы", (г. Новосибирск, 08 августа 2016 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику врачей гастроэнтерологического отделения МБУЗ "Городская больница №7 города Ростова-на-Дону" Министерства здравоохранения Рос-

товской ости. Основные теоретические и практические положения диссертации и результаты исследования внедрены и используются при чтении лекций и проведении практических занятий студентам на кафедре патологической физиологии, студентам и врачам-интернам на кафедре общей и клинической биохимии № 2 ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 4 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно проведен подробный анализ источников отечественной и зарубежной литературы (100%). Диссертант разработал и апробировал методические и методологические основы диссертационного исследования (90%). Для получения результатов исследований автор лично участвовал в сборе материалов, лабораторных исследованиях, статистическом анализе (90%). Диссертантом самостоятельно разработан алгоритм обработки результатов научного исследования (95%).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, двух глав результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Диссертационная работа иллюстрирована 17 рисунками, 2 схемами и содержит 37 таблиц. Список литературы содержит 204 литературных источников, из которых 156 отечественных и 48 зарубежных источников.

Диссертационное исследование выполнялось на базах хирургического отделения №1 "Городской больницы №1 имени Н. А. Семашко г. Ростова-на-Дону", хирургического отделении федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ) в 2013-2015 г.г., центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, на кафедре медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, на кафедре биохимии и микробиологии Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского ФГАОУ ВО "Южный Федеральный Университет" Министерства образования и науки РФ, в Институте нанометровой оптики и технологии (Берлинский Центр материалов и энергии имени Гельмгольца). Анализ, обработка полученных результатов, интерпретация текстового содержания и написание глав диссертации осуществлялось на кафедре медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в соответствии с планом научных исследований университета.

ГЛАВА 1
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

1.1. Патогенетические аспекты развития воспаления в желчном пузыре и желчевыводящих путях

Патогенез развития воспалительных реакций в ЖВП связан, в основном, с двумя анатомо-физиологическими причинами: застоем желчи и возможностью локального инфицирования за счет заброса кишечного содержимого из тонкой кишки (Лейшнер У., 2001; Fagan S.P. et al., 2003). При стазе желчи происходит изменение ее реологических свойств – сгущение, сладж. Заброс инфицированного кишечного содержимого легко приводит к размножению патогенных микроорганизмов в желчи как на отличной питательной среде. Если присутствует обструкция ЖВП за счет камней, то это обстоятельство сопровождается ускорением развития воспалительных изменений – клинически манифестируется холецистит, холангит (Дедерер Ю.М. с соавт., 1983; Girgin G. et al., 2006).

Билиарный стаз вследствие обструкции, развитие желчной гипертензии, дальнейшее распространение инфекции, холангиовенозный рефлюкс, всасывание желчи в кровь вызывают интоксикацию вследствие массивного поступления в системный кровоток бактериальных эндотоксинов и других биологически активных продуктов (Рубцов Г.К., 2011; Васильков В.Г. с соавт., 2012), что ведет к морфофункциональным изменениям, прежде всего печени, а также всех других внутренних органов (Фишенко А.Л., Бондарчук Г.В., 1992).

Сравнительно малый размер желчного пузыря приводит к образованию продуктов пероксидации в желчи в случае интенсивного распада биосубстратов при острой или хронической стадии воспалении (Терехина Н.А. и соавт.. 2008). Воспалительному процессу сопутствует активация перекисного окисления биомолекул, усиленно генерируются свободные радикалы, кото-

рые повреждают клетки и их органеллы (Сорокин Д.В., 2002; Феофилов Г.Л. с соавт., 1992). В условиях активации процессов перекисного окисления липидов происходит деструкция сарколеммы гепатоцитов, нелимитированный трансмембранный перенос ионов кальция из внеклеточного пространства (Владимиров Ю.Ф. с соавт., 1972; Владимиров Ю.А., 2000). Повышению секреции муцина сопровождает развитие воспаления слизистой оболочки желчного пузыря при желчнокаменной (Мараховский Ю.Х., 2003).

У здоровых пожилых пациентов имеется достоверная тенденция по мере повышения возраста к уменьшению антиоксидантной защиты и повышению малонового диальдегида (МАД), что и способствует развитию оксидативных процессов (Зезюлин П.Н., 2009). Каким образом, возрастные аспекты сказываются на оксидативном стрессе и антиоксидантной защите при холелитиазе, остается неизвестным.

Отсутствие желчи в тонкой кишке приводит к нарушению кишечной микробиоты, дисбиозу, накоплению патогенных микробов, накоплению токсинов, снижению интоксикационных систем, в том числе и антиоксидантной защиты (Пасечник И.Н., 2001; Portincasa P. et al., 2012). Ферментное звено антиоксидантной системы способствует нейтрализации реактивных молекул и свободных радикалов, накапливающихся при окислительном стрессе. Неадекватное активирование и функционирование компонентов антирадикальной защиты приводит к ускоренному развитию патологического процесса в ЖВП (Якубовский С.В. с соавт., 2007).

Механизм образования желчных камней формируется из насыщения, рост камня и его кристаллизации. Ключевой стадией является перенасыщение желчи холестерином, возникающее при невозможности солюбилизирования холестерина везикулами (Валенкевич Л.Н. с соавт., 2001; Асланов А.М. с соавт., 2014). В следствии чего наиболее важным критерием диагностики литогенности желчи является соотношение холестерина и липидов желчи (Данилова Л.А., 2003; Зенков Н.К. с соавт., 1993; Besruchko N.V. et al., 2011).

При накоплении продуктов перекисного окисления липидов в липопротеидах происходит угнетение процесса этерификации холестерина. Действие фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) приводит к образованию основной массы эфиров холестерина ((Тюрюмин Я.Л. с соавт., 2012). Соотношение эфиров холестерина и неэтерифицированного холестерина зависит от активности фермента ЛХАТ. Депонирование неэтерифицированного холестерина в ЛПВП значительно уменьшает холестеринакцепторные возможности и нарушает обмен эфиров холестерина между липопротеидными частицами крови (Тюрюмин Я.Л. с соавт., 2012а). В сявзи с чем отмечается рост содержания неэтерифицированного холестерина в комплексе ЛПНП+ЛПОНП. Низкая активность ЛХАТ, приводящая к нарушению этерификации холестерина способствует накоплению холестерина в организме (Богдарин Ю.А. с соавт., 2003;). Кроме того, выведению холестерина из организма препятствует нарушение процесса взаимодействия липопротеидов с клеточными рецепторами.

Продуцирование супероксидного анион-радикала при нарушении проходимости желчных путей и нарушение в работе ферментов антиоксидантной системы сопровождается понижением неспецифической резистентности, чаще всего у больных с механической желтухой (Быков М.И., 2015; Поберезкина Н.Б. с соавт., 1989). Значительная роль в механизме защиты организма при воспалении отводится ферментному звену антиоксидантной системы. Увеличение активности каталазы и супероксиддисмутазы, которое наблюдается в желчи больных с обструкцией ЖВП, отражает неспецифической адаптационный ответ системы защиты при восполительных осложнениях (Красавина Г.В., 2000; Grintzalis K. et al., 2009; Karadeniz G. et al., 2008).

При снижении активности антиоксидантной системы аминокислоты, содержащие серу и SH-группы белков являются мишенью для активных форм кислорода (Арутюнян А.В. с соавт., 2000). Продуктом такой модификации аминокислот в белках является нарушение всех структур, которая приводит к формированию белковой молекулы, а следовательно и к возникновению

структуры для образования камней в желчных протоках. В связи с этим интегральный показатель литогенности желчи является существенным критерием объективной диагностики выраженности дисхолии (Асланов А.М. с соавт., 2014 ; Скворцова Т.Э. с соавт., 2013).

Неполноценный состав желчи и нарушение взаимодействия антиоксидантных компонентов приводит к уменьшению ее антиоксидантной активности. Нарушение желчевыделения приводит к уменьшению всасываемости жирорастворимых витаминов (Зборовская И.А. с соавт., 1995). Ферментное звено АОС играет значительную роль в реализации защиты организма при воспалении. Окислительный стресс, возникший на фоне воспаления значительно повышает нейтрализацию свободных радикалов и реактивных молекул. Нарушение системы функционирования антирадикальной защиты приводит к повышению активности патологического процесса, вызывая повышение количества негоприятных исходов у больных с ЖКБ в послеоперационном периоде. Изучение показателей локальной антиоксидантной защиты желчи необходимо для повышения эффективности коррегирующих мероприятий.

Известна многоуровневая организация антиоксидантной системы и сложная регуляция процессов перекисного окисления в организме. Для исследования желчи отсутствует алгоритм лабораторной диагностики, включающий оценку состояния АОС. Необходимость разработки алгоритма объясняется тем, что в биологических жидкостях концентрация продуктов пероксидации низкая и находится за порогом чувствительности применяемых лабораторных методов. Содержание окислительных соединений в организме увеличивается при воспалении, превосходя нормальные концентрации в несколько раз (Страхов А.В. с соавт., 2012).

Накопление провоспалительных компонентов перекисной модификации биомолекул возникает при длительном воспалительном процессе в крови. (Размахнин Е.В. с соавт., 2009; Stipancic I. et al., 2005).

1.2. Роль возрастных, гендерных, метаболических и гормональных факторов в патогенезе течения желчнокаменной болезни

По данным различных авторов фактическая заболеваемость болезнями желчевыводящих путей колеблется от 92,1 до 103,0 на 1000 населения (Эльштейн Н.В. с соавт., 1981; Абасов И.Т. с соавт., 1983).

3-е место после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета по распространенности занимает ЖКБ. На территории Европы ЖКБ страдают 10-15 % взрослого населения (Григорьева И.Н. с соавт., 2007). Отмечается устойчивая тенденция к росту. По данным бюро медицинской статистики в Москве, за 10 лет распространенность гепатобилиарной патологии на 100000 жителей увеличилась в 1,5 раза – с 2141 случая в 1993 г. до 3076 случаев в 2003 г. (Ильченко А.А., 2002).

Традиционно факторами риска развития ЖКБ считаются пять F: Female (женский пол); Forty (возраст свыше 40); Fertile (много беременостей); Fat (ожирение); Fair (светлые волосы) (Jones-Monahan K., 1999; Sahi T. et al., 1998).

Общепризнанным фактором риска ЖКБ является возраст (Ильченко А.А., Лабезник Л.Б. 2005; Трофимов А.В., 2009). Так, если в группе лиц моложе 50 лет ЖКБ встречается у 7–11%, то в возрасте 60–69 лет – уже у 11–23%, а старше 90 лет – у 33–50% (Estpuler H.K., 1993). По материалам вскрытий установлена прямая и высокая корреляционная связь между возрастом и частотой холелитиаза (коэффициент корреляции r = 0,98). У лиц старше 70 лет камни в ЖВП обнаруживаются в 79% случаев у женщин и в 32% - у мужчин (Сафронов А.В. с соавт., 1980).

По сведениям Sachdeva S. (2011) после 40 лет желчные камни находят у 32% женщин и 16% мужчин, при этом в 30% случаев отмечают инфицирование желчи. К 75 годам у 20% мужчин и 35% женщин обнаруживаются желчные камни, которые клинически проявляются обычно после 50–60 лет (Sachdeva S. et al., 2011).

По мере старения закономерным считается увеличение секреции холестерина в желчи и уменьшение количества желчных кислот, как следствие снижения метаболической активности в гепатоцитах связанной с ферментом холестериновой 7-α-гидроксилазы (Губергриц Н.Б., 2010; Einarsson K., 1985). Согласно результатам исследования MICOL (Италия), риск развития ЖКБ возрастает на 0,47% на 1 год жизни у мужчин и на 0,67% – у женщин (Attili A.F. et al., 1995).

Особенностью течения заболеваний ЖВП у пожилых и старых людей является стертость и атипичность клинических симптомов (Гончарова Э.С., 1996; Дадвани С.А. с соавт., 2009). Так, из 232 наблюдаемых больных старше 60 лет с патологией ЖВП болевой синдром отсутствовал у 62 (26%) человек, а у 54 (23%) отмечалась маловыраженная клиническая симптоматика. В 25% случаев острого холецистита отмечалось нормальное содержание лейкоцитов в крови, отсутствие температурной реакции имело место у 17% больных (Гончарова Э.С., 1996).

У молодых пациентов атипичные стертые формы встречаются лишь в 16% случаев (Валенкевич Л.Н., 1987). У пожилых пациентов ареактивное и малосимптомное течение холецистита не соответствовало патоморфологическим изменениям органов (Иванова-Незнамова А.Ю., 1965). Среди 232 пациентов только у 45 (19%) человек был установлен катаральный воспалительный процесс. У остальных больных отмечались деструктивные формы патологических состояний желчного пузыря - флегмонозные, гангренозные, перфоративные. 87% деструктивных форм (флегмонозного, гангренозного) острого холецистита приходилось на долю лиц пожилого возраста, причем летальность в таких случаях достигала 45% (Милонов О.Б. с соавт., 1988; Родионов В.В. с соавт., 1989). Высокая послеоперационная легальность у больных старше 60 лет была связана также и с сопутствующими заболеваниями (Галеев М.А., 1987; Королев Б.А., Климов Ю.С., 1983; Родионов В.В., Прикупец В.Л., 1990). У 88,8% больных острый холецистит развился на фоне таких тяжелых хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, бронхиальной астмы, са-

харный диабет, ожирение (Баранов Д.В., 1999; Городецкий В.М., 1996).

Вскрытие больных старше 70 лет с патологией ЖВП показало резко выраженные изменения сосудов желчного пузыря - тромбозы, пролиферирующий эндартериит, фиброз интимы, склероз мышечного слоя сосудов, ведущие к сужению и закрытию просвета артериальных сосудов (Лифшиц В.М. с соавт., 1996; Егиев В.Н. с соавт., 1993). Особенностью ангиоархитектоники желчного пузыря является обособленный характер микрососудов слизистой, в связи с чем они могут быть отнесены к типу конечных. Поэтому некротические процессы в желчном пузыре начинаются со слизистой. В патогенезе развития холецистита у пожилых пациентов важную роль играет и нарушение венозного оттока. А.С. Сорокиным (1980) было установлено, что у пожилых людей диаметр вен в желчном пузыре увеличивается, появляется микроварикоз, штопорообразная извилистость. Это свидетельствует о повышении давления в венозной системе, в результате чего открываются артериоловенулярные шунты, кровь минует капиллярное русло и возникает ишемия желчного пузыря (Сорокин А.С., 1980).

Развитию и обострению ЖКБ способствуют инволютивные процессы в печени, возникающие с возрастом. Печень играет важную роль в обмене белков, жиров, углеводов, желчеобразовании, желчевыделении и детоксикации. Печень является относительно медленно стареющим органом. В процессе онтогенеза в гепатоцитах происходят структурные изменения, которые обеспечивают компенсаторно-приспособительные реакции организма в целом и удовлетворительное функционирование самого органа в процессе старения (Ильченко А.А., 2004). Наиболее заметным является снижение массы печени после 50 лет. К 70 годам уменьшение массы печени достигает 150–200 г (Лазебник Л.Б. с соавт., 2007). При этом, уменьшение числа гепатоцитов наиболее заметно в возрасте 45-50 лет и составляет около 6 клеток в поле зрения, в возрасте от 75 и старше – только на 3–4 клетки. Снижение массы печени связано с уменьшением размеров гепатоцитов (Михин И.В., 2011). Возрастными изменениями в клетках печени являются увеличение количества и размеры

лизосом, появление вторичных лизосом, увеличение ДНК и белков за счет нарушения деления ядра, увеличивается количество включений липофусцина, что приводит к снижению функции состарившихся гепатоцитов (Ивашкин В.Т., 2002; Этинген Л.Е., 2003).

В числе таких изменений отмечается снижение интенсивности детоксикации с существенным снижением выведения с желчью метаболитов и ксенобиотиков (Ногаллер А.М. с соавт., 1986). Существенную роль в детоксикационной функции печени играет система микросомального окисления. Накопление продукта окисления липидов – липофусцина происходит за счет снижения активности и уменьшения количества лизосомальных ферментов. Принято считать липофусцин "пигментом старения", который откладывается в обычных гепатоцитах с возрастом (Васильков В.Г., 2001; Лазебник Л.Б., 2002).

У людей старшей возрастной группы недостаточность кровообращения характеризуется существенными изменениями гемодинамических показателей, что приводит к изменению печеночного кровотока. Проведение допплеровского ультразвукового исследования показало снижение скоростных показателей портального кровотока (Вирстюк Н.Г с соавт., 2013). У лиц пожилого и старческого возраста портальный кровоток ниже чем у молодых на 30-40% . Это приводит к разрастанию соединительной ткани, ее утолщению и склерозированию. Изменяются стенки кровеносных сосудов и желчных протоков, которые утолщены и коллагенизированы. Данные гистологических исследований выявляют широкие синусоиды в перицентральной зоне, фиброз стенок сосудов, полнокровие печеночных вен (Малютина С.К. с соавт., 2010).

Ультраструктурные изменения гепатоцитов были выявлены методами иммуногистохимии и сканирующей электронной микроскопии в эксперименте на старых животных. В их числе: псевдокапилляризация, дефенестрация (исчезновение пор), утолщение синусоидального эндотелия, перисинусоидальная экспрессия фактора Виллебранда, коллагена I и IV типов, а также накопление коллагена в пространстве Диссе, которые приводят к затрудне-

нию транспорта субстратов и гипоксии гепатоцитов (Cogger V.C. et al., 2008; Elvevold K. et al., 2008).

Инволюционные морфологические изменения в печени приводят к функциональным нарушениям с возрастом, что отражается на показателях биохимических тестов. Так, с возрастом замедляется скорость метаболизма ксенобиотиков, снижается чувствительность тканей к эндогенному инсулину и глюкокортикоидам. К 80 годам в связи со снижением синтетической функции печени отмечается уменьшение на 10–20% содержания альбумина, α-липопротеидов, активность псевдохолинэстеразы (Laugier R., 1991; Veltas B., 1992). А уровень α2-, β-, γ-глобулинов повышается в результате накопления атипических белков фракций – парапротеинов и сывороточных антител (Петухов В.А., 2003). Полагают, что с возрастом замедляется метаболизм белка, а также происходит накопление "агрессивных" ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, НАДФ-редуктазы цитохрома С, катепсина D, пероксиддисмутазы и др. У лиц старше 75 лет повышается активность щелочной фосфатазы из-за снижения экскреторной функции печени и нарушения метаболизма костной ткани. В старческом возрасте имеют место также увеличение свободного холестерина и снижение его содержания у долгожителей при отсутствии достижения этого показателя у молодых (Russo M.W., 2004).

Гипехолестеринемия пожилых обусловлена, прежде всего, нарушением его метаболизма в печени. При снижении экскреторной функции гепатоцитов наблюдается повышение содержания билирубина и увеличение конъюгированного билирубина у лиц старше 60 лет на 33,4–43 % (Adachi M. et al., 2003). По мнению ряда авторов, снижение кровотока и нарушение ферментативной активности печени приводит к тому, что частота случаев острого холецистита возрастает в 200 раз среди лиц 65 лет и старше (Гальперин Э.И. с соавт., 2009; Shaffer E.A., 2005).

Общепризнанным фактором риска ЖКБ считается женский пол (Diehl A.K., 1991). В мире ЖКБ у женщин встречается в 2–4 раза чаще, чем у мужчин. В отдельных регионах, например, у американских индейцев, отмечена 7-

кратная разница (Knowler W.C. et al., 1984). В возрасте старше 70 лет половые различия практически исчезают, так как увеличивается число мужчин, болеющих ЖКБ (Friedman G.D. et al., 1966). Семейная предрасположенность к ЖКБ также чаще встречается по женской линии (Gilat T. et al., 1983).

Особенности метаболизма стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста также является фактором риска ЖКБ в связи с высокой холестеринвыделительной функцией печени (Вирстюк Н.Г., Сенютович Н.Р., 2013). Особую роль в развитии холестеринового холелитиаза имеет беременность. Эстрогены усиливают выведение холестерина желчью. Имеются также данные о том, что половые гормоны, особенно прогестерон, увеличивают насыщение желчи холестерином, снижают моторику желчного пузыря. Следует учитывать тот факт, что во время беременности изменяется не только гормональный статус, но и происходит значительное увеличение массы тела, что приводит к усилению синтеза холестерина и повышает нагрузку на печень при его выведении (Никитин Ю.П. с соавт., 2005).

По данным ВОЗ, полученных в рамках программы МОНИКА (длительное мониторирование тенденций сердечно-сосудистых заболеваний и факторов, их определяющих) в качестве ее факультативного фрагмента была выполнена репрезентативная выборка неорганизованного женского населения (870 женщин в возрасте от 25 до 64 лет) и проведен скрининг состояния ЖП и показателей липидного обмена. При многофакторном анализе достоверно ассоциированы с холелитиазом только возраст и избыточная масса тела обследованных (Курилович С.А. с соавт., 2000; Shirohara H., 1996; Utter A., Goss F., 1997). Исследования, выполненные в г. Новосибирске показали, что у мужчин и женщин в возрасте 25-65 лет, страдающих ЖКБ, отмечается высокое содержание липопротеида (а) (более 30 мг/дл), тогда как у лиц без ЖКБ - низкие (0–5 мг/дл) (Григорьева И.Н., 2001). Липопротеид (а) содержит апопротеин В 100, связанный дисульфидной связью с сильно гликозилированным белком – апопротеином (а). Лп(а) используется в качестве генетического маркера ИБС и повышение его содержания при ЖКБ может предпола-

гать общность некоторых аспектов патогенеза ЖКБ и ИБС. В качестве подтверждения может служить факт, что 10,5% случаев в популяции женщин с ЖКБ страдают ИБС, тогда как при отсутствии ЖКБ распространенность ИБС составляет 11,9% , а в женской популяции в возрасте 25–64 лет – 13% (Григорьева И.Н., 2007). Корреляционная связь атеросклеротических поражений сосудов при ЖКБ и с содержанием в сыворотке крови отмечены и в работе В.Н. Медведевой и соавт. (2003).

В результате дифференцированного анализа в работе Хоконова М.А. с соавт. (2011) показателей свободнорадикальных процессов при различных формах острого калькулезного холецистита, характеризующих прогрессирующие стадии заболевания от локального процесса до общеорганизменного реагирования, выявлено, что общим для катарального и флегмонозного форм острого калькулезного холецистита явилось выраженное снижение базальных показателей интенсивности хемилюминесценции (ПИХЛб), повышение интенсивности хемилюминесценции, стимулированной зимозаном (ПИХЛс) и коэффициента активности лейкоцитов (КА), что имеет на начальных этапах заболевания защитный характер. При прогрессировании острого калькулезного холецистита до стадии гангренозного, сопровождающегося развитием осложнений (перитонит, абсцесс и др.), происходит резкий дисбаланс свободнорадикальных процессов в виде стихания кислородной и активации липидной дизрегуляцип СРП.

Следовательно, несостоятельность адаптационных, защитных и компенсаторных механизмов при воспалении происходит разобщение окислительного фосфолирирования, развивается энергодефицит, усиливается пероксидация липидов и разрушаются мембраны клеток. При нарушении функционального равновесия свободнорадикальных процессов в клетках в качестве субстрата окисления используются липиды, что в свою очередь, приводит к липидному дисбалансу. При сниженной антиперекисной активности в клетках накапливаются токсические промежуточные продукты свободнорадикального окисления, которые являются причиной разрушения

мембран клеток, их некроз, что в свою очередь, может являться прогностическим маркером течения заболевания (Анисимов В.Н. с соавт., 1999; Климов М.Е. с соавт., 1997).

Таким образом, авторы приходят к выводу, что функциональный дисбаланс проксидантной и антиоксидантной систем, появляющийся на фоне гипоксии и энергетического дефицита индуцирует перекисное окисление липидов мембран клеток с последующим некрозом гепатоцитов при остром калькулезном холецистите (Хоконов М.А. с соавт., 2011).

Установлено, что повышение уровня продуктов пероксидации липидов МДА является индикатором гибели клеток, а скорость его нарастания служит критерием тяжести течения и исхода заболевания (Анисимов В.Н. с соавт., 1999; Климов М.Е. с соавт., 1997).

Эти показатели объективизируют актуальность назначения антиоксидантных, энергокорригирующих препаратов больным с острым калькулезным холециститом с 1-х суток заболевания и обосновывают более активную (высокодозную) терапию у тяжелобольных. Дополнительное назначение патофизиологически обоснованного лечения позволяет предотвратить переход СРП из стадии дефицита кислорода и энергии в стадию некроза (Луцевич О.Э. с соавт., 2013; Совцов С.А. с соавт., 2013).

В настоящее время активно изучается роль ПОЛ и нарушений в системе АОЗ в формировании и течении ХБХ (Воевидка О.С., 1997; Голуб Т.В., 2001; Иванов Д.И. с соавт., 1996). На ранних стадиях патологического процесса наблюдается повышение содержания продуктов ПОЛ в организме и тканях, которое является сигналом для запуска системы АОЗ (Збровская И.А. с соавт., 1995; Афонина Г.Б., 1991). При длительном течении воспалительного процесса в ЖП наблюдается нарушение баланса систем, контролирующих, с одной стороны, образование, а с другой стороны элиминацию свободных радикалов (Швецова М.М. с соавт., 1998; Jaeschke H. et al., 1992).

У больных ХБХ имеет место повышение содержания в лейкоцитах крови малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгат, спонтанной хеми-

люминесценции и индуцированной железом хемилюминесценции, снижение активности ферментов АОЗ: супероксиддисмутазы и каталазы (Григорян Э.Г. с соавт., 1996; Лемешко З.А., 1997). Выявлена прямая корреляционная связь между показателями ПОЛ и активностью воспалительного процесса в ЖВП и обратная связь между показателями АОЗ и маркерами воспаления (Самсон Е.И., Малюк Л.С., 1993; Чернова В.М., 2001).

У больных ХБХ выявлено накопление тиобарбитуровых перекисей в желчи, уровень которых зависит от выраженности воспалительного процесса. Гиперпродукция цитотоксичных тиобарбитуровых перекисей является значимым фактором риска холелитиаза в сязи с инициацией механизмов гиперхолестеринохолии и гипербилирубинохолии (Швецова М.М., 1998). Кроме того, гиперлипопероксидация и связанные с нею конформационные изменения макромолекулярных соединений желчи могут быть причиной приобретения ими свойств антигенной специфичности (Eder I. et al., 1996; Taoka H., 1994).

Отмечается снижение содержания в крови больных частично восстановленного глутатиона и глутатионзависимых ферментов - глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы (Воевидка О.С. с соавт., 1995; Лукашевич И.В., 1999).

При воспалении и поражении желчевыводящих путей обнаруживается дисбаланс биоэлементов в крови и желчи. При обострении ХБХ отмечается снижение концентрации биоэлементов в печеночной и пузырной порциях желчи. Наиболее выражено снижение марганца – элемента, влияющего на прочность комплекса билирубин-ХС, что способствует выпадению компонентов комплекса в осадок (Шерлок Ш., 1999). В пузырной желчи повышено содержание калия (Tsakayannis D.E., 1996). Имеются сведения о роли марганца, меди, железа в поддержании воспалительного процесса в желчевыделительной системе путем влияния на активность ферментативных систем (АЛТ, АСТ, трипсина, амилазы), что усиливает воспалительный процесс в желчевыводящих путях (Федоров В.О. с соавт., 1994). При заболеваниях

желчевыводящих путей большую роль играют нарушения фосфорно-кальциевого обмена. При обострении ХБХ наблюдается кальцификация желчи, снижается прочность связей кальция с ЖК, образуется труднорастворимое соединение - билирубинат кальция (Knyrin K. et al., 1993).

Одним из последних достижений физиологии человека является концепция об универсальном взаимодействии основных регулирующих систем – нервной, эндокринной и иммунной. Участие в регуляции биологических процессов одновременно трех систем обеспечивает значительное увеличение надежности всего организма в целом: выход из строя одного звена регуляции может быть компенсирован другими системами. Для формирования оптимального кооперативного ответа на изменение условий функционирования какого-либо органа необходимо кооперативное изменение баланса гормонов, нейропептидов, нейротрансмиттеров и иммуномедиаторов (Акмаев И.Г., 1999; Альошин Б.В. с соавт., 1992).

Важная роль принадлежит нейроэндокринным взаимодействиям в регуляции пищеварения и эффективности всасывания питательных веществ в ЖКТ. В частности установлено, что гормоны передней доли гипофиза, надпочечниковые стероидные гормоны, а также гормоны, секретируемые клетками желудка (гастрин), поджелудочной железы (глюкагон инсулин) регулируют синтез пищеварительных ферментов, моторику желудка и кишечника (Вахрушев Я.М. с соавт., 1992). При этом, блуждающий нерв является ведущим центральным регулятором секреции желудочных и кишечных гормонов (Барашков М.Н. с соавт., 1995).

О важном значении гормональной системы в регуляции функционирования билиарного тракта было известно давно, но конкретные механизмы этих влияний оставались невыясненными.

Из большого класса стероидных гормонов способность регулировать желчеотделительную функцию печени определяется главным образом у глюкокортикоидов (Герман С.В. с соавт., 1993; Werner A. et al., 2004). Общеизвестны анаболические влияния глюкокортикоидов на печень с усилением глю-

конеогенеза, синтеза РНК и белков, активацией разных ферментных систем в гепатоцитах (Сибиряк С.В., Сергеева С.А. 1996; Старкова Н.Т., 1996). В экспериментах на собаках кортизол вызывает усиление желчевыделения и изменение качественного состава желчи вследствие стимуляции секреции ее кислотонезависимой фракции (Qi-Wey X. et al., 1996; Shurmann K. et al., 1993).

Избыток эндогенных кортикостероидов в организме расслабляет гладкие мышцы внутренних органов, вызывает снижение их моторики, амплитуды сокращений и давления в области сфинктеров (Lee S.P. et al., 1994). Гиперкортизолемия может вызывать гипокинезию желчевыводящих путей, застой желчи, дисхолию и, возможно, способствовать образованию желчных камней (Скороходов Д.Ю. с соавт., 1998). Кроме того, кортизол замедляет течение воспалительных процессов, тормозит иммунные реакции, что способствует хронизации воспалительного процесса в желчевыводящих путях (Насонов Е.Л., 1999).

При избытке кортикостероидов (у больных болезнью Иценко-Кушинга) в 91% случаев наблюдается холелитиаз (Майстренко Н.А. с соавт., 2000). ЖКБ у большинства пациентов сопровождалась гипотонией сфинктера Одди и сфинктера Люткенса без признаков застоя желчи, но со значительными нарушениями химизма желчи. Избыток эндогенных кортикостероидов сочетается с повышенной литогенностью желчи: повышением содержания ХС, относительным дефицитом ХК, выраженным дефицитом фосфолипидов в пузырной и печеночной порциях желчи (Торопков А.С., 2013; Тюрюмин Я.Л. с соавт., 2012). Склонность к гипотонии сфинктерного аппарата билиарного тракта является причиной преимущественно безболевого характера течения ЖКБ у пациентов с гиперкортицизмом (Герман С.В. с соавт., 1993).

Широкий спектр изменений в организме, происходящих при старении, обусловлен разнообразными инволютивными процессами, среди которых важнейшее место занимают расстройства эндокринной системы и снижение ее роли в регуляции гомеостаза. С возрастом гормональная регуляция существенно изменяется, что связано, как с изменением в самих железах внутрен-

ней секреции в виде атрофии клеток, так и со снижением числа и чувствительности рецепторов на органах мишенях (Вовк К.В., 2003; Яковцов Е.П. с соавт., 2004). Как следствие этих изменений происходит снижение утилизации гормонов на периферии и изменяется работа механизма обратной связи. Именно эти изменения эндокринной регуляции у пожилых и старых людей является причиной тому, что хирургические вмешательства провоцируют нарушение гормонального статуса геронтологических больных и приводит к послеоперационным осложнениям (Воротынцев А.С., 2012).

Поскольку данные об изучении гормонального статуса у больных ХБХ в настоящее время немногочисленны, имеются несистематизированные сведения по изучению одного или двух гормонов при данной патологии, является целесообразным комплексное изучение нарушения гормонального статуса у больных ХБХ.

Таким образом, на основании проведенного комплексного анализа факторов, способствующих развитию и прогрессированию ЖКБ, можно заключить, что старение, оксидативный стресс, метаболические и гормональные изменения свободнорадикальных процессов у больных с холециститом значимы и определяют течение болезни и развитие тяжелых деструктивных форм. Дисбаланс свободнорадикальных процессов, метаболических и гормональных изменений имеет пролонгированный характер, продолжается длительное время и может иметь определенную роль в дальнейшем течении болезни, объективизирует актуальность назначения антиоксидантных, энергокорригирующих, гормональных и метаболических препаратов больным с острым калькулезным холециститом.

1.3. Патофизиологическая роль оксидативного стресса, антиоксидантной защиты, гормональных механизмов в течении воспалительного процесса

В патофизиологическом аспекте воспаление - целесообразная защитно-приспособительная реакция организма, возникающая в тех случаях, когда ор-

ганизм не может справиться с флогогенным агентом путём физиологического его удаления. Флогогенным фактором считают патогенный раздражитель, сила воздействия которого, либо длительность воздействия выше, чем адаптационной потенциал ткани (Цинзерлинг А.В., 1995).

Выделяют в воспалительном процессе начальный местный уровень и последующий системный воспалительный ответ. В основе лежат базисные механизмы: активация комплемента, морфофункциональная перестройка эндотелиоцитов посткапиллярных венул и коагуляция в них крови, кининогенез, вазодилятация артериол, адгезия, трансэндотелиальная миграция и активация лейкоцитов с последующим развитием феноменов оксидативного стресса и "протеиназного взрыва" фагоцитов (Пауков В.С., 1998; 2005).

Свободнорадикальные процессы считаются общебиологическим механизмом повреждения тканей и защиты (Кения М.В. с соавт., 1993; Косовер Н. с соавт., 1979). Они принимают участие в энергетических процессах, в пролиферации и дифференцировке клеток, в транспорте электронов в дыхательной цепи митохондрий, в регуляции активности ферментов и др. Кроме того, любое воспаление сопровождается активацией свободно-радикальных процессов, связанных и продукцией активных форм кислорода фагоцитами. Генерация активных форм кислорода фагоцитирующими лейкоцитами является эволюционно отобранной формой защиты организма от бактериальных клеток. Накопление активных форм кислорода, выработанных лейкоцитами инициирует перекисное окисление липидов наружных мембран бактериальных клеток и является основным механизмом уничтожения патогенного начала (Борисов А.Е. с соавт., 2001; Кузикеев М.А., 2002).

Механизм окислительного повреждения клетки носит неспецифический характер и начинается в митохондриях. Накопление свободных радикалов нарушается функции мембран митохондрий, ведет к разобщению окислительного фосфорилирования с последующим формированием дефицита энергии в клетке. Именно недостаточность энергии основная причина изменения функции ферментов, повреждения ДНК и РНК, развития гипоксии. Гипоксия

клетки прямое следствие окислительного повреждения митохондриальных мембран, которое приводит к вторичным деструктивным процессам, сопровождающиеся нарушением архитектоники клетки и ее некрозом. Окислительное повреждение клетки получило название окислительного стресса (Хавинсон В.Х. с соавт., 2003.).

При повреждении жизненно важных тканей происходит накопление провоспалительных цитокинов в крови и реализация их регуляторных эффектов на системном уровне (синдром системного воспалительного ответа или systemic inflammatory response syndrome – SIRS) (Парахонский А.П., 2012а).

Регулирующее влияние на течение воспаления на местном и системном уровне могут оказывать ряд гормонов. Во-первых, участвуя в формировании и развитии общего и местного адаптационных синдромов, надпочечниковые гормоны повышают устойчивость тканей по отношению к инфекционному агенту (Гросман М., 1981). Во-вторых, ряд гормонов, включая половые, влияет на процессы белкового синтеза, в том числе и на синтез иммуноглобулинов (Smith R.G. et al., 2005). В-третьих, некоторые гормоны оказывают непосредственное влияние на те или иные иммунные процессы (так, например, адреналин активирует фагоцитоз, глюкокортикоидные гормоны способствуют перераспределению лейкоцитов между периферической кровью и костным мозгом). В-четвёртых, гормоны оказывают существенное влияние на течение воспалительной реакции: достаточно вспомнить предложенное Селье деление кортикоидных гормонов на "провоспалительные" и "антивоспалительные" (цит. по Никонову В.В., 2002).

Острое воспаление является неспецифическим защитным ответом организма или ткани, которое направлено на уничтожение патогенного фактора и его элиминацию из организма. Формирование хронического воспаления является следствием несостоятельности защитных сил организма и поэтому приобретает характер повреждающего фактора (Дубинина Е.Е., 2001). Несостоятельность защитных механизмов может быть обусловлена биологиче-

скими особенностями возбудителя, иммунодефицитом, возрастными особенностями систем адаптации (Лахин Р.Е., 1998; Лейшнер У., 2001). Хроническое воспаление, в отличие от острого, не сопровождается формированием полноценного комплекса реакций организма, способных обеспечить регенерацию поврежденных тканей, препятствовать периодическому рецидиву воспалительной реакции. Более того, при хроническом воспалении возникает ряд патологических реакций, замыкающихся в порочный круг, что превращает воспаление из фактора защиты в фактор повреждения (Парахонский А.П., 2012).

Воспаление приобретает хронический характер при длительном стрессе и других ситуациях, сопровождающихся повышением секреции катехоламинов и стероидных гормонов. Катехоламины являются активаторами свободнорадикальных процессов, а стероидные гормоны, как иммуносупрессоры подавляют пролиферацию лейкоцитов. Активированные макрофаги синтезируют арахидоновую кислоту, тромбоцитарные факторы роста и другие медиаторы воспаления, потенцирующие вторичную альтерацию. В развитии повреждения тканей принимают участие токсические метаболиты кислорода, протеазы, факторы хемотаксиса нейтрофилов, факторы свёртывания, метаболиты арахидоновой кислоты и оксид азота (Безручко Н.В. с соавт., 2008; Ерюхин И.А. с соавт., 1995).

Кортизол является главным глюкокортикоидным гормоном, участвующим в процессе регуляции воспаления, его влияние на организм очень разнообразно: он регулирует глюкогенез, повышает уровень сахара в крови, обладает мощным противовоспалительным эффектом (Борисов А.В. с соавт., 2000; Тотиков В.З. с соавт., 2005; Калагина Л.С., 2011). Кортизол, как иммуносупрессор влияет на большинство иммунокомпетентных клеток, которые вступают в иммунные или воспалительные реакции, тем самым проявляя антиаллергические свойства. Таким образом, кортизол осуществляет связь между процессами высвобождения и активации защитных механизмов, одной

стороны, с другой стороны ограничивает чрезмерную активацию этих процессов, предупреждая повреждение или гибель клеток (Беркегейм М., 2005).

Важным звеном ограничения разрушительного эффекта кортизола являются половые гормоны сетчатой зоны надпочечников. Тестостерон, эстроген, прогестерон не только дополняют пул половых гормонов, но и выполняют роль антиоксидантов. Этот эффект гормонов имеет особое значение при старении организма, т.к. ограничивают дегенеративные процессы, сопряженные с окислительными реакциями, развивающимися по мере старения (Прокопенко Л.Г. с соавт., 2009).

Несмотря на то, что средние показатели содержания кортизола, тестостерона, инсулина и гормона роста у людей старческого возраста достоверно не отличаются от таковых у людей пожилого возраста, отмечается расширение пределов колебаний этих показателей и корреляционных зависимостей между ними (Калинченко С.Ю. с соавт. 2007; Юрьев, Ю.Ю. с соавт., 2009; Киприянова К.Е. с соавт., 2015.).

Одним из физиологических признаков старения является изменение соотношения гонадотропных гормонов. У мужчин уровень ФСГ остается относительно постоянным по 60-летнего возраста, а уровень ЛГ не меняетсядо 70 лет (Типисова Е.В., 2014). В старческом возрасте содержание ФСГ повышается в 4,5 раза, ЛГ в 2,8 раз по сравнению с пожилым возрастом. Это связано с резким ограничением репродуктивных возможностей организма и соответствующих изменений в половых железах. В числе таких возрастных изменений недостаточная продукция тестикулярного гормона ингибина, тормозящего синтез ФСГ по механизму обратной связи (Ткаченко Б.И., 2001),а также снижение числа и чувствительности рецепторов ЛГ на поверхности клеток Лейдига (Ниткин Д.М. с соавт., 2008). Установлено, что концентрация этого гормона в сыворотке крови у мужчин прогрессивно уменьшается от 34 лет до 60 лет и дальнейшее последовательное снижение его содержания от пожилого к старческому возрасту (Молодовская И.Н. с соавт., 2012). В старческом возрасте содержание ДГЭА-С достоверно ниже, чем у мужчин пожило-

го возраста. В исследовании Борисова О.А. (2012) были изучены механизмы сопряжения между возрастным андрогенным дефицитом полового и надпочечникового генеза и параметрами оксидативного стресса, провоспалительной цитокинемии. В результате было установлено, что развитие синдрома возрастного андрогенного дефицита сопровождается провоспалительной цитокинемией, что выражается в достоверном увеличении содержания фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови в среднем на 16,8%. При возрастном андрогеном дефиците в пожилом возрасте наблюдается увеличение концентрации малонового диальдегида в среднем на 29,2%, снижение содержания сульфгидрильных групп в среднем на 8,1%, что свидетельствует о вкладе оксидативного стресса в патогенез гипогонадизма.

В исследованиях, проведенных Шмалий А.В. (2009), показано, что при старении гормональный статус изменяется и характеризуется стероидным дисбалансом, который играет важную роль в формировании инволютивных процессов и возрастной патологии. В частности, снижение уровня дегидроэпиандростерона (ДГА) и дегидроэпиандростерон сульфата (ДГАС), приводит к повышению соотношения молярных концентраций гормонов в крови К/(ДГА+ДГАС), которое является биомаркером старения организма и развития возрастной патологии. Показано, что ДГА, ДГАС и кортизол являются регуляторами ключевых клеточных процессов, таких как пролиферация, апоптоз, а также физиологических процессов, которые протекают на мембранах с участием свободнорадикального окисления (Козлов А.И., Козлова М.А., 2014; Selvaraju R. et al., 2010). Однако, данных о роли гормонов в качестве прооксидантов или антиоксидантов при конкретных патологических состояниях крайне мало. Это связано с тем, что человек существенно отличается от животных вовлечением стероидных гормонов в регуляцию гомеостаза при стрессе и формировании адаптивных процессов и имеет особенности секреции ДГАС (Никитин Ю.П. с соавт., 2005; Хрисанфова Е.Н., 2005).

В связи с вышеизложенным, в качестве проблемной ситуации необходимо отметить отсутствие системного подхода в изучении ассоциации между

характером протекания воспалительного процесса, гормональными изменениями половых и стероидных гормонов и параметрами оксидативного стресса, антиоксидантной системы защиты в зависимости от гендерных и возрастных аспектов. В этом направлении изучения проблемы сведения разноречивы и требуют дальнейшей систематизации.

1.4. Патофизиологическая и диагностическая значимость исследования желчи у больных с хроническим холециститом

В настоящее существует проблема дифференциальной диагностики осложнений желчнокаменной болезни не только по показателям метаболизма гепатоцитов, но и по состоянию про- и антиоксидантой систем, которые позволят осуществлять мониторинг воспаления в желчных путях (Хуцишвилли М.Б., Рапопорт С.И., 2002). Существует мнение, что информативность биохимических показателей желчи значительно выше, чем крови, т.к. адекватнее отражают локальные изменения, происходящие в гепатобилиарной системе (Седов А.П. и соавт., 2009). Однако, биохимические исследования желчи сопряжены с определенными трудностями ее получения в чистом виде, в связи с чем сведений о состоянии про- и антиоксидантных систем желчи в норме и при различных патологических состояниях крайне мало. Поэтому на сегодняшний день отсутствуют клинико-лабораторные алгоритмы прогноза заболеваний гепатобилиарной системы, отражающие окислительный статус печени. В связи с этим, поиск маркеров и разработка новыхклинико-лабораторных алгоритмов диагностики и прогноза болезней гепатобилиарной системы, в том числе и ЖКБ является актуальной проблемой (Рязанов Д.Ю., Михеев Ю.А., 2006).

К числу известных фактов относится усиление окисления компонентов желчи на ранних этапах образования желчных камней. Активация свободнорадикального окисления приводит к накоплению продуктов перекисного окисления липидов, которые способствуют агрегации и агломерации желчных везикул с последующей кристаллизацией и осаждением макромолекул

желчи уже в виде конкрементов (Швецова М.М. и соавт., 1998). На основании этого авторы предполагают, что элементный состав желчных камней в значительной степени определяется взаимодействием компонентов желчи с продуктами свободнорадикального окисления. Следовательно, физико-химический состав желчи может оказаться значимым на ранних этапах формирования холелитиаза. При этом особую значимость приобретает оценка про- и антиоксидантного баланса желчи, т.к. его можно использовать для оценки вероятности перекисной модификации липидов и нерегулируемой генерации свободных радикалов, поддерживающих локальный воспалительный процесс (Ушкалова В.Н. с соавт., 1993; Cruz A. et al., 2001).

В работе М.И. Быкова (2015) при изучении метаболических процессов в желчи у больных с обструктивными процессами на пути желчеоттока было показано, что желчевыводящие пути отдают автономными механизмами регуляции окислительных процессов на местном уровне. Нарушение функционального равновесия в системе антиокисления может стать причиной к утяжелению патологического процесса, повышению риска неблагоприятного исхода или рецидива калькулезного ходецистита. Установленные авторами изменения липидного состава желчи, проявлялись снижением уровня общих липидов и увеличением содержания холестерина. Подобные изменения приводят к биохимической нестабильности желчи и повышению показателя ее литогенности - основной причины формирования микроконкрементов. Выполненное авторами изучение антиоксидантных характеристик желчи позволили использовать их для выбора рационального подхода в хирургическом лечении больных с обструкцией ЖВП. (Bykov M.I., Basov A.A., 2015).

В другой своей работе Быков М.И. у больных с рецидивными холедохеальными конкрементами биохимическая оценка выраженности ее метаболических нарушений проводилась непосредственно в желчи. В результате были выявлены достоверные изменения прооксидантно-антиоксидантной системы и липидного спектра желчи в сравнении с показателями у больных с первичным холедохолитиазом. В частности, при реци-

дивном холедохолитиазе снижение общей анти оксидантной активности составляло 42,4%, а повышение уолвня вторичных продуктов перекисного окисления липидов МВХЛ и ПХЛ составило 6,8% и 16,2% соответственно. Усиление пероксидации липидов происходило на фоне повышения уровня общих липидов на 51,7% и холестерина на 18,6%, что и стало причиной повышения показателя литогенности на 81,4%. Следовательно, риск повторного литогенеза и рецидива заболевания, в определенной мере зависит от окислительного статуса желчи (Bykov M.I., Basov A.A., 2015a).

На основании данных авторов можно с уверенностью говорить о том, что подобный подход к анализу патогенеза целого ряда патологических состояний гепато-билиарной системы по показателям липидного обмена и фукнционального состояния свободнорадикальных процесоов в желчи может существенно повысить эффективность диагностики дисхолии, осуществить выбор оптимальной билиарной декомпрессии и поводить патогенетически обоснованную коррекцию холестаза (Быков М.И. 2015б, 2015в, 2015г).

ГЛАВА 2
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В работе были обследованы 127 больных желчнокаменной болезнью, что соответствует классу Международной классификации болезней 10 пересмотра K80,0 и контрольная группа в количестве 52 лиц практически соответствующего возраста и пола. Больные клинической группы проходили лечение в хирургическом отделении "Городской больницы №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону" (МБУЗ "ГБ №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону") и в хирургическом отделении Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ) в 2013-2015 г.г. Больные ЖКБ составили клиническую группу, а в контрольную группу вошли клинически здоровые лица сопоставимые по полу и возрасту. Контрольная группа была сформирована по результатам диспансерного наблюдения сотрудников Ростовского государственного медицинского университета. Общая клиническая группа пациентов была разделена на две группы:

1 группа – 44 пациента с диагнозом камни желчного пузыря с острым холециститом или острый калькулезный холецистит (ОКХ) (код по МКБ-10 K80.0), фаза обострения и

2 группа – 83 пациента с диагнозом камни желчного пузыря с хроническим холециститом или хронический калькулезный холецистит (ХКХ) (код по МКБ-10 K80.1), фаза – вне обострения.

Осложнения основного заболевания в 1 и 2 группе отсутствовали.

В каждой группе выделяли подгруппы в зависимости от пола и возраста. Пациентов по возрастным периодам распределяли с учетом данных Европейского регионального бюро ВОЗ: пожилой возраст длится у мужчин с 61 до 74

лет, у женщин - с 56 до 74 лет. Зрелый возраст соответствует у женщин диапазону 36-55 лет, у мужчин – 36-60 лет. Чтобы исключить особенности гормональной регуляции у женщин в репродуктивном периоде, в обследование были включены женщины постменопаузального периода. Все женщины на момент обследования имели стойкое отсутствие менструаций как минимум в течение одного года, что позволило нам использовать показатели прогестерона как промежуточного звена синтеза стероидных гормонов.

Критериями включения в клиническую группу исследования были:

1. Наличие камней в желчном пузыре
2. Холецистит
3. Постменопауза у женщин
4. Возраст больных 36-74 года
5. Информированное согласие на использование биологических субстратов для исследования

Критериями исключения из исследования были:

1. Наличие осложнений ЖКБ (обтурации и гнойного воспаления)
2. Холангит
3. Оперативные вмешательства на половых железах и надпочечниках
4. Обструкция желчевыводящих путей злокачественными новообразованиями и доброкачественными стриктурами
5. Осложненный хронический панкреатит
6. Злокачественные опухоли печени
7. Декомпенсация соматических заболеваний: хроническая сердечная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность, хроническая почечная недостаточность.

Кроме общеклинического исследования больных осуществляли специальные методы исследования сыворотки крови, желчи и желчных камней. У больных 1 группы забор крови проводили непосредственно при госпитализации, у пациентов 2 группы за 24 часа до операции. В контрольной группе забор крови проводили по результатам диспансерного наблюдения сотрудни-

ков Ростовского государственного медицинского университета. Желчь в объеме 15-20 мл аспирировали из желчного пузыря через стерильный катетер при выполнении холецистэктомии и сразу отправляли для исследования в биохимическую лабораторию. Желчные камни доставали путем вскрытия удаленного желчного пузыря. В плазме крови и желчи пациентов определяли показатели свободно- радикального окисления путем оценки Fe^{2+}-индуцированной хемилюминесценции и измерения амплитуды быстрой вспышки (H), амплитуды медленной вспышки (h), светосуммы (Sm) и тангенса угла наклона левого плеча медленной вспышки (tgα). Данный раздел работы был выполнен в ФГАОУ ВО "Южный федеральный университет" Министерства образования и науки РФ на кафедре биохимии и микробиологии Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского.

В Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России в плазме крови больных определяли активность ферментов антиоксидантной системы - супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, церулоплазмина, а также содержание кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС), тестостерона и прогестерона.

Исследования по определению физико-химической структуры и микроэлементного состава желчных камней методом рентгенофлуоресцентного анализа, сканирующей электронной микроскопии проводили в Институте нанометровой оптики и технологии (Берлинский Центр материалов и энергии имени Гельмгольца).

Использование многомерных статистических методов анализа позволило оценить системный характер возрастных, гендерных, гормональных аспектов, состояния баланса между прооксидантными и антиоксидантными факторами на локальном и организменном уровнях при различном течении ЖКБ и разработать модель по определению риска обострений ХКХ.

2.2. Общая характеристика групп больных желчнокаменной болезнью

Группы больных были сформированы с равномерным распределением по полу для изучения гендерных особенностей патогенеза заболевания. В таблице 2.1 отражено количество больных женского и мужского пола в изучаемых группах: в 1 группе – женщин 24 (54,5%), мужчин 20 (45,5%), во 2 группе – женщин 43 (51,8%), мужчин – 40 (48,2%), в контрольной группе женщин 23 (44,2%), мужчин 29 (55,8%).

Таблица 2.1 – Распределение больных контрольной и клинической группы по полу

Число	Контрольная группа (n=52)		Клиническая группа			
			1 группа (n=44)		2 группа (n=83)	
	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.
Абс.	29	23	24	20	43	40
%	55,8	44,2	54,5	45,5	51,8	48,2

Возраст больных варьировал от 39 до 72 лет в клинической группе и от 41 до 70 лет в контрольной группе и соответствовал зрелому и пожилому (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Распределение больных контрольной и клинической группы по полу и возрасту

Возраст	Контрольная группа (n=52)		Клиническая группа			
			1 группа (n=44)		2 группа (n=83)	
	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.
Зрелый	14 (27%)	11 (21%)	13 (29%)	11 (25%)	28 (34%)	24 (29%)
Пожилой	15 (29%)	12 (23%)	11 (25%)	9 (21%)	15 (18%)	16 (19%)

В 1 группе число женщин и мужчин зрелого возраста было 54,2% и 55%, а пожилого – 45,8% и 45%, соответственно. Во 2 группе среди женщин и мужчин в зрелом возрасте наблюдалось 65,1% и 60%, а в пожилом возрасте – 34,9% и 40%. В контрольной группе число женщин и мужчин зрелого возраста было 47,8% и 48,3%, а пожилого – 52,2% и 51,7%, соответственно. В 1

группе длительность ЖКБ была от 0 до 5 лет, а во 2 группе – от 1 мес до 18 лет (таблица 2.3). Наибольшее количество больных в 1 группе болело 1-6 мес., а во 2 группе – 3-5 лет.

Таблица 2.3 – Распределение больных ЖКБ в зависимости от длительности заболевания

Длительность ЖКБ	1 группа (n=44)		2 группа (n=83)	
	Абс.	%	Абс.	%
До 1 мес	12	27,3	-	
1-6 мес	15	34,1	3	3,6
6-12 мес	9	20,5	8	9,6
1-3 года	6	13,6	15	18,1
3-5 лет	2	4,5	26	31,3
5-10 лет	-		20	24,1
Более 10 лет	-		11	13,3
Всего	44	100,0	83	100,0

При поступлении у больных 1 группы наблюдался лейкоцитоз (11,4±1,5 $x10^9$/л), нейтрофильный сдвиг с повышением палочкоядерных форм до 8,0±0,4% в среднем, ускорение СОЭ до 36,0±1,0 мм/ч (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Показатели периферической крови у больных клинических групп (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=52)	1 группа (n=44)	2 группа (n=83)	p_{1-2}
Лейкоциты крови, $x10^9$/л	7,1±0,4	11,4±1,5*	7,5±0,8	<0,05
Палочко-ядерные нейтрофилы, %	1,7±0,2	8,0±0,4*	5,5±0,3*	<0,001
Лимфоциты крови, %	25,3±1,8	17,9±1,4*	24,2±1,7	<0,05
СОЭ, мм/ч	12,9±1,7	36,0±1,0*	24,6±1,2*	<0,001

Примечание: * - достоверные различия по сравнению с контрольной группой при $p<0,05$.

У больных 2 группы воспалительные изменения периферической крови были выражены слабо: нейтрофильный сдвиг в сторону юных форм, ускорение СОЭ до 24,6±1,2 мм/ч.

Исходные биохимические показатели в сыворотке крови у больных клинических групп представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Биохимические показатели в сыворотке крови у больных клинических групп (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=52)	1 группа (n=44)	2 группа (n=83)	p_{1-2}
Общий холестерин, ммоль/л	4,7±0,63	5,2±0,36	5,6±0,48	<0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	16,1±0,38	31,5±2,31*	17,5±0,93	<0,001
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,0±0,21	6,58±0,72*	5,72±0,50*	<0,05
Билирубин непрямой, мкмоль/л	12,3±0,46	24,4±1,26*	12,8±0,93	<0,001
АЛТ, Ед/л	22,3±1,12	92,1±2,71*	46,4±3,18*	<0,001
АСТ, Ед/л	20,4±0,86	79,7±2,62*	41,8±2,95*	<0,001
ГГТ, Ед/л	36,3±1,38	65,3±1,28*	50,3±2,73*	<0,001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	65,2±1,55	203,2±5,82*	88,2±4,96*	<0,001

Примечание: * - достоверные различия по сравнению с контрольной группой при $p<0,05$.

У больных 1 группы при госпитализации отмечалась гипербилирубинемия с повышением одновременно прямой и непрямой формы, повышение активности печеночных ферментов АЛТ (в 4,1 раза), АСТ (3,9 раза), ГГТ (в 1,8 раза), что свидетельствовало о цитолизе гепатоцитов. Щелочная фосфатаза была повышена до 203,2±5,82 Ед/л, что явилось следствием обструкции желчевыводящих путей. У больных 2 группы имело место слабо выраженное повышение активности АЛТ до 46,4±3,18 Ед/л, АСТ до 41,8±2,95 Ед/л, ГГТ до 50,3±2,73 Ед/л, щелочной фосфатазы до 88,2±4,96 Ед/л. У пациентов 1 груп-

пы гипербилирубинемия, гиперферментемия печеночных ферментов была выражена в большей мере с достоверным отличием показателей ($p<0,05$).

2.3. Методы исследования больных

Биохимические исследования крови

Исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Advia 1650 (Siemens Healthcare Diagnostics), США.

Концентрацию общего билирубина в сыворотке крови определяли фотометрическим методом с использованием набора реактивов "Билирубин-Ново" (ЗАО "Вектор-Бест"). Метод определения общего и прямого билирубина крови основан на взаимодействии дизотированной сульфаниловой кислоты с метиленовой группой билирубина с образованием азобилирубина желтого цвета Нормальное содержание общего билирубина – 3,4-20,5 мкмоль/л. Норма прямого билирубина – 0–5,4 мкмоль/л).

Активность трансаминаз в сыворотке крови для оценки гепатоцитолиза определяли кинетическим методом.

Метод определения аланинаминотрансферазы (АЛТ) основан на реакции переноса аминогруппы, катализируемой АЛТ, с образованием пирувата, который восстанавливается с одновременным окислением НАДН до НАД Нормы для АЛТ: женщины – до 34 ед/л, мужчины – до 40 ед/л.

Метод определения аспартатаминотрансферазы (АСТ) основан на реакции переноса аминогруппы, катализируемой АСТ, с образованием оксалоацетата, который восстанавливается с одновременным окислением НАДН до НАД. Референтные значения активности для АСТ составляли: женщины – до 31 ед/л, мужчины – до 38 ед/л.

Щелочная фосфатаза определялась на основе реакции гидролиза ЩФ р-нитрофенилфосфата с образованием р-нитрофенола желтого цвета. Норма щелочной фосфатазы (ЩФ) – 25-100 ед/л.

Гамма-глутамилтрансфераза выявлялась измерением разницы оптической плотности между двумя временными точками реакции (норма ГГТ – 0–75 ЕД/л).

Проводились гематологические исследования на автоматическом гематологическом анализаторе Advia 120 (Siemens Healthcare Diagnostics), США. Принцип измерения – оптический. Дифференцировка белых клеток крови осуществлялась при помощи галогенового источника с использованием пероксидазного метода окраски.

Содержание общего холестерина в сыворотке крови определение энзиматическим колориметрическим методом Триндера. Он основывается на реакции гидролиза эфиров холестерина холестеринэстеразой с образованием неэстерефицированного холестерина. В результате образовавшийся и имеющийся в пробе неэстерефицированный холестерин окисляется кислородом воздуха под действием холестеролоксидазы, с образованием эквимолярного количества перекиси водорода, которая под действием пероксидазы окисляет хромогенные субстраты с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски продукта, определяемая фотоэлектроколориметрически, пропорциональна концентрации содержания общего холестерина в исследуемой пробе сыворотки крови. Результаты исследования выражали в ммоль/л сыворотки крови.

Оценка активности процессов свободно-радикального окисления в крови и желчи больных ЖКБ

Забор крови из кубитальной вены у пациентов 1 группы проводили непосредственно при госпитализации, а у пациентов 2 группы за 24 часа до операции. Желчь в объеме 15-20 мл аспирировали из желчного пузыря через стерильный катетер в ходе операции при выполнении холецистэктомии путем пункции желчного пузыря в бессосудистой зоне (чтобы предотвратить попадание крови в желчь) и сразу отправляли для исследования в биохимическую лабораторию.

Интенсивность свободно-радикального окисления (СРО) изучали методом хемилюминесцентного анализа на отечественном хемилюминотестере ЛТ-1 производства НПО "Люмин", оснащенном компьютерным обеспечением, по методике Басова А.А. с соавт. (2003).

Принцип метода заключался в следующем: СРО в субстрате (желчь, кровь) индуцируется H2O2 с сульфатом железа. В системе наблюдается каталитическое разложение гидроперекиси или перекиси ионами металлов переменной валентности. При этом образуются свободные радикалы, представленные R, OH, RO, RO2, O2. Рекомбинация радикалов влечет за собой образование неустойчивых продуктов, распад которых происходит с выделением кванта света. Длительность свободнорадикального процесса 30 секунд. Оценка интенсивности СРО происходит по параметрам светосуммы именно за эти 30 секунд. Характеризуется потенциальная способность биосубстрата к окислению в реакции Фентона, выраженность процесса окисления при инициировании окислительной деградации липидов. Метод позволяет оценить паритет антиоксидантных и прооксидантных механизмов, так как на интенсивность свечения оказывает влияние полный комплекс соединений. Оценка кинетики (этапности) хемилюминесценции позволет расширить информативность методики.

Методика осуществления метода заключалась в том, что в измерительную кювету помещали 0,1 мл биологического субстрата, 0,4 мл раствора сульфата железа (0,05 мМ), 0,4 мл фосфатного буфера (pH=6,8). Реакцию радикального окисления люминола запускали впрыскиванием с помощью шприца-дозатора через инжектор 0,5 мл 3 % перекиси водорода. Далее кювету располагали в кюветодержатель и производили измерения.

Интенсивность вспышки хемилюминесценции регистрировали в условных единицах. Fe^{2+}-индуцированную хемилюминесценцию оценивали по алгоритму, разработанному Владимировым Ю.А. с соавт. (1991). Программное обеспечение позволяло оцифровать аналоговый сигнал и рассчитать амплитудно-временные показатели.

При этом определяли следующие параметры в относительных единицах (Павлюченко И.И. и соавт., 2006):

- "спонтанный свет" - спонтанная светимость биопробы. Показатель характеризует интенсивность перекисного окисления без внешнего вмешательства;

- "амплитуда быстрой вспышки" (H) - пиковая интенсивность свечения биопробы, наблюдаемая сразу после введения инициирующей жидкости - перекиси водорода (H_2O_2). Показатель зависит от содержания гидроперекисей в биологической среде, интенсивности окисления ионов Fe^{2+} и от скорости образования в среде активных форм кислорода;

-"высота медленной вспышки" (h) - максимально возможная интенсивность перекисного окисления липидов после введения H_2O_2. Косвенно указывает на содержание субстратов, способных к переокислению;

-"светосумма медленной вспышки" (Sm) - количество перекисных радикалов RO_2*, образовавшихся на одну молекулу H_2O_2. Характеризует потенциальную способность биосубстрата к развитию цепных процессов окисления при инициации их ионами металлов переменной валентности;

-"скорость окисления липидов" (tgα) - скорость нарастания или градиент интенсивности свечения биопробы.

Исследование системы антиоксидантной защиты в плазме крови

Для определения содержания ферментов кровь из локтевой вены пациентов собирали, замораживали и хранили при t=-70°C от 1 до 5 суток. Плазму крови получали путем центрифугирования при 1500 об./мин.

Эффективность антиоксидантной защиты крови оценивали по активности ферментов-антиоксидантов:

-супероксиддисмутазы (СОД)

-каталазы

- церулоплазмина (ЦП)

- глутатионпероксидазы.

Активность СОД определяли по методу Сирота Т.В. (1999), основанном на ингибировании восстановления нитросинего теразолия (НТС) с помощью супероксида, генерирующегося при аутоокислении адреналина. Единица измерения - ед.акт./мл.

При определении активности СОД смешивали гемолизат крови (1:10), этиловый спирт, хлороформ и KH2PO4. Далее центрифугировали смесь в течение 30 мин при 5000 об/мин. Следующим этапом добавляли в опытную пробу супернатант, а в контрольную пробу - дистиллированную воду. В опытную и контрольную пробирки добавляли инкубационную смесь (смесь ЭДТА-Na2, нитросинего тетразолия, феназинметасульфата в фосфатном буфере) и раствор НАДН. На спектрофотометре определяли экстинцию контрольной и опытной проб при 540 нм.

СОД является основным ферментов у аэробных организмов для внутриклеточной защиты от радикалов. Переходя в плазму, фермент быстро разрушается. СОД контролирует каталитическую реакцию дисмутации супероксидных радикалов, в результате чего образуются перекисные формы водорода и кислорода. В результате СОД может изменить скорость свободнорадикальных внутриклеточных процессов на начальных этапах. СОД имеет несколько изоферментных форм. СОД относят к прооксидантам, учитывая его способность взаимодействовать с перекисью водорода, что приводит к образованию гидроксильного радикала и супероксид-аниона. Снижение активности СОД можно интерпретировать как недостаточную выраженность защиты от активных метаболитов кислорода, которые могут накапливаться при усилении цитотоксического действия перекиси водорода в результате дисмутации супероксида.

При определении активности каталазы в плазме крови использовали метод М.А. Королюк и соавт. (1988). Данный метод основан на спектрофотометрическом измерении количества окрашенного продукта, образующегося при реакции H_2O_2 с молибденовокислым аммонием. Максимальное светопоглощение наступает при длине волны 410 нм. В связи с этим на этой же дли-

не волны определяют интенсивность окраски на спектрофотометре. Реакция запускается добавлением 0,1 мл сыворотки крови к 2 мл 0,03 % раствора перекиси водорода. В холостую пробу вместо сыворотки вносят 0,1 мл дистиллированной воды. Реакцию останавливают через 10 минут добавлением 1 мл 4% молибдата аммония. Раствор, где вместо перекиси водорода вносят дистиллированную воду, являлся контрольным.

Каталаза относится к гемосодержащим ферментам. Защищает от перекиси водорода, поскольку катализирует процесс разложения перекиси водорода на молекулярный кислород и воду. В окисленном состоянии каталаза выступает как пероксидаза, отвечая за реакции окисления альдегидов и спиртов. Кроме того, каталаза является посредником образования активных форм кислорода, поскольку при разложении H_2O_2 около 5% кислорода находится в возбужденном синглетном состоянии. Каталазу можно назвать ферментом специфической антиоксидантной защиты эндотелия. У здоровых доноров уровень каталазы плазмы 34,4±2,8 мкмоль H_2O_2/мин. При компенсации усиления перекисных процессов происходит повышение активности каталазы. Снижение активности каталазы при усилении пероксидации свидетельствует о наступлении стадии декомпенсации.

Глутатионпероксидаза реализует свои защитные свойства путем восстановления гидроперекисей свободных жирных кислот, фосфолипидов, эстерифицированных жирных кислот. Активность глутатионпероксидазы определяли по скорости окисления восстановленного глутатиона в присутствии гидроперекиси третичного бутила по методу Моина В.М. (1986).

В контрольную и опытную пробы добавляли трис-HCl-буфер (pH=8,5, содержащий ЭДТА, азид натрия и восстановленного глутатиона). В опытную пробирку добавляли гемолизат. Преинкубировали в термостате 10 мин при t=37°C. В обе пробирки вносили гидроперекись третичного бутила. Инкубировали 5 мин при t=37°C. Затем в контрольную добавляли гемолизат. Реакцию останавливали добавлением 20% трихлоруксусной кислоты. Центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Из каждой пробирки отбирали получен-

ный супернатант и добавляли смесь трис-HCl-буфера и реактива Элмана. Измеряли экстинцию контрольной и опытной проб при 412 нм.

Активность данного фермента выражали в нмоль/мин/мл.

Определение количества церулоплазмина (ЦП) сыворотки крови проводили модифицированным колориметрическим методом Ревина, описанным Кольб В.Г. и соавторами (1982) при длине волны 530 нм. Принцип метода основан на окислении n-фенилендиамина при участии ЦП. Содержание ЦП выражали в мкмоль/л.

Церулоплазмин как медь-содержащий белок одает оксидазным действием, поскольку активно участвует в окислительно-восстановительных реакциях. Фермент принимает участие в окислении различных веществ. Механизм окисления церулоплазмином субстратов основывается на ведущей роли в катализе ионов меди, которые восстанавливаются первоначальным субстратом, а затем окисляются вторым субстратом (молекулярным кислородом) с образованием воды.

Определение микроэлементного состава и морфологии желчных камней

Морфология поверхности и внутренних зон камней исследована методом сканирующей электронной микроскопии с использованием канала вывода монохроматизации синхротронного излучения КМС-2, экспериментальной станции КМС-2 XANES и электронного микроскопа LEO 1560 Института Нанометровой оптики и технологии (Берлинский Центр материалов и энергии имени Гельмгольца). Микроэлементный статус образцов был определен методом рентгенофлуоресцентного анализа. Спектры рентгеновской флуоресценции были зарегистрированы на линии КМС-2, источника синхротронного излучения Bessy (II) (Берлин, Германия). Для определения элементного состава образцов были зарегистрированы обзорные спектры с экспозицией в 10 сек. Измерения проведены в диапазоне энергии ионизации от 1 до 12 кэВ, что соответствует диапазону определяемых элементов от Na до Br. С использованием программного кода Winshell (Max) была проведена идентификация

Kα- характеристических линий исследуемых образцов. Погрешность определений всех элементов находилась в пределах 2-5 отн.%.

Определение гормонов крови

Забор крови для исследования осуществляли в утреннее время с 7^{00} до 9^{00} натощак, а в контрольной группе с 8^{00} до 9^{00} натощак. Полученную в результате центрифугирования сыворотку крови замораживали и хранили при t=-70°С. После однократного размораживания иммуноферментным методом проводили определение содержания в сыворотке крови кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС), тестостерона и прогестерона с помощью наборов реагентов для иммуноферментного анализа "Кортизол-ИФА", "Дедидроандростерона сульфат-ИФА", "Тестостерон-ИФА", "Прогестерон-ИФА" коммерческими наборами фирмы ООО "ХЕМА" (Germany) с использованием анализатора Victor 2 (Финляндия). Чувствительность метода определения и коэффициенты вариации составили: для кортизола - 12 нмоль/л и 8,0 %, для ДЭАС - 0,05 мкг/мл и 8,0%, для тестостерона - 0,3 нмоль/л и 8,0%, для прогестерона - 0,5 нмоль/л и 8,0%.

2.4. Статистическая обработка результатов

При сравнении дискретных переменных (качественных показателей) и анализе их сопряжения использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Мантеля-Хэнзеля на правдоподобие (M-L Chi-square), коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Основными условиями применения коэффициента ранговой корреляции были: переменные, измеренные в количественной (ранговой, метрической) шкале на одной и той же выборке объектов; связь между переменными являлась монотонной. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена позволял оценить тесноту связи между двумя порядковыми качественными признаками.

Статистическую связь между признаками считают значимой, если соответствующий уровень доверительной вероятности $p \leq 0,05$.

Исследованные количественные величины в работе были представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины. Проверку на нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса и Лиллиефорса.

Достоверность различий средних величин независимых выборок (то есть между группами) оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна-Уитни при отличии распределения показателей от нормального. Критерии Стьюдента и Манна-Уитни предназначены для оценки различий между двумя выборками по уровню какого-либо признака, количественно измеренного.

Данные методы оценки достоверности различия средних чаще всего используются в научных исследованиях и при соблюдении условий не имеют противопоказаний к применению (Кобзарь А. И., 2006). Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Модель по определению риска обострений ХКХ была построена с использованием метода множественной регрессии. Влияние каждого фактора в прогноз состояния оценивали по β-стандартизированному коэффициенту регрессии.

Оценка чувствительности, специфичности и прогностической значимости диагностических диагностических тестов проводили на основании составленной матрицы решения (таблица 2.6) и соответствующих формул.

Таблица 2.6 – Макет матрицы решения для определения диагностической чувствительности и специфичности метода

Состояние	Исход теста	
	Положительный	Отрицательный
Есть	a	B
Нет	c	D

Диагностическая чувствительность теста (sensitivity) – вероятность выявления болезни или состояния при положительном результате теста, определялась как Se=a/(a+b)∗100%. Специфичность (specificity) – вероятность отрицательного теста у здоровых лиц, рассчитывалась как Sp =d/(d+c)∗100%. Прогностическая значимость положительного результата теста для выявления болезни рассчитывали по формуле: PV+=a/(a+c). Прогностическая значимость отрицательного результата теста для выявления болезни рассчитывали по формуле: PV-=d/(d+b). Кроме того, оценку диагностической эффективности тестов проводили с помощью анализа ROC – кривых и определения площади под ROC – кривой (AUC) (Zweig M.H. et al., 1993). Площадь под ROC-кривой - полезный обобщенный показатель качества диагностического теста. Чем больше значение AUC, тем "лучше" способность диагностического теста распознавать наличие и отсутствие болезни, Кроме того, данный показатель удобно использовать для сравнительного анализа нескольких методов диагностики. В зависимости от величины AUC оценивали способность диагностического теста распознавать наличие или отсутствие болезни (Петри А., Сэбин К., 2003) (таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Интерпретация величины AUC

Интервал *AUC*	Способность диагностического теста распознавать наличие или состояния
1,0 – 0,9	Отличная
0,8 – 0,9	Хорошая
0,7 – 0,8	Удовлетворительная
0,6 – 0,7	Посредственная
0,5 – 0,6	Неудовлетворительная
< 0,5	Абсурдная ("вредная")

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США).

ГЛАВА 3
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ АКТИВНОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ, МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА И УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВОЗРАСТОМ И ПОЛОМ

3.1. Роль свободнорадикального окисления крови и желчи в патогенезе больных желчнокаменной болезнью

В настоящее время образование активных форм кислорода с повышением интенсивности свободно-радикального процессов и повреждением мембранных структур клеток широко изучены при патологических состояниях, связанных с ишемическими изменениями и единичны при воспалительных заболеваниях желчного пузыря и желчевыводящих путей. Неясно, насколько течение хронического воспалительного процесса – обострение либо хроническое течение калькулезного холецистита - изменяет активность оксидативного стресса в плазме и желчи и связано ли это с возрастом и полом пациентов.

В таблице 3.1 представлены параметры хемилюминесценции плазмы и желчи с учетом течения калькулезного холецистита.

При оценке Fe^{2+}-индуцированной хемилюминесценции определяли амплитуду быстрой вспышки (H), амплитуду медленной вспышки (h), светосумму (Sm) и тангенс угла наклона левого плеча медленной вспышки (tgα), определяющий скорость окисления липидов или скорость нарастания интенсивности свечения биопробы.

Таблица 3.1 – Параметры хемилюминесценции плазмы и желчи у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом

Показатели	Плазма			Желчь		
	1 группа (ОКХ),n=44	2 группа (ХКХ),n=83	p	1 группа (ОКХ),n=44	2 группа (ХКХ),n=83	p
H, отн.ед.	5,3±1,23	3,0±0,49	0,05	5,9±1,6	15,5±1,1	0,03
h, отн.ед.	2,95±0,32	3,03±0,44	0,96	4,8±1,7	8,9±1,4	0,02
Sm, отн.ед.	141,0±5,9	138,2±7,2	0,73	5,98±2,1	86,9±7,4	0,04
tgα	0,35±0,03	0,46±0,08	0,86	12,88±5,1	3,80±2,3	0,01

Результаты исследования показали, что активность СРО в крови больных обоих клинических групп практически не отличалось, исключения составили показатели быстрой вспышки (H), отражающие присутствие в образце гидроперекисей. Согласно полученным данным, содержание гидроперекисей в плазме крови с острой формой ЖКБ достоверно выше, чем у больных с хронической формой ЖКБ. Это указывает на формирование неспецифического ответа организма на универсальный патофизиологический раздражитель-боль.

В отличии от крови, в желчи больных были установлены достоверные различия по всем показателям хемилюминесцентного анализа между клиническими группами. При этом, у больных с острой формой ЖКБ показатель быстрой вспышки в желчи снижался на 61,9 %, медленной вспышки – на 46,1 % и светосумма медленной вспышки на 93,1 %. Следовательно, в желчи больных с хронической формой ЖКБ накапливается значительное количество первичных продуктов СРО за счет интенсивного вовлечения субстратов в пероксидации. Возможно, одной из причин установленных различий является истощение системы СРО в желчи больных с острой формой ЖКБ. На это указывает и более низкий показатель светосуммы (Sm).

Таким образом, патогенез воспаления в желчном пузыре при ЖКБ характерезуется высокой активностью окислительных процессов в желчи, тогда как в плазме крови отсутствуют эти признаки. При острой форме ЖКБ истощение системы СРО в желчи сопровождается ее активацией в плазме. Следовательно, формируется неспецифический ответ организма на главный патофизиологический ответ-боль.

Чтобы изучить какова роль антиоксидантной системы организма в формировании установленных различий было проведено изучение антиоксидантной системы крови больных. Выбор изучаемых показателей был определен с учетом результатов исследования желчи, так как на данных хемилюминесцентного анализа отмечалось изменение содержания гидроперекисей. Определяли активность ферментов первого звена антиоксидантной защиты: каталазы, СОД, глутатионпероксидазы и ЦП.

Таким образом, интенсивность свободнорадикального окисления у больных ЖКБ в плазме крови была сниженной, что на следующем этапе определяло необходимость исследования желчи как биологического субстрата, отражающего интенсивность локального статуса заболевания (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Показатели свободно-радикального окисления желчи у больных ЖКБ(n=127)

Показатель	M±m	s	Процентили		
			25	Медиана	75
H, отн.ед.	12,81±1,38	4,32	3,21	9,57	25,39
h, отн.ед.	7,75±1,73	2,60	5,12	7,67	13,05
Sm, отн.ед.	64,49±8,14	19,39	44,86	63,24	77,75
tgα	6,32±1,32	2,86	4,08	6,63	8,33

Примечание: M – средняя выборочная, m – ошибка средней выборочной, s – стандартное отклонение

Такие показатели свободно-радикального окисления как амплитуда быстрой и медленной вспышки, светосумма медленной вспышки у больных ЖКБ в желчи были гораздо выше, чем в крови (рисунок 3.1).

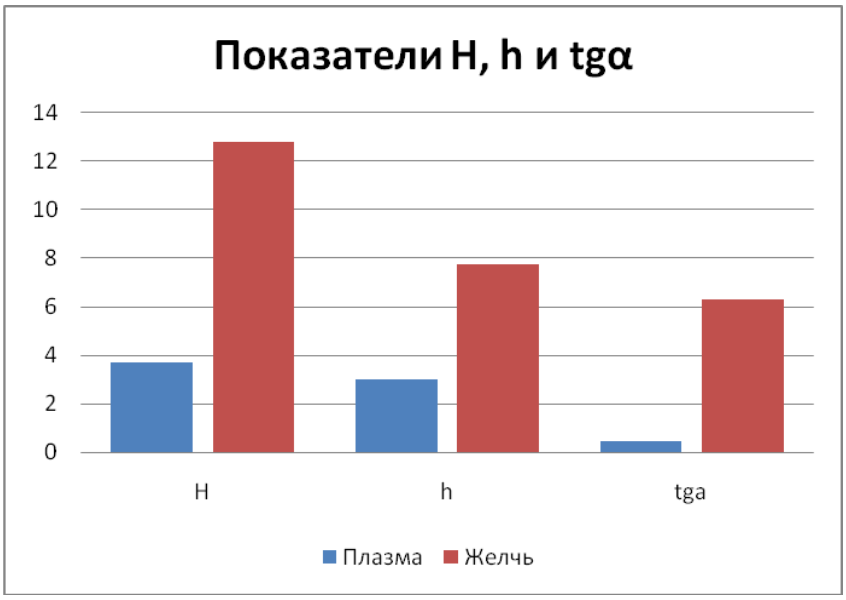


Рисунок 3.1 – Показатели свободно-радикального окисления плазмы крови и желчи у больных ЖКБ

Амплитуда быстрой вспышки в желчи превышала аналогичный уровень в крови в 3,5 раза ($p<0,001$), медленной вспышки – в 2,6 раза ($p<0,001$) и tgα - в 14,7 раза ($p<0,001$). При этом, светосумма медленной вспышки у больных ЖКБ в желчи была меньше на 53,6% по сравнению с плазмой ($p<0,05$) (рисунок 3.2).

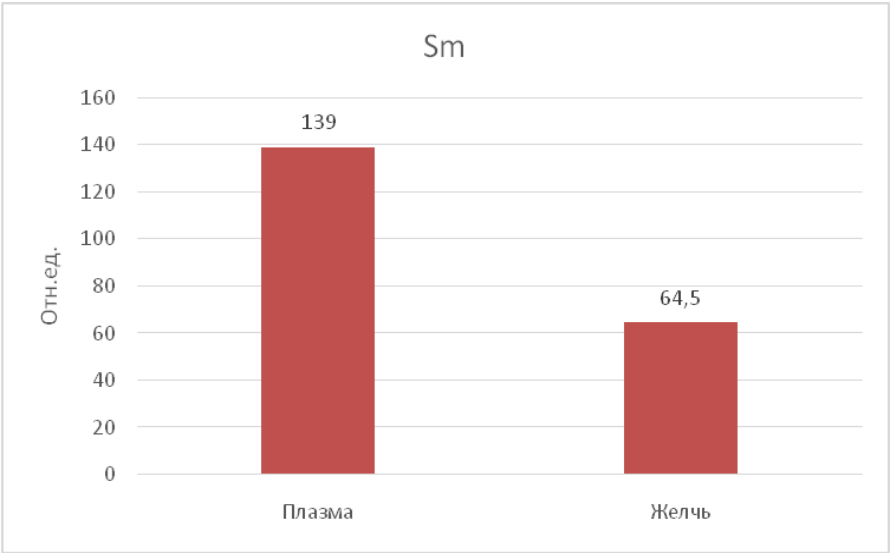


Рисунок 3.2 – Светосумма медленной вспышки плазмы крови и желчи у больных ЖКБ

Таким образом, у больных ЖКБ интенсивность свободно-радикальных процессов в плазме крови была сниженной, вероятно, за счет истощения субстратов окисления, а в желчи - повышенной.

В плазме крови при остром течении КХ достоверно повышалась амплитуда быстрой вспышки (на 76,7%, p=0,05) (рисунок 3.3). Основные изменения происходили в желчи. При хроническом процессе наблюдалась повышенная продукция активных форм кислорода – супероксидного анион-радикала (O2), гидроксильного радикала (OH), липидных радикалов (LO, LO2), что создает предпосылки для интенсификации ПОЛ в желчи. При остром течении холецистита по сравнению с хроническим КХ амплитуда быстрой вспышки в желчи снижалась на 61,9% (p<0,05), медленной вспышки – на 46,1% (p<0,05) и светосумма медленной вспышки на 93,1% (p<0,05) (рисунок 3.3).

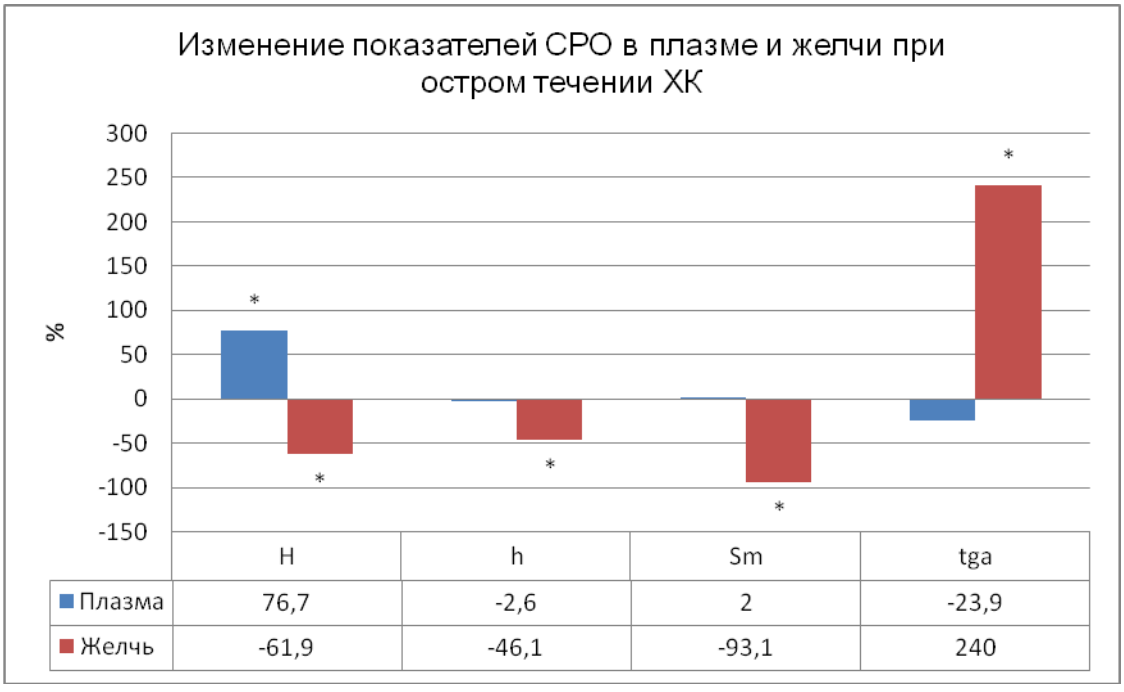


Рисунок 3.3 – Изменение показателей СРО при остром течении КХ в плазме и желчи. * - достоверные отличия при p<0,05.

У больных острым и хроническим калькулезным холециститом в зависимости от пола в плазме крови были обнаружены единичные достоверные

отличия между мужчинами и женщинами – амплитуда быстрой вспышки у женщин при остром процессе была выше в 2,7 раза по сравнению с мужчинами (6,08±1,25 отн.ед. против 2,27±0,45 отн.ед. в 2,7 раза) (таблица 3.3).

В желчи при остром калькулезном холецистите повышение быстрой и медленной вспышки хемилюминесценции у женщин по сравнению с мужчинами были более выраженными (в 3,7 ($p<0,05$) и 5,7 раза ($p<0,05$)) (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Показатели свободно-радикального окисления плазмы крови и желчи у больных ЖКБ в зависимости от течения и пола

Группа	Пол	H, отн.ед.		h, отн.ед.		Sm, отн.ед.		tgα	
		M	m	M	m	M	m	M	m
Плазма									
Контрольная группа, n=52	М	35,08	8,25	10,70	1,395	613,3	117,7	0,095	0,012
	Ж	35,49	17,86	13,82	6,141	756,2	386,9	0,106	0,042
1 группа (ОКХ), n=44	М	2,27	0,45	2,87	0,28	142,0	6,5	0,348	0,037
	Ж	6,08*	1,25	2,97	0,408	140,8	7,7	0,354	0,045
2 группа (ХКХ), n=83	М	3,24	1,46	3,28	1,239	145,3	37,0	0,415	0,158
	Ж	2,94	0,52	2,95	0,488	136,0	20,4	0,469	0,096
Желчь									
1 группа (ОКХ), n=44	М	1,93	0,04	1,05	0,001	4,86	2,34	20,00	5,42
	Ж	7,18*	1,00	5,96*	1,87	6,26	2,72	11,10	6,11
2 группа (ХКХ), n=83	М	19,92	10,19	6,62	5,62	197,6	143,3	8,52	8,24
	Ж	14,12	4,52	9,57	4,18	53,82	23,02	2,38	1,96

Примечание: * - достоверные отличия между мужчинами и женщинами при $p<0,05$

Различия параметров свободно-радикального окисления с возрастом, напротив, присутствовали только в плазме крови (таблица 3.4). В контрольной группе и у больных 1 и 2 групп в пожилом возрасте по сравнению со зрелым периодом амплитуда быстрой вспышки была выше, соответственно, на 26,7% ($p<0,05$), 43,4% ($p<0,05$) и 30,3% ($p<0,05$).

У пациентов контрольной и 1 группы в пожилом возрасте по сравнению со зрелым периодом амплитуда медленной вспышки была выше на 38,1% ($p<0,05$) и 30,5% ($p<0,05$), суммарного свечения – на 8,6% ($p<0,05$) и 9,4%

($p<0,05$). В желчи изменений, связанных с возрастной периодизацией, у больных 1 и 2 групп установлено не было.

Таблица 3.4 – Показатели свободно-радикального окисления плазмы крови и желчи у больных ЖКБ в зависимости от течения и возраста

Группа	Возрастной период	H, отн.ед.		h, отн.ед.		Sm,отн.ед.		tgα	
		M	m	M	m	M	m	M	m
Плазма									
Контрольная группа, n=52	зрелый	35,3	3,12	12,6	3,48	699,0	17,9	0,10	0,02
	пожилой	44,7*	2,67	17,4*	1,25	758,9*	23,6	0,15	0,01
1 группа (ОКХ), n=44	зрелый	5,3	1,23	2,95	0,32	141,0	2,96	0,35	0,03
	пожилой	7,6*	1,04	3,85*	0,16	154,2*	2,12	0,32	0,02
2 группа (ХКХ), n=83	зрелый	2,54	0,42	3,33	0,83	133,4	11,5	0,39	0,10
	пожилой	3,31*	0,18	2,83	0,54	141,1	15,5	0,50	0,12
Желчь									
1 группа (ОКХ), n=44	зрелый	5,93	3,57	4,78	2,70	55,9	8,3	12,88	5,06
	пожилой	6,56	2,95	5,13	2,14	61,2	7,1	10,78	3,26
2 группа (ХКХ), n=83	зрелый	8,69	5,81	7,42	3,42	140,15	36,4	5,17	1,96
	пожилой	11,44	5,64	9,81	5,23	153,77	28,6	2,94	1,44

Примечание: * - достоверные отличия между зрелым и пожилым возрастом $p<0,05$

Сравнительный анализ показателей свободно-радикального окисления плазмы крови с учетом течения, пола и возраста показало, что в контрольной группе как у мужчин, так и у женщин от зрелого к пожилому возрасту возрастала амплитуда быстрой (у мужчин от 35,1±4,2 до 46,2±3,9 отн.ед., женщин от 35,5±5,9 отн.ед. до 47,8±4,1 отн.ед.), а также медленной вспышки (у

мужчин от 10,7±1,4 до 15,8±1,6 отн.ед., женщин от 13,8±2,1 до 16,9±1,9 отн.ед.), показатель суммарного свечения повышался от 613,3±37,7 отн.ед. до 745,2±46,8 отн.ед. только у мужчин (таблица 3.5). В 1 группе при остром течении КХ статистически значимо с возрастом амплитуда медленной и быстрой вспышки возрастали только у мужчин, соответственно, в 2,9 ($p<0,05$) и на 24,1% ($p<0,05$), а во 2 группе – амплитуда быстрой вспышки и суммарное свечение – только у женщин (соответственно, в 2,2 раза ($p<0,05$) и на 22% ($p<0,05$)) (таблица 3.5).

Показатели свободно-радикального окисления желчи у больных ЖКБ в зависимости от течения, пола и возраста представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Показатели свободно-радикального окисления плазмы крови у больных ЖКБ в зависимости от течения, пола и возраста

Группа	Пол	Возраст	H, отн.ед.		h, отн.ед.		Sm, отн.ед.		tgα	
			M	m	M	m	M	m	M	m
Контрольная группа (n=52)	Муж.	Зрелый	35,1	4,2	10,7	1,4	613,3	37,7	0,1	0,001
		Пожилой	46,2*	3,9	15,8*	1,6	745,2*	46,8	0,2	0,003
	Жен.	Зрелый	35,5	5,9	13,8	2,1	756,2	186,9	0,1	0,001
		Пожилой	47,8*	4,1	16,9*	1,9	798,3	111,8	0,1	0,001
1 группа (n=44)	Муж.	Зрелый	2,3	0,5	2,9	0,3	142,0	34,2	0,3	0,002
		Пожилой	6,7*	0,9	3,6*	0,2	146,9	29,8	0,4	0,003
	Жен.	Зрелый	6,1	1,3	3,0	0,4	140,8	7,7	0,4	0,001
		Пожилой	7,3	1,9	3,3	0,7	146,5	6,9	0,5	0,002
2 группа (n=83)	Муж.	Зрелый	3,2	1,5	3,3	1,2	145,3	37,0	0,4	0,02
		Пожилой	3,7	1,0	3,0	0,9	149,8	34,8	0,3	0,01
	Жен.	Зрелый	1,5	0,3	3,4	1,5	115,6	12,3	0,4	0,02
		Пожилой	3,3*	0,6	2,8	0,5	141,1*	15,6	0,5	0,01

Примечание: * - достоверные отличия между зрелым и пожилым возрастом $p<0,05$

Единичное повышение показателей свободно-радикального окисления желчи от зрелого к пожилому возрасту у больных ЖКБ отмечены у мужчин в 1 группе относительно суммарного свечения (на 19,7%), у мужчин во 2 группе повышалась амплитуда медленной вспышки (на 40,9%), а у женщин – амплитуда быстрой вспышки (на 40,9%) (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Показатели свободно-радикального окисления желчи у больных ЖКБ в зависимости от течения, пола и возраста

Группа	Пол	Возраст	H, отн.ед.		h, отн.ед.		Sm, отн.ед.		tgα	
			M	m	M	m	M	m	M	m
1 группа (n=44)	Муж.	Зрелый	5,9	0,9	4,1	0,7	54,9	3,4	12,0	1,4
		Пожилой	6,4	1,2	5,3	0,9	65,7*	2,8	10,2	1,3
	Жен.	Зрелый	7,2	1,0	6,0	0,9	146,3	22,7	11,1	2,1
		Пожилой	7,9	1,2	5,7	1,2	158,2	21,5	13,5	1,9
2 группа (n=83)	Муж.	Зрелый	6,9	1,4	6,6	1,6	197,6	43,3	5,5	8,2
		Пожилой	7,2	1,0	9,3*	1,2	111,5	35,9	4,3	0,7
	Жен.	Зрелый	10,9	2,6	7,6	4,4	54,0	28,6	1,2	0,1
		Пожилой	16,9*	1,5	9,1	3,6	44,9	12,9	2,0	0,6

Примечание: * - достоверные отличия между зрелым и пожилым возрастом $p<0,05$

Таким образом, основное накопление продуктов свободно-радикального окисления происходило в желчи с ограничением их количества в плазме крови. При остром течении амплитуда быстрой вспышки повышалась только в плазме крови, а в желчи проявления окислительного стресса с повышенной продукцией активных форм кислорода наблюдались в желчи. Продукты свободно-радикального окисления в большей мере при остром и хроническом процессе умеренно накапливались у женщин. Также как и по полу, с возрастом без явных преимуществ, продукты окислительного стресса накапливались от зрелого до пожилого периода. Нерегулируемая генерация активных форм кислорода, одающих токсическим действием на клетки предотвращается системой антиоксидантной защиты. В норме имеет место функциональное равновесие между системой окисления (прооксидантной) и антиокисления (антиоксидантной). Последняя представлена ферментными и неферментными компонентами. Супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глютатиопероксида-

за являются антиоксидантными ферментами, активность которых регулирует свободнорадикальное окисление в разных компартментах клетки.

Супероксиддисмутаза (СОД) находится в цитозоле всех эукариотических клеток. Она превращает супероксидные анионы в перекись водорода и является ингибитором свободнорадикального окисления первой линии в организме. Интуктором синтеза фермента является генерация активных форм кислорода в клетке.

Глутатионпероксидаза находится в цитозоле и матриксе митохондрий. Значимость фермента определена высокой чувствительностью к гидроперикисям липидов,образовавшихся в результате перекисного окисления. В активный центр фермента входит селен, он осуществляет восстановление окисленных липидов при участии трипептида глутатиона, который служит донором электронов.

Каталаза локализована в пероксисомах, в ее активный центр входит железо. Каталаза обесечивает раздоложение перекиси водорода, которая образуется при действии флавопротеиновых оксидаз. Поэтому каталаза является эффективной защитой клетки от окислительного повреждения.

Церулоплазмин является специфическим медьсодержащим белком плазмы крови, выполняющим в организме ряд важных биологических функций: во-первых, он повышает стабильность всех клеточных мембран; во-вторых, участвует в реакциях иммунного ответа; в-третьих, оказывает сильное антиоксидантное действие, способен разрушать свободные радикалы кислорода и тем самым предотвращать перекисное окисление липидов, стимулирует гемопоэз, участвует в реакциях присоединения железа к гемоглобину. Основным местом образования церулоплазмина являются клетки печени, а в меньшей степени - форменные элементы крови (лимфоциты и макрофаги).

В 1 и 2 группе активность СОД была достоверно выше, соответственно, на 30,9% ($p=0,0001$) и 32% ($p=0,002$), но межгрупповых различий не было ($p=0,8$) (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Активность супероксиддисмутазы в ед.акт./мл у больных ЖКБ с острым и хроническим калькулезным холециститом

Группа	M±m	s	Процентили			p
			25	Медиана	75	
Контрольная, n=52	34,6±1,2	4,9	30,5	32,5	37,5	
1 группа (ОКХ), n=44	45,3±1,8	5,8	39,4	45,2	49,9	p*=0,0001
2 группа (ХКХ), n=83	45,7±1,8	13,1	37,0	44,1	53,2	p*=0,002 p°=0,8 p″=0,0002

Примечание: p* - доверительная вероятность по сравнению с контрольной группой с использованием критерия Манна-Уитни, p° - различие между 1 и 2 группой по критерию Манна-Уитни, p″ - межгрупповое различие между тремя группами по критерию Крускала-Уоллиса

Активность глутатионпероксидазы у больных ЖКБ с острым и хроническим калькулезным холециститом также не различалась достоверно (p=0,34) (таблица 3.8). Как в 1 (2,45±0,28 нмоль/мин/мл), так и во 2 группе (2,23±0,14 нмоль/мин/мл) активность изучаемого фермента у больных ЖКБ была ниже контрольной величины (3,56±0,09 нмоль/мин/мл**)**.

Таблица 3.8 – Активность глутатионпероксидазы в нмоль/мин/мл у больных ЖКБ с острым и хроническим калькулезным холециститом

Группа	M±m	s	Процентили			p
			25	Медиана	75	
Контрольная, n=52	3,56±0,09	0,40	3,14	3,46	4,09	
1 группа (ОКХ), n=44	2,45±0,28	0,92	1,84	2,41	2,94	p*=0,0009
2 группа (ХКХ), n=83	2,23±0,14	1,05	1,24	2,13	2,85	p*<0,0001 p°=0,34 p″<0,0001

Примечание: p* - доверительная вероятность по сравнению с контрольной группой с использованием критерия Манна-Уитни, p° - различие между 1 и 2 группой по критерию Манна-Уитни, p″ - межгрупповое различие между тремя группами по критерию Крускала-Уоллиса

Активность каталазы в плазме крови была сниженной как в 1 (24,3±4,0 ед.акт./мл), так и 2 (23,1±1,7 ед.акт./мл) группах по сравнению с контрольной группой (34,0±1,7 ед.акт./мл), межгрупповых отличий не наблюдалось (p=0,73) (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Активность каталазы в ед.акт./мл у больных ЖКБ с острым и хроническим калькулезным холециститом

Группа	M±m	s	Процентили			p
			25	Медиана	75	
Контрольная, n=52	34,0±1,7	7,3	33,3	35,1	37,8	
1 группа (ОКХ), n=44	24,3±4,0	13,4	15,0	22,2	35,2	p*=0,028
2 группа (ХКХ), n=83	23,1±1,7	12,0	15,3	19,7	24,9	p*=0,00009 p°=0,73 p″=0,0005

Примечание: p* - доверительная вероятность по сравнению с контрольной группой с использованием критерия Манна-Уитни, p° - различие между 1 и 2 группой по критерию Манна-Уитни, p″ - межгрупповое различие между тремя группами по критерию Крускала-Уоллиса

Только уровень церулоплазмина в крови у больных ЖКБ с острым и хроническим калькулезным холециститом отличался со статистической значимостью. При остром калькулезном холецистите (2,69±0,39 мкмоль/л) уровень церулоплазмина в крови был выше аналогичного показателя при хроническом течении заболевания (1,89±0,13 мкмоль/л) на 42,3% (p=0,02) (таблица 3.10).

Таким образом, из факторов антиоксидантной системы защиты только содержание церулоплазмина в крови при остром течении калькулезного холецистита было выше. Остальные изучаемые показатели – активность СОД, каталазы, глутатионпероксидазы не зависели от течения болезни.

Таблица 3.10 – Содержание церулоплазмина в мкмоль/л в крови у больных ЖКБ с острым и хроническим калькулезным холециститом

Группа	M±m	s	Процентили			p
			25	Медиана	75	
Контрольная, n=52	1,65±0,07	0,32	1,38	1,59	1,88	
1 группа (ОКХ), n=44	2,69±0,39	1,29	1,73	2,32	3,65	p*=0,007
2 группа (ХКХ), n=83	1,89±0,13	1,91	1,62	1,91	2,32	p*=0,037 p°=0,02 p″=0,02

Примечание: p* - доверительная вероятность по сравнению с контрольной группой с использованием критерия Манна-Уитни, p° - различие между 1 и 2 группой по критерию Манна-Уитни, p″ - межгрупповое различие между тремя группами по критерию Крускала-Уоллиса

Характеристики факторов антиоксидантной защиты у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом в зависимости от пола представлены в таблице 3.11.

Учет пола не выявил достоверных различий между показателями антиоксидантной защиты у мужчин и женщин в пределах контрольной группы, 1 и 2 групп, а также между больными мужского либо женского пола различных подгрупп в зависимости от течения заболевания (таблица 3.11).

Характеристики факторов антиоксидантной защиты у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом в зависимости от возрастного периода отражены в таблице 3.12.

Таблица 3.11 – Характеристики факторов антиоксидантной защиты у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом в зависимости от пола

Группа	Пол	M±m	Процентили			p
			25	Медиана	75	
Активность СОД, ед.акт./мл						
Контрольная,n=52	М	31,9±2,0	29,1	31,5	34,7	p*=0,24
	Ж	35,4±1,3	31,0	34,0	39,1	
1 группа (ОКХ), n=44	М	43,5±1,8	39,4	44,1	45,7	p*=0,47
	Ж	46,8±2,9	39,4	47,5	51,4	
2 группа (ХКХ), n=83	М	47,1±5,6	35,7	38,5	58,0	p*=0,93
	Ж	45,5±1,9	37,0	44,2	53,2	
Активность глутатионпероксидазы, нмоль/мин/мл						
Контрольная,n=52	М	3,46±0,23	3,14	3,30	3,78	p*=0,63
	Ж	3,59±0,11	3,27	3,56	4,09	
1 группа (ОКХ), n=44	М	2,70±0,54	1,84	2,77	3,43	p*=0,47
	Ж	2,25±0,26	2,17	2,30	2,68	
2 группа (ХКХ), n=83	М	2,10±0,31	1,33	1,97	2,76	p*=0,83
	Ж	2,25±0,16	1,24	2,17	2,85	
Активность каталазы, ед.акт./мл						
Контрольная,n=52	М	32,3±4,2	27,5	35,1	37,0	p*=0,79
	Ж	34,5±1,9	33,3	35,3	37,8	
1 группа (ОКХ), n=44	М	26,1±4,7	17,6	23,2	35,2	p*=0,36
	Ж	22,9±6,7	10,8	18,6	25,5	
2 группа (ХКХ), n=83	М	19,4±3,1	12,1	18,1	25,2	p*=0,37
	Ж	23,7±1,9	15,4	20,0	24,9	
Уровень церулоплазмина в крови, мкмоль/л						
Контрольная,n=52	М	1,66±0,11	1,52	1,58	1,80	p*=0,87
	Ж	1,65±0,09	1,38	1,62	1,88	
1 группа (ОКХ), n=44	М	2,41±0,47	1,74	1,83	3,47	p*=0,58
	Ж	2,93±0,61	1,73	2,35	3,84	
2 группа (ХКХ), n=83	М	2,25±0,33	1,65	2,12	2,69	p*=0,59
	Ж	2,07±0,14	1,62	1,90	2,32	

Примечание: p* - доверительная вероятность различий между мужчинами и женщинами с использованием критерия Манна-Уитни

Активность СОД, глутатионпероксидазы и каталазы в пожилом и зрелом возрасте в трех изучаемых группах не различались между собой. Уровень церулоплазмина в крови снижался от зрелого к пожилому возрасту только в контрольной группе и у больных с хроническим калькулезным холециститом (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Характеристики факторов антиоксидантной защиты у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом в зависимости от возрастного периода

Группа	Возрастной период	M±m	Процентили			p
			25	Медиана	75	
Активность СОД, ед.акт./мл						
Контрольная,n=52	зрелый	34,8±1,6	31,0	32,3	37,5	p*=0,79
	пожилой	34,4±1,7	30,4	34,0	38,0	
1 группа (ОКХ), n=44	зрелый	46,2±2,3	39,4	45,7	49,9	p*=0,45
	пожилой	43,6±3,0	39,0	42,3	48,3	
2 группа (ХКХ), n=83	зрелый	48,2±2,6	37,0	49,5	57,7	p*=0,14
	пожилой	42,8±2,3	36,8	40,9	49,5	
Активность глутатионпероксидазы, нмоль/мин/мл						
Контрольная,n=52	зрелый	3,69±0,12	3,45	3,69	4,10	p*=0,14
	пожилой	3,39±0,13	3,11	3,27	3,60	
1 группа (ОКХ), n=44	зрелый	2,21±0,32	1,21	2,41	2,77	p*=0,34
	пожилой	2,88±0,48	2,18	2,56	3,59	
2 группа (ХКХ), n=83	зрелый	2,33±0,19	1,29	2,27	2,85	p*=0,26
	пожилой	2,10±0,22	1,15	2,13	2,67	
Активность каталазы, ед.акт./мл						
Контрольная,n=52	зрелый	35,0±2,5	33,3	35,4	38,9	p*=0,56
	пожилой	32,8±2,4	29,9	35,1	36,2	
1 группа (ОКХ), n=44	зрелый	27,1±6,1	10,8	23,2	38,9	p*=0,57
	пожилой	19,6±2,6	15,3	19,0	23,9	
2 группа (ХКХ), n=83	зрелый	23,7±2,4	14,4	19,6	25,5	p*=0,81
	пожилой	22,3±2,2	15,3	20,2	24,7	
Уровень церулоплазмина в крови, мкмоль/л						
Контрольная,n=52	зрелый	1,79±0,10	1,62	1,78	1,98	p*=0,03
	пожилой	1,47±0,07	1,38	1,49	1,55	
1 группа (ОКХ), n=44	зрелый	2,90±0,57	1,74	2,32	3,84	p*=0,45
	пожилой	2,33±0,41	1,73	2,06	2,93	
2 группа (ХКХ), n=83	зрелый	2,26±0,17	1,82	2,03	2,33	p*=0,05
	пожилой	1,90±0,19	1,33	1,85	2,18	

Примечание: p* - доверительная вероятность различий между мужчинами и женщинами с использованием критерия Манна-Уитни

Если учитывать все признаки – наличие калькулезного холецистита, течение заболевания, пол, возрастной период, то статистически значимые различия были установлены при многофакторном дисперсионном анализе по

критерию Крускала-Уоллиса для величины активности СОД, глутатионпероксидазы и церулоплазмина (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Характеристики факторов антиоксидантной защиты у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом в зависимости от пола и возрастного периода

Группа	Пол	Возраст	СОД		ГП		Каталаза		ЦП	
			M	m	M	m	M	m	M	m
Контрольная группа (n=52)	Муж.	Зрелый	35,04	1,98	3,31	0,11	34,61	2,04	1,46	0,10
		Пожилой	31,47	0,97	3,30	0,16	37,02	1,87	1,80	0,18
	Жен.	Зрелый	32,36	4,64	3,62	0,48	27,54	7,54	1,52	0,03
		Пожилой	35,68	1,93	3,79	0,13	34,50	3,12	1,78	0,13
1 группа (n=44)	Муж.	Зрелый	44,51	1,96	2,31	0,49	28,73	4,99	2,15	0,51
		Пожилой	48,53	4,91	2,07	0,48	24,82	14,44	3,91	0,94
	Жен.	Зрелый	39,42	3,12	4,23	0,54	15,68	3,68	3,47	0,87
		Пожилой	45,06	3,68	2,43	0,26	20,91	3,10	1,95	0,22
2 группа (n=83)	Муж.	Зрелый	49,58	8,28	2,10	0,48	18,56	3,15	2,09	0,50
		Пожилой	47,89	2,80	2,38	0,21	24,82	2,84	2,30	0,19
	Жен.	Зрелый	43,06	7,36	2,08	0,35	20,89	7,37	2,51	0,33
		Пожилой	42,73	2,45	2,10	0,25	22,45	2,37	1,82	0,20
p*			0,046		0,001		0,059		0,01	

p* - доверительная вероятность при анализе множественного межгруппового различия по критерию Крускала-Уоллиса, ГП - глутатионпероксидаза

Попарное сравнение показателей АОС между группами с учетом процесса, пола и возраста отражено в таблицах 3.14-3.16.

Статистически значимые различия активности СОД в крови были установлены между женщинами контрольной группы в зрелом возрасте, с одной стороны, и женщинами 2 группы зрелого возраста (p=0,011), а также мужчинами зрелого возраста 2 группы (p=0,037) (таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Доверительная вероятность p, отражающая статистическую значимость различий активности СОД в плазме крови в различных группах

№	П	В	Пол	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
1	Х	П	Ж		0,136	0,743	0,233	0,776	0,962	0,779	0,415	0,225	0,143	0,152	0,188
2	Х	З	Ж	0,136		0,687	0,765	0,586	0,493	0,471	0,928	0,069	**0,011**	**0,016**	0,055
3	О	П	Ж	0,743	0,687		0,590	0,950	0,832	0,671	0,712	0,228	0,230	0,220	0,198
4	Х	З	М	0,233	0,765	0,590		0,512	0,439	0,421	0,900	0,077	**0,037**	**0,040**	0,063
5	О	З	М	0,776	0,586	0,950	0,512		0,869	0,692	0,647	0,224	0,212	0,204	0,193
6	Х	П	М	0,962	0,493	0,832	0,439	0,869		0,784	0,561	0,309	0,344	0,325	0,271
7	О	П	М	0,779	0,471	0,671	0,421	0,692	0,784		0,493	0,616	0,759	0,724	0,573
8	О	З	Ж	0,415	0,928	0,712	0,900	0,647	0,561	0,493		0,126	0,102	0,100	0,107
9	К	П	М	0,225	0,069	0,228	0,077	0,224	0,309	0,616	0,126		0,715	0,775	0,939
10	К	З	Ж	0,143	**0,011**	0,230	**0,037**	0,212	0,344	0,759	0,102	0,715		0,919	0,644
11	К	П	Ж	0,152	**0,016**	0,220	**0,040**	0,204	0,325	0,724	0,100	0,775	0,919		0,704
12	К	З	М	0,188	0,055	0,198	0,063	0,193	0,271	0,573	0,107	0,939	0,644	0,704	

Примечание: П – процесс, Х – хронический, О – острый, В – возраст, З – зрелый, П – пожилой, Ж – женский пол, М – мужской пол, жирным шрифтом выделены $p<0,05$

Попарные сравнения активности глутатионпероксидазы и уровня церулоплазмина в крови дали большее количество достоверных различий, представленных в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Доверительная вероятность p, отражающая статистическую значимость различий активности глутатионпероксидазы в плазме крови в группах

№	П	В	Пол	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
1	Х	П	Ж		0,343	0,580	1,000	0,688	0,972	**0,032**	0,949	**0,034**	**0,000**	0,008	0,094
2	Х	З	Ж	0,343		0,925	0,563	0,903	0,617	0,059	0,597	0,079	**0,000**	**0,034**	0,192
3	О	П	Ж	0,580	0,925		0,639	0,872	0,656	0,105	0,640	0,173	**0,037**	0,193	0,321
4	Х	З	М	1,000	0,563	0,639		0,744	0,976	**0,044**	0,957	0,060	**0,003**	**0,039**	0,138
5	О	З	М	0,688	0,903	0,872	0,744		0,753	0,075	0,735	0,116	**0,013**	0,107	0,235
6	Х	П	М	0,972	0,617	0,656	0,976	0,753		0,054	0,983	0,080	**0,010**	0,071	0,166
7	О	П	М	**0,032**	0,059	0,105	**0,044**	0,075	0,054		0,052	0,601	0,665	0,373	0,423
8	О	З	Ж	0,949	0,597	0,640	0,957	0,735	0,983	0,052		0,077	**0,009**	0,067	0,160
9	К	П	М	**0,034**	0,079	0,173	0,060	0,116	0,080	0,601	0,077		0,819	0,692	0,733
10	К	З	Ж	**0,000**	**0,000**	**0,037**	**0,003**	**0,013**	**0,010**	0,665	**0,009**	0,819		0,351	0,509
11	К	П	Ж	**0,008**	**0,034**	0,193	**0,039**	0,107	0,071	0,373	0,067	0,692	0,351		0,983
12	К	З	М	0,094	0,192	0,321	0,138	0,235	0,166	0,423	0,160	0,733	0,509	0,983	

Примечание: П – процесс, Х – хронический, О – острый, В – возраст, З – зрелый, П – пожилой, Ж – женский пол, М – мужской пол, жирным шрифтом выделены $p<0,05$

Таким образом, при ЖКБ активация свободно-радикального окисления с накоплением активных форм кислорода происходила в желчи. При этом, интенсивность свободно-радикальных процессов в крови у больных клинической группы снижалась. Накопление активных форм кислорода в желчи в основном происходило при хроническом течении заболевания. У больных женского пола по сравнению с мужчинами активация свободно-радикального окисления была более выраженной в желчи, а в плазме крови различий прак-

тически не наблюдалось. Различия параметров свободно-радикального окисления с возрастом, напротив, присутствовали только в плазме крови, а в желчи отсутствовали. Антиоксидантная система защиты у больных ЖКБ отличалась от контрольной группы повышением активности СОД и уровня церулоплазмина в крови. При этом, защитные резервы глутатионпероксидазы и каталазы у больных клинической группы были снижены.

Таблица 3.16 – Доверительная вероятность p, отражающая статистическую значимость различий и уровня церулоплазмина в крови в группах

№	П	В	Пол	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
1	Х	П	Ж		0,067	0,808	0,526	0,481	0,199	0,065	**0,000**	0,638	0,927	0,375	0,973
2	Х	З	Ж	0,067		0,509	0,627	0,753	0,693	0,187	**0,003**	0,222	0,149	**0,037**	0,432
3	О	П	Ж	0,808	0,509		0,821	0,759	0,429	0,131	**0,007**	0,585	0,781	0,428	0,848
4	Х	З	М	0,526	0,627	0,821		0,918	0,511	0,149	**0,005**	0,428	0,535	0,232	0,684
5	О	З	М	0,481	0,753	0,759	0,918		0,590	0,175	**0,010**	0,398	0,490	0,219	0,636
6	Х	П	М	0,199	0,693	0,429	0,511	0,590		0,337	**0,051**	0,212	0,220	0,091	0,369
7	О	П	М	0,065	0,187	0,131	0,149	0,175	0,337		0,662	0,068	0,070	**0,034**	0,117
8	О	З	Ж	**0,000**	**0,003**	**0,007**	**0,005**	**0,010**	**0,051**	0,662		**0,003**	**0,001**	**0,000**	**0,009**
9	К	П	М	0,638	0,222	0,585	0,428	0,398	0,212	0,068	**0,003**		0,695	0,938	0,746
10	К	З	Ж	0,927	0,149	0,781	0,535	0,490	0,220	0,070	**0,001**	0,695		0,489	0,987
11	К	П	Ж	0,375	**0,037**	0,428	0,232	0,219	0,091	**0,034**	**0,000**	0,938	0,489		0,636
12	К	З	М	0,973	0,432	0,848	0,684	0,636	0,369	0,117	**0,009**	0,746	0,987	0,636	

Примечание: П – процесс, Х – хронический, О – острый, В – возраст, З – зрелый, П – пожилой, Ж – женский пол, М – мужской пол, жирным шрифтом выделены $p<0,05$

У больных ЖКБ активизация свободно-радикального окисления веществ в организме при отсутствии адекватной антиоксидантной системы защиты способствует накоплению эндогенных токсических субстанций, метаболическим изменениям и развитию органной недостаточности (Grintzalis K. et al., 2009), особенно при хроническом течении заболевания.

3.2. Патогенетическая взаимосвязь физико-химической структуры и микроэлементного состава желчных камней у больных желчнокаменной болезнью

Старение организма сопровождается рядом закономерных изменений, связанныхс обменом микроэлеменетов, белков, витаминов, гормональной регуляцией, в связи с чем патогенез ряда заболеваний приобретает возрастные особенности (Горбачев А.Л. с соавт., 2009). В пожилом и старческом возрасте обмен некоторых микроэлементов претерпевает закономерные возрастные перестройки. В результате нарушения контроля поддержания биоэлементного гомеостаза с возрастом растет число таких зависимых от микроэлементного статуса заболеваний как остеопороз, образование кальцинатов в паренхиматозных органах, камней в почках, желчном пузыре и др. (Жумаева Г.А. с соавт., 2007). Так, если у пациентов 25-34 лет холелитиаз выявляется лишь в 5% случаев, то у больных старше 60 лет - в 20-40%, а старше 70 лет - более чем в 50% (Артифексова А.А., 2011).

Несмотря на успехи в развитии современной биоэлементологии и геронтологии, в научной литературе экспериментальные сведения о возрастных изменениях в микроэлементном статусе желчных камней малочисленны (Размахнин Е.В с соавт., 2014). Большинство исследователей считают причиной развития желчнокаменной болезни нарушения в метаболизме холестерина, желчных кислот или фосфолипидов и не рассматривают роли нарушений микроэлементного состава (Вахрушев Я.М. с соавт., 2010, Губергриц Н.Б. с соавт., 2010). Учитывая дозозависимые свойства химических элементов (Свиридов С.В. с соавт., 2012), у пожилых и старых людей снижение или по-

вышение их физиологического уровня может приводить к нарушениям минерального обмена и создавать дополнительные патогенетические биохимические механизмы холелитиаза. В этой связи исследование возрастной динамики биоэлементов, выявление закономерностей в перестройке микроэлементного статуса желчных камней у пожилых и старых людей представляют научно-практический интерес, так как расширяют знания о природе камнеобразования в желчном пузыре и открывают перспективы профилактики этого процесса. Целью настоящего раздела работы является анализ особенностей ультраструктурного строения и микроэлементного состава желчных камней у больных желчнокаменной болезнью в зависимости от их морфологических характеристик.

В работе были исследованы 80 образцов камней (20 у лиц мужского пола и 60 женского), полученные при холецистэктомии пациентов с хроническим калькулезным холециститом. Возраст больных был старше 50 лет и в среднем составил 60,2±2,4 лет. По морфологическим характеристикам, 30 (37,5%) камней относились к гомогенным холестериновым, 40 (50%) – к смешанным и 10 (12,5%) – к камням пигментного или билирубинового типа. Все камни были сгруппированы по морфологическим характеристикам в 8 групп. Результаты исследования состава камней показали различный качественный и количественный микроэлементный состав изучаемых камней. На рисунке 3.4 представлен пример обзорных спектров для образцов желчных камней различного типа у больных ЖКБ, полученных методом рентгенофлуоресцентного анализа. Для обнаружения в образце элементов Fe, Cu, Zn были зарегистрированы рентгеновские спектры за К-слоями поглощения. С этой целью была проведена калибровка по энергии, сглаживание по 6 точкам, вычитание предкрая и нормализация по энергии с использованием приложений Athena (Ravel B., 2005), работающих с программным пакетом IFEFFIT (Newville M., 2001).

Микроэлементный состав желчных камней различного типа представлен в таблице 3.17. В результате проведенного исследования было установлено,

что гомогенные холестериновые камни имели приблизительно одинаковый элементный состав, представленный следующими химическими элементами - Ca, Fe, Zn, Cu, Br (рисунок 3.5). Отличительной чертой такого типа камней является полное отсутствие или низкое содержание в их составе фосфора, являющегося составной частью фосфолипидов (лецитина). В связи с этим можно предположить, что при образовании камней имеет место смещение функционального равновесия лецитина и жирных кислот, препятствующих кристаллизации камней.

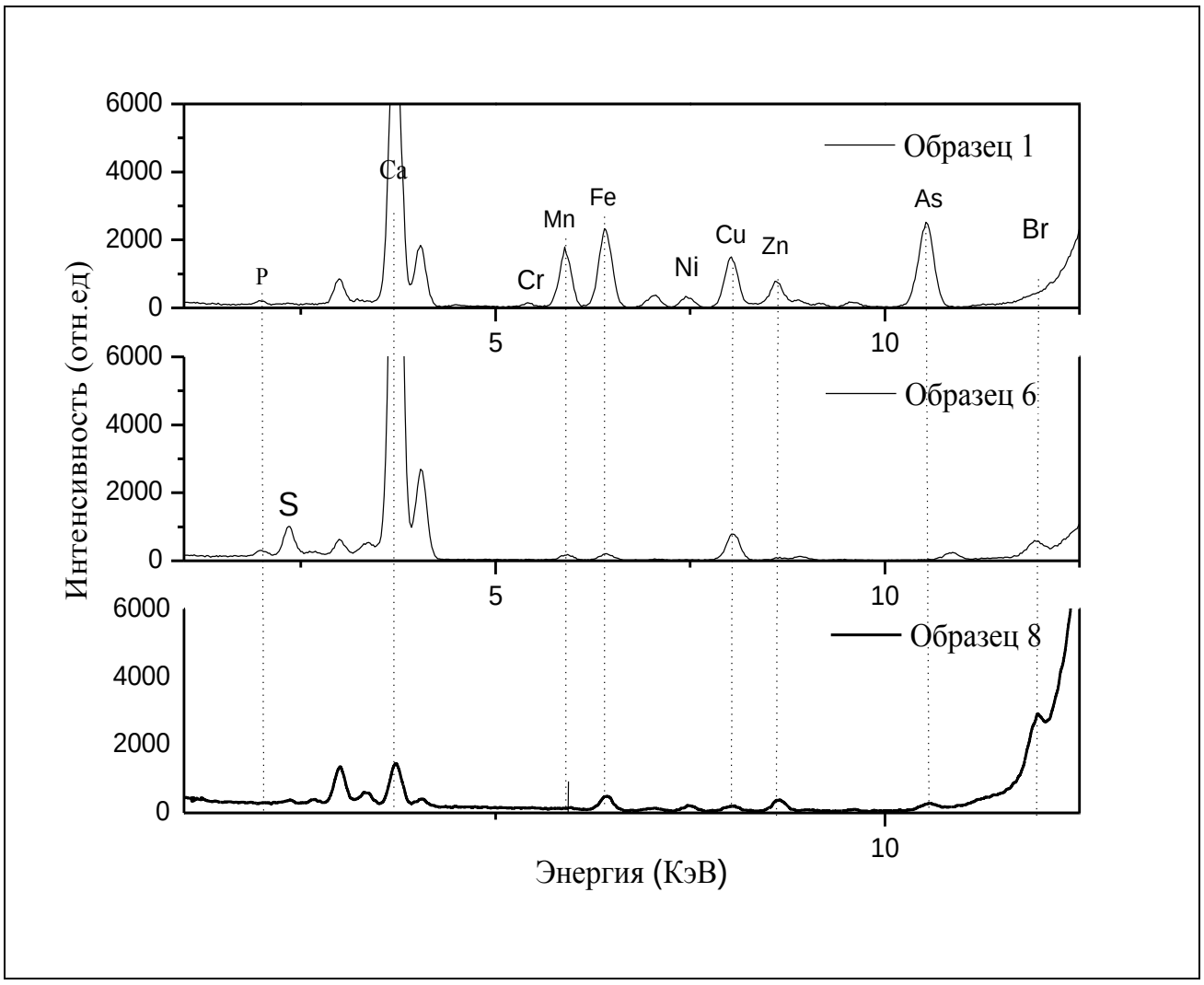


Рисунок 3.4 – Пример обзорных спектров для образцов смешанного желчного камня больного ЖКБ (Образец 1), смешанного камня больного ЖКБ (Образец 6) и холестеринового камня больного ЖКБ (Образец 8), полученных методом рентгенофлуоресцентного анализа.

Таблица 3.17 – Микроэлементный состав желчных камней различного типа

№ группы	Элементный состав	Типы камней	Особенности внешнего вида
1	P, Ca, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, As	Смешанные (n=15)	Крупные, круглые, матовые
2	S, Ca, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Br	Холестериновые (n=7)	Гомогенные, крупные
3	P, S, Ca, Mn, Fe, Ni, Cu, Br	Смешанные (n=5)	Коричнево-пигментные камни
4	K, Ca, Fe, Cu, Zn	Холестериновые (n=8)	Гомогенные холестериновые камни
5	P, S, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn, Br	Смешанные (n=10)	Ядро - пигментное черное, к периферии коричневые матовые непрозрачные слои
6	P, S, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn, Bi, Br	Пигментные (n=10)	Черные пигментные крупные, непрозрачные камни
7	P, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn, Br	Смешанные (n=10)	Черные пигментные камни
8	Ca, Fe, Zn, As, Br	Холестериновые (n=15)	Гомогенные холестериновые камни

Также, с этим фактом связан и цвет холестериновых камней – они имели желтый или белый цвет.

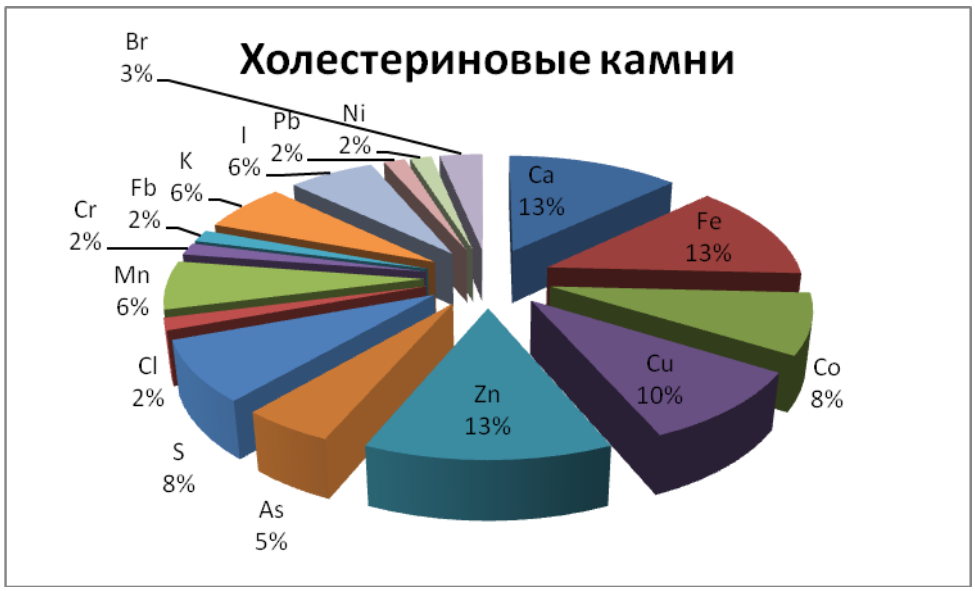


Рисунок 3.5 – Микроэлементный состав холестериновых камней.

Как известно, фосфолипиды наряду с желчными кислотами участвуют в образовании мицеллы, препятствуя кристаллизации холестерина. Железо как активный центр гемоглобина входит в состав эндогенных пигментов, что объясняет его присутствие в составе холестериновых камней. Элементы Zn, Cu и Br, определялись лишь на поверхности холестериновых камней, тогда как центральная их часть состояла из чистого холестерина. Отсутствие микроэлементов в ядре камня свидетельствовало об отсутствии их участия в инициализации формирования камня. По данным I. Mala альбумин в липопротеидном комплексе в присутствии ионов кальция и магния резко ускоряет кристаллизацию холестерина. Поэтому высокое содержание кальция и магния можно рассматривать как рптогенетический фактор камнеобразования.

Одной из находок в смешанных камнях был мышьяк (As). Причиной появления токсичекского металла в конкрементах, очевидно является способность желчи кумулировать вещества, находящиеся в окружающей среде в незначительных количествах. При исследовании анамнеза больного удалось установить, что больному многократно препараты мышьяка использовали для девитализации пульпы при стоматологическом лечении, а также при лечении чешуйчатого лишая на коже. Следовательно, желчь может аккумулировать соединения мышьяка, поступающего в организм.

Так же в состав смешанных камней входили микроэлементы - P, S, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn, Br. Их отличительной особенностью по сравнению с холестериновыми являлось большое содержание в составе фосфора (P) (рисунок 3.6), придающего им более темный цвет. За счет высокого содержания билирубина, часто находящегося в виде небольшого ядра в центре изучаемых конкрементов, камни имели коричневый цвет. Кроме того, в составе всех изучаемых камней установлено присутствие серы (S), марганца (Mn) и железо (Fe) – микроэлементов желчных пигментов (рисунок 3.6).

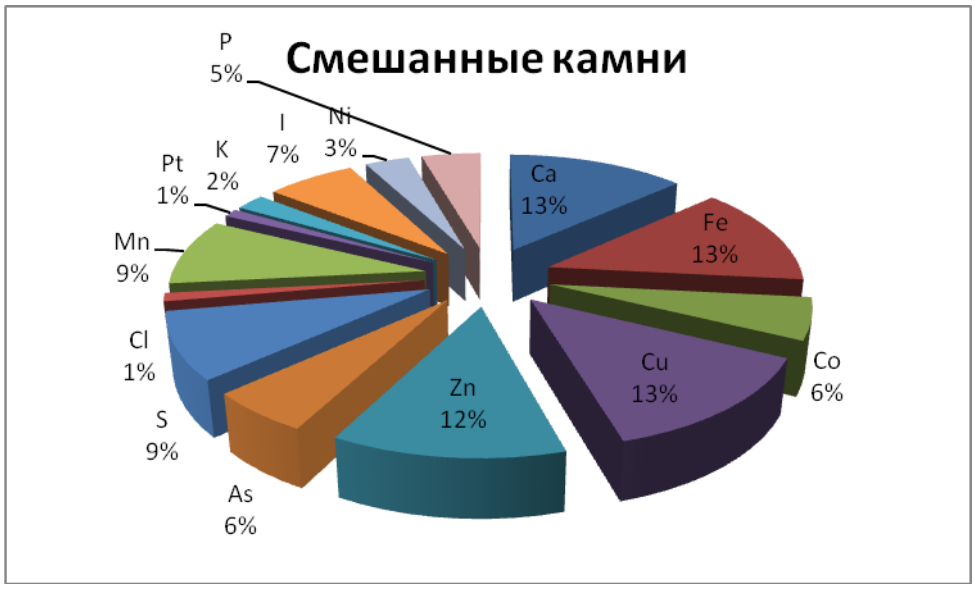


Рисунок 3.6 – Микроэлементный состав смешанных камней.

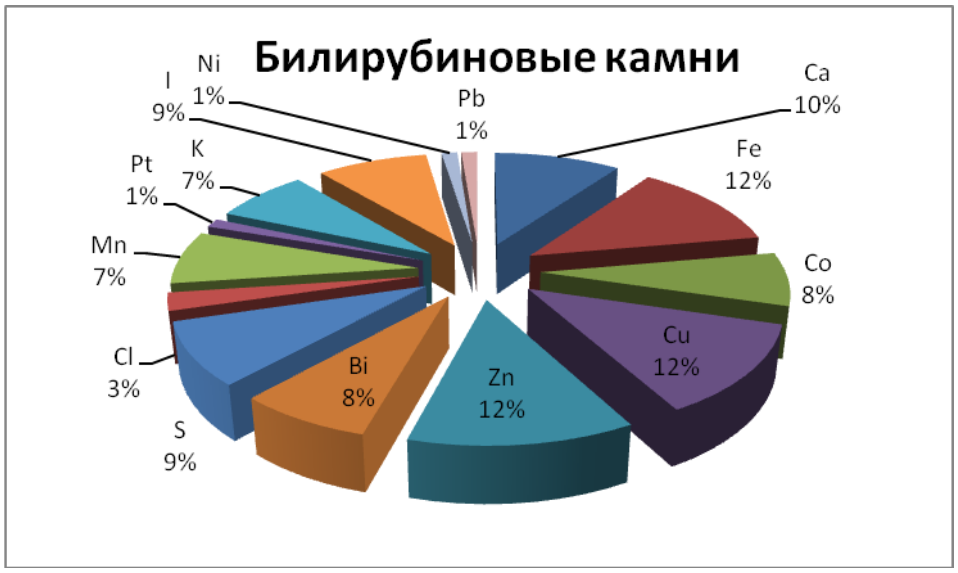


Рисунок 3.7 – Микроэлементный состав билирубиновых камней.

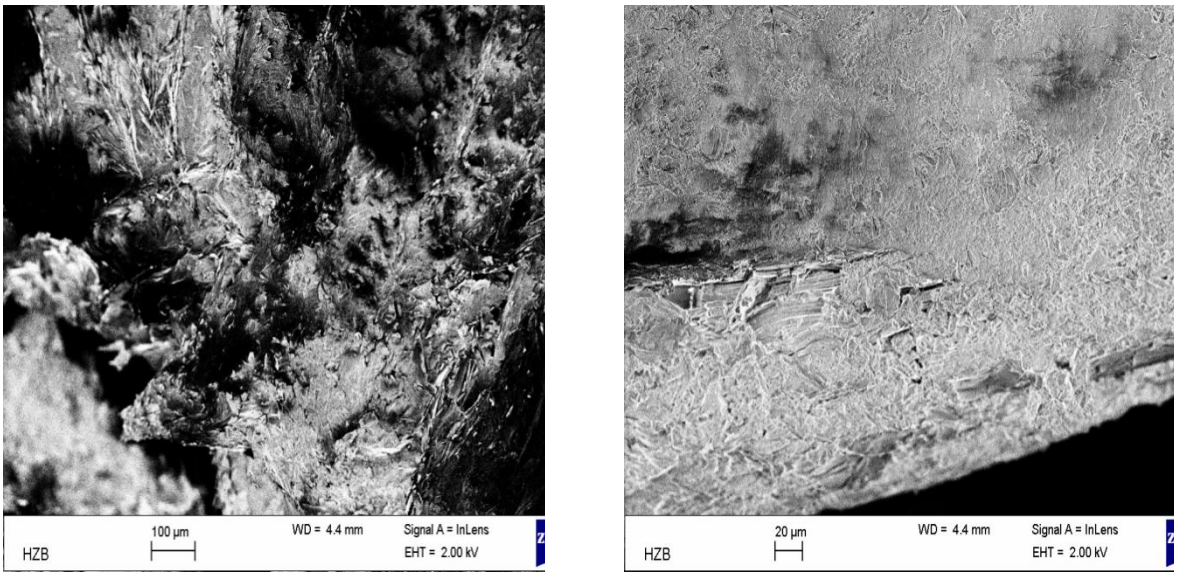
В составе билирубиновых камней были обнаружены P, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn, Bi, Br, которые входят и в состав камней других типов(рисунок 3.7). Исключение составил висмут,который присутствовал только в камнях билирубинового типа. Отличительным микроэлементом был висмут. Камни билирубинового типа закладываются в виде белковой основы, на которую сорбируются желчные пигменты и незначительное количество известковых примесей, что объясняет присутсвие в камнях P, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn, Bi, Br. Очевид-

но, нарушение обмена металлосодержащих белков в гепатоцитах является одной из причин их высокого содержания в желчных камнях. Возможно, наличие в составе Cu, Zn, Bi, Br связано с поступлением этих элементов из окружающей среды может быть связано с кумулятивными свойствами желчных камней.

Обращает внимание и тот факт, что P, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn присутствуют практически в камнях всех типов, что дает предположение об их участии в процессе камнеобразования и является патогенетически значимым при ЖКБ. Источниками данных элементов могут быть экзогенные факторы, связанные с особенностями природных условий (состав воды, почвы), характером питания. Нельзя исключать и эндогенные причины, такие как нарушение обмена микроэлементов и интенсивные детоксикационные процессы в гепатоцитах.

При сканирующей электронной микроскопии камней учитывали форму полученного рельефа поверхности и контраст остей затемнения/просветления.

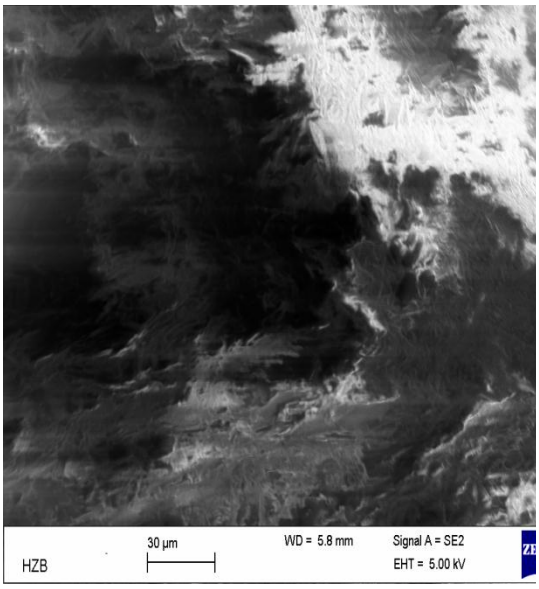
Гомогенные холестериновые камни имели схожее строение: структура этих камней была слоистой; на срезе видны многочисленные нерегулярные зубцеватые структуры, местами напоминающие розетки кристаллов. На снимке в ядре камня наблюдались многочисленные затемненные ости, что свидетельствовало о скоплении в этих остях элементов с малым атомным номером и отсутствии металлов (рисунок 3.8а). В отличие от внутренней ости, содержание металлов в поверхностных слоях увеличивалось, что было сопряжено с высокой яркостью изображения (рисунок 3.8б).



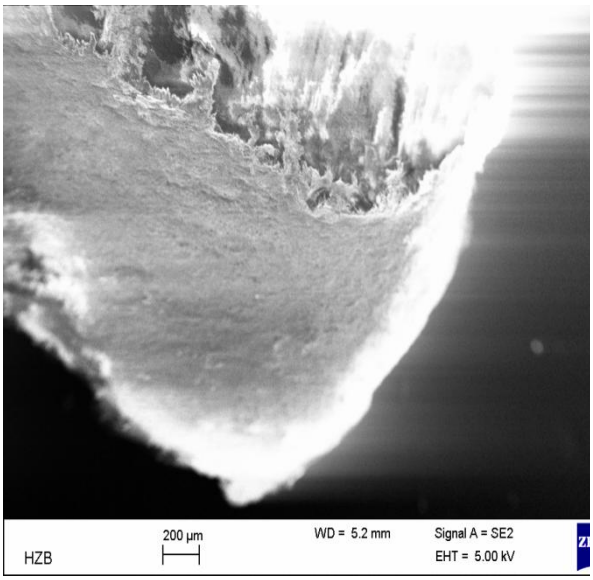
а б

Рисунок 3.8 – Микрофотографии внутренней части и поверхностных слоев холестеринового камня. а – внутренняя ость камня, б – поверхность камня. Длина масштабной линейки указана в мкм.

Структура смешанного камня волокнистая. Во внутренней структуре имеются трещины. В целом внутренняя часть очагово проводила ток: на снимке видны как затемненные, так и яркие ости, что указывает на неравномерность распределения металлов и подтверждается электронной микроскопией (рисунок 3.9а). В поверхностном слое также находились токопроводящие металлы (рисунок 3.9б). Тем самым, результаты свидетельствуют о том, что смешанные камни могут существенно различаться по месту расположения металлов и плотности ядра. Это даёт основание предполагать участие металлов в формообразовании камней смешанного типа.



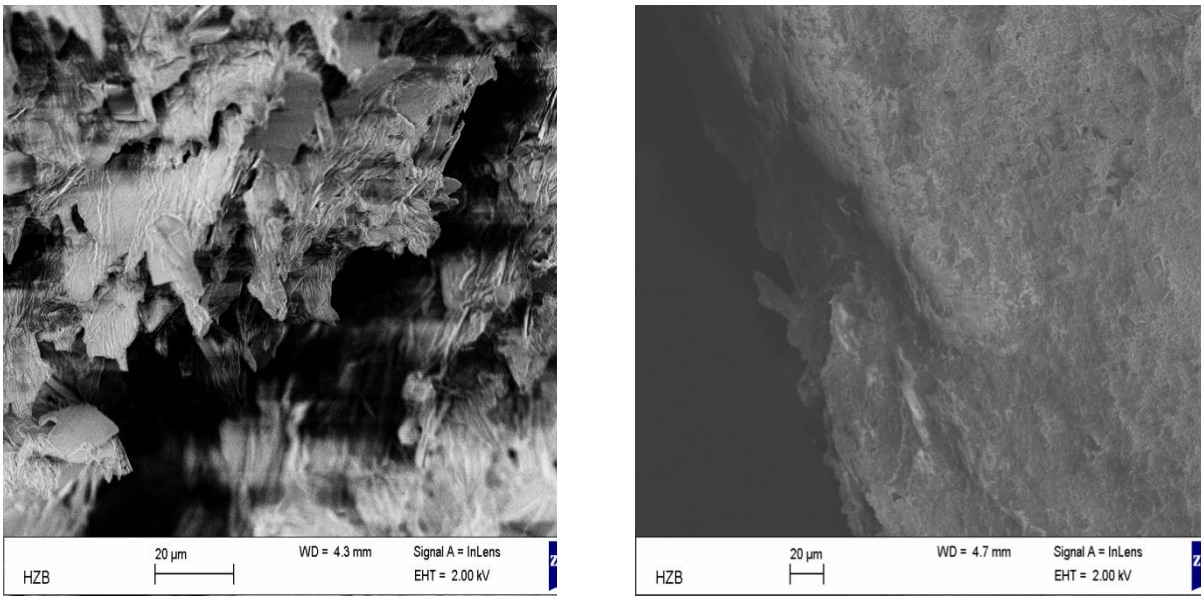
а



б

Рисунок 3.9 – Микрофотографии внутренней части и поверхностных слоев смешанного камня, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа. а – внутренняя часть камня, б - поверхность камня. Длина масштабной линейки указана в мкм.

Пигментный (билирубиновый) камень имел схожее с холестериновыми камнями строение: структура слоистая; на срезе слой имеет многочисленные зубцеватые структуры, напоминающие розетки минеральных кристаллов (рисунок 3.10а). На снимке видна затемненная ость, соответствующая скоплению элементов с малым атомным номером. Во внутренней части камня наряду с затемненными остями присутствуют и светлые локусы, что объясняется присутствием во внутренней части камня атомов металлов, атомный номер которых выше атомного номера компонентов билирубина (C, O, H, N). Содержание металлов на поверхности камня выше, чем во внутренней части, о чем свидетельствует светлая ость с высокой электропроводностью (рисунок 3.10б).



а в

Рисунок 3.10 – Микрофотографии внутренней части и поверхностных слоев пигментного камня, полученных с помощью сканирующего электронного микроскопа. а - внутренняя часть камня, б - поверхность камня. Длина масштабной линейки указана в мкм.

Таким образом, результаты проведённого исследования позволяют сделать вывод о том, что микроэлементы наряду с органическими веществами желчи (холестерином, билирубином, муцином) принимают участие в образовании желчных камней.

Отличительной чертой микроэлементного состава холестериновых камней является накопление микроэлементов в поверхностных слоях камня, что свидетельствует об отсутствии выраженного влияния микроэлементов на кристаллизацию холестерина при формировании ядра камня. Желчь способна аккумулировать мышьяк как токсический микроэлемент, длительно влияющий на окружающие ткани организма. В желчных камнях смешанного типа микроэлементы накапливаются как в ядре, так и в поверхностной оболочке, способствуя формированию камней и их стабилизации.

Таким образом, результаты исследования позволяют говорить о том, что в патогенезе ЖКБ важная роль принадлежит микроэлементам, таким как P, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn. Известно, что зарождение камней пигментного и холесте-

ринового типа различно. Если холестериновые камни образуются как следствие перенасыщения желчи холестерином, то пигментные зарождаются за счет белковых тел. Этим и объясняется присутствие металлов в ядре пигментных камней и отсутствие их в холестериновых камнях.

Схема участия желчных камней в патогенезе хронического воспаления в желчном пузыре при ХКХ представлена на схеме 1.

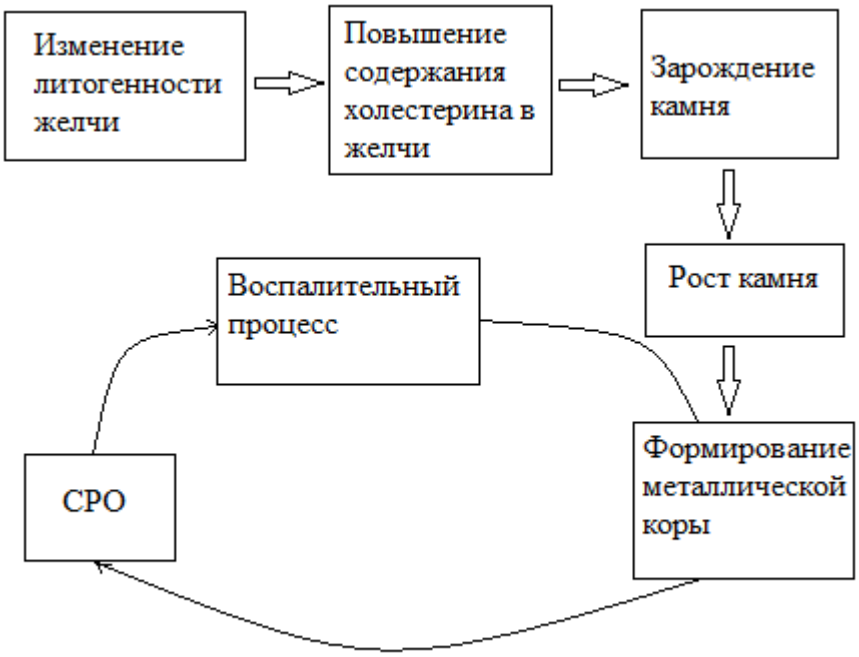


Схема 1 – Участие желчных камней в патогенезе хронического воспаления в желчном пузыре при ХКХ

Накопление металлов в периферическом слое камней всех типов, появление металлической "коры", завершающее этап роста камня является патогенетически значимым звеном в развитии ЖКБ . Скорость формирования металлического слоя камня, по-видимому отражается на размерах камней и, вероятно, зависит от количества металлов в желчи. Можно предположить, что формирование металлического каркаса является патогенетическим звеном хронического очага воспаления в желчном пузыре и поддержанием высокой активности СРО в желчи (Схема 1). При хронической форме ЖКБ имеет место специфический ответ гепатобилиарной системы на локальный характер

воспаления в желчном пузыре. При острой же форме ЖКБ истощение системы СРО в желчном пузыре является одним из факторов, способствующих формированию ответа на присутствие конкремента.

В современной клинической практике значительные усилия уделяются вопросам терапии лиц пожилого возраста в силу повышения их числа в возрастной структуре населения широкого круга стран. Патогенез многих болезней у лиц преклонного возраста имеет свои отличительные особенности, связанные с гомеостазом гормонов в организме, что требует дальнейшего изучения гормонального статуса и роли изменений половых и надпочечниковых гормонов в возникновении и течении (острая и хроническая стадия воспалительного процесса) калькулезного холецистита с учетом возраста и пола.

ГЛАВА 4
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНЫХ И ПОЛОВЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ СТЕРОИДОГЕНЕЗА НА ТЕЧЕНИЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Желчно-каменная болезнь относится к числу наиболее часто встречаемыххирургических патологий у лиц пожилого и старческого возраста. Распространенность ЖКБ возрастает на мере старения и составляет 0,47% у мужчин и на 0,67% – у женщин на 1 год жизни (Selvaraju R. et al., 2010).

Кроме того, женщины болеют ЖКБ чаще, чем мужчины (Никитин Ю.П. с соавт., 2005). Во всех странах мира ЖКБ болеют чаще женщины, чем мужчин в среднем в 2–4 раза (Chandran A.P. et al., 2014). В семьях с предрасположенностью к ЖКБ эту патологию у женщин обнаруживают достоверно чаще (Малютина С.К. с соавт., 2010). Необходимо при этом отметить, что указанная разница в возрасте старше 70 лет практически исчезает (Малютина С.К. с соавт., 2010), и это обусловлено особенно интенсивным ростом числа случаев ЖКБ у мужчин. Изменения происходящие в организме при старении, обусловлены разнообразными инволютивными процессами, среди которых важнейшее место занимают расстройства эндокринной системы и снижение ее роли в регуляции гомеостаза (Вирстюк Н.Г. с соавт., 2013). Возрастные изменения гормональной регуляции сопряжены как с возрастной атрофией желез внутренней секреции, так и с изменением чувствительности рецепторного аппарата на клетках-мишенях, а также с изменением метаболических приоритов сигнальных молекул на периферии (Вирстюк Н.Г. с соавт., 2013). Несмотря на снижение синтеза стероидных гормонов в пожилом и старческом возрасте, половые различия содержания гормонов в крови мужчин и женщин сохраняются.

Целью настоящего раздела работы явилось изучить гормональный статус больных ЖКБ. По современным представлениям риск ЖКБ выше у лиц,страдающих ожирением,т.к. этому сопутствует высококалорийное пита-

ние за счет потребления жирови углеводов при недостаточном поступлении пищевых волокон (Sachdeva S. et al., 2011). Абдоминальное ожирение на фоне снижения синтеза половых гормонов способствует повышению уровня кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС), являющихся метаболическими предшественниками синтеза тестостерона и женских половых гормонов (схема 2). Основная часть холестерина идет на синтез половых и стероидных гормонов. Существует метаболическая близость стероидов с различным биологическим действием, а также потенциальная легкость превращения холестерина в субстраты для стероидогенеза.

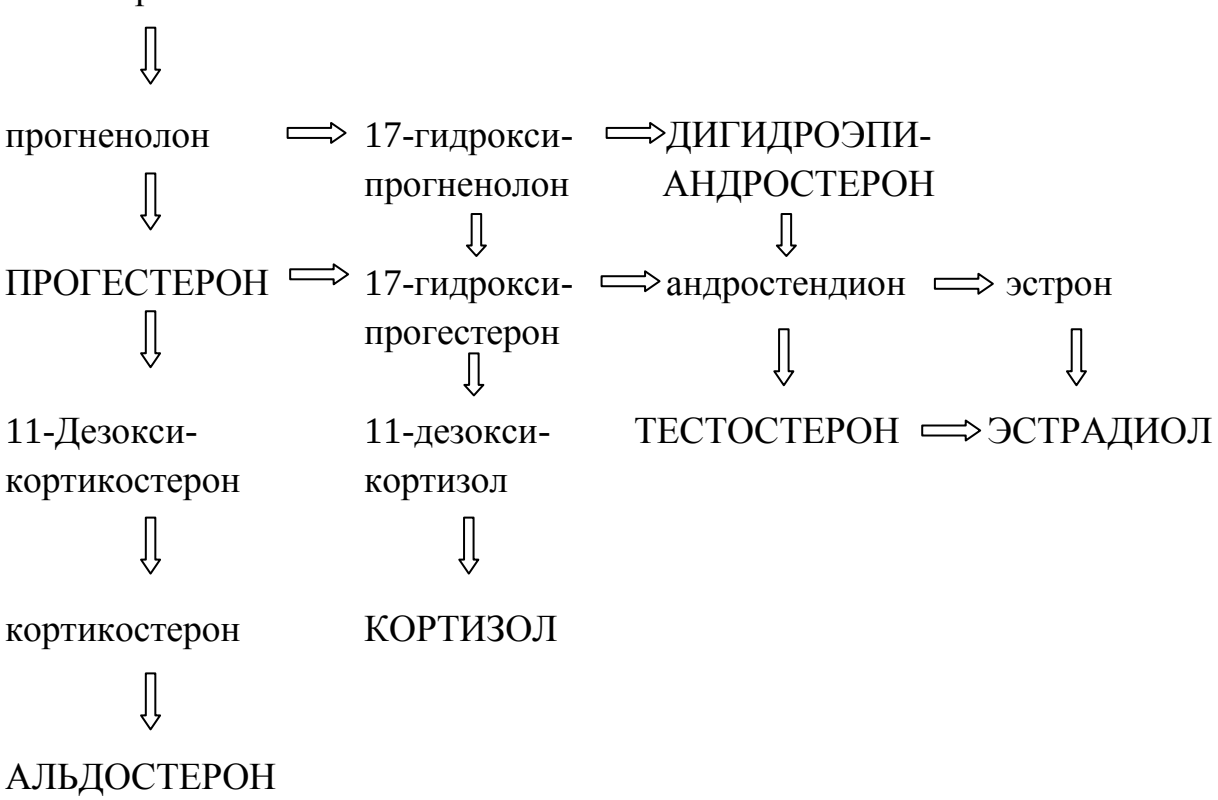


Схема 2 – Участие холестерина в синтезе стероидных гормонов. Заглавными буквами обозначены основные представители стероидных гормонов.

Существует ли патофизиологическая связь между уровнем стероидных гормонов в крови и тяжестью заболевания, насколько гормональный статус больных ЖКБ зависит от возраста и пола больных.

Содержание в крови кортизола у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом в сравнительном аспекте с контрольной группой с учетом возраста и пола представлено в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Содержание кортизола у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом в зависимости от пола и возрастного периода

Группа	Пол	Возраст	n	Кортизол, нмоль/л	$p_{зр-пож}$	p*	p^o
Контрольная группа (n=52)	Жен.	Зрелый	11	486,5±18,6	<0,001		
		Пожилой	12	618,1±17,7			
	Муж.	Зрелый	14	457,3±16,2	<0,001		
		Пожилой	15	567,4±17,3			
1 группа (n=44)	Жен.	Зрелый	13	523,5±13,7	<0,001	0,13	
		Пожилой	11	635,0±10,0		0,25	
	Муж.	Зрелый	11	523,8±15,9	<0,001	0,38	
		Пожилой	9	603,0±9,2		0,60	
2 группа (n=83)	Жен.	Зрелый	28	752,5±9,9	<0,001	0,002	<0,001
		Пожилой	15	825,0±13,2		0,001	<0,001
	Муж.	Зрелый	24	663,8±14,7	<0,001	<0,001	0,003
		Пожилой	16	724,0±13,4		<0,001	0,005

Примечание: $p_{зр-пож}$ - доверительная вероятность различий показателя в зрелом и пожилом возрасте с использованием критерия Манна-Уитни, p* - доверительная вероятность по сравнению с контрольной группой с использованием критерия Манна-Уитни, p^o - различие между 1 и 2 группой по критерию Манна-Уитни.

Если учитывать возраст и пол одновременно, то кортизол в подгруппах пациентов при ОКХ не повышался. Уровень кортизола в крови повышался у женщин и мужчин зрелого и пожилого возраста только при хроническом течении болезни по отношению к контрольной группе и параметрам пациентов при ОКХ.

Содержание в крови ДЭАС не изменялось в подгруппах пациентов с учетом возраста и пола при ОКХ, а при ХКХ статистически значимо снижа-

лось как у мужчин, так и у женщин двух возрастных периодов по сравнению с 1 и контрольной группами (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Содержание ДЭАС у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом в зависимости от пола и возрастного периода

Группа	Пол	Возраст	n	ДЭАС, нмоль/л	$p_{зр-пож}$	p*	pº
Контрольная группа (n=52)	Жен.	Зрелый	11	5,4±0,9	0,004		
		Пожилой	12	2,6±0,4			
	Муж.	Зрелый	14	8,7±0,9	0,007		
		Пожилой	15	5,1±0,5			
1 группа (n=44)	Жен.	Зрелый	13	4,3±0,2	0,002	0,13	
		Пожилой	11	1,9±0,6		0,27	
	Муж.	Зрелый	11	7,2±0,8	0,005	0,35	
		Пожилой	9	4,4±0,4		0,22	
2 группа (n=83)	Жен.	Зрелый	28	2,9±0,5	0,04	0,02	0,05
		Пожилой	15	1,5±0,3		0,01	0,09
	Муж.	Зрелый	24	5,5±0,6	0,03	0,03	0,05
		Пожилой	16	3,2±0,3		0,01	0,03

Примечание: $p_{зр-пож}$ - доверительная вероятность различий показателя в зрелом и пожилом возрасте с использованием критерия Манна-Уитни, p* - доверительная вероятность по сравнению с контрольной группой с использованием критерия Манна-Уитни, pº - различие между 1 и 2 группой по критерию Манна-Уитни.

Изменение тестостерона в крови у женщин и мужчин зрелого и пожилого возраста в 1 группе по сравнению с контрольными величинами отсутствовало. Между тем, во 2 группе при ХКХ в зрелом и пожилом возрасте у мужчин и женщин по сравнению с больными ОКХ и здоровыми донорами тестестерон был повышен (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Содержание тестостерона у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом в зависимости от пола и возрастного периода

Группа	Пол	Возраст	n	Тестостерон, нмоль/л	$p_{зр-пож}$	p*	p^{o}
Контрольная группа (n=52)	Жен.	Зрелый	11	1,4±0,3	0,04		
		Пожилой	12	0,6±0,1			
	Муж.	Зрелый	14	21,5±1,7	0,01		
		Пожилой	15	16,3±2,1			
1 группа (n=44)	Жен.	Зрелый	13	1,9±0,2	0,03	0,36	
		Пожилой	11	0,8±0,3		0,89	
	Муж.	Зрелый	11	22,6±2,4	0,02	0,62	
		Пожилой	9	15,9±1,3		0,75	
2 группа (n=83)	Жен.	Зрелый	28	2,9±0,3	0,04	0,03	0,05
		Пожилой	15	1,7±0,6		0,02	0,08
	Муж.	Зрелый	24	27,3±2,0	0,01	0,04	0,03
		Пожилой	16	16,4±3,3		0,37	0,72

Примечание: $p_{зр-пож}$ - доверительная вероятность различий показателя в зрелом и пожилом возрасте с использованием критерия Манна-Уитни, p* - доверительная вероятность по сравнению с контрольной группой с использованием критерия Манна-Уитни, p^{o} - различие между 1 и 2 группой по критерию Манна-Уитни.

Уровень прогестерона в крови по сравнению с контрольными величинами снижался только у женщин зрелого возраста 1 и 2 групп. У мужчин и женщин пожилого возраста содержание прогестерона в крови было низким, межгрупповые отличия отсутствовали (таблица 4.4). Уровни прогестерона в крови в подгруппах пациентов по полу и возрасту при остром и хроническом калькулезном холецистите не различались.

Таблица 4.4 – Содержание прогестерона у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом в зависимости от пола и возрастного периода

Группа	Пол	Возраст	n	Прогестерон, нмоль/л	$p_{зр-пож}$	p*	p^o
Контрольная группа (n=52)	Жен.	Зрелый	11	29,3±2,1	<0,001		
		Пожилой	12	0,55±0,07			
	Муж.	Зрелый	14	0,49±0,05	0,30		
		Пожилой	15	0,17±0,03			
1 группа (n=44)	Жен.	Зрелый	13	20,6±1,8	<0,001	0,02	
		Пожилой	11	0,47±0,06		0,75	
	Муж.	Зрелый	11	0,34±0,02	0,25	0,27	
		Пожилой	9	0,12±0,01		0,65	
2 группа (n=83)	Жен.	Зрелый	28	18,1±1,2	<0,001	<0,001	0,58
		Пожилой	15	0,37±0,06		0,24	0,17
	Муж.	Зрелый	24	0,12±0,004	0,85	0,18	0,39
		Пожилой	16	0,09±0,007		0,33	0,26

Примечание: $p_{зр-пож}$ - доверительная вероятность различий показателя в зрелом и пожилом возрасте с использованием критерия Манна-Уитни, p* - доверительная вероятность по сравнению с контрольной группой с использованием критерия Манна-Уитни, p^o - различие между 1 и 2 группой по критерию Манна-Уитни.

Содержание в сыворотке крови надпочечниковых и половых гормонов у больных с ОКХ и ХКХ представлено в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Содержание стероидных гормонов в крови у больных острым и хроническим калькулезным холециститом в зависимости от пола и возрастного периода (M±m)

Группа	Пол	Возраст	Кортизол, нмоль/л	ДЭАС, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
Контрольная группа (n=52)	Жен.	Зрелый	486,5±18,6	5,4±0,9	1,4±0,3	5,27±0,04*
		Пожилой	618,1±17,7 *	2,6±0,4*	0,6±0,1 *	4,58±0,07*
	Муж.	Зрелый	457,3±16,2	8,7±0,9	21,5±1,7	3,76±0,05
		Пожилой	567,4±17,3 *	5,1±0,5*	16,3±2,1 *	2,78±0,03 *
1 группа (n=22)	Жен.	Зрелый	881,5±16,9º	17,3±1,8	9,4±2,0	4,33±2,8º
		Пожилой	905,0±15,0	10,7±0,8 *	4,7±1,6*	3,37±2,6*º
	Муж.	Зрелый	957,8±15,9	12,2±2,4 º	20,6±2,4	3,94±2,2º
		Пожилой	1031,0±25,2º	5,1±1,0* º	14,9±1,3*	3,12±4,2*
2 группа (n=45)	Жен.	Зрелый	1052,4±28,9º	8,9±1,3º	12,9±2,1	3,81±3,2º
		Пожилой	1304,1±29,6 *º	8,5±1,5º	5,6±1,6*	3,94±2,6º
	Муж.	Зрелый	643,7±10,5	10,5±1,7 º	27,3±2,0º	3,4±3,0º
		Пожилой	1124,8±27,3 *º	8,2±1,9º	21,4±3,3*	2,27±3,3*º

Примечание: * - достоверные отличия между показателями в подгруппе между зрелым и пожилым возрастом, º - достоверные отличия между показателями в подгруппах по сравнению с контрольной группой при $p<0,05$

Сравнительный анализ содержания изучаемых гормонов в крови у больных с учетом течения заболевания, возраста и пола по сравнению с кон-

трольной группой позволил выявить следующие особенности. Уровень кортизола в сыворотке крови у женщин зрелого возраста в 1 группе был на 20 % выше контрольных значений, тогда как в пожилом возрасте разница увеличилась и составила 54%. У мужчин 1 группы зрелого возраста уровень кортизола был в 2 раза выше контрольных значений, тогда как в пожилом возрасте в 1,8 раза выше контроля. Во 2 группе уровень кортизола в сыворотке крови у женщин зрелого возраста в 2,1 раза выше контрольных значений, так же и в пожилом возрасте имел тенденцию к повышению в 2 раза выше контрольных значений. У мужчин во 2 группе зрелого возраста уровень кортизола был на 40,7% выше контрольных значений, а в пожилом возрасте так же выше в 2 раза. Одним из важных свойств кортизола является мощное противовоспалительное действие. Кортизол угнетает воспаление, ингибируя деятельность многих провоспалительных медиаторов воспаления, блокируя миграцию иммунных клеток в ткани, вызывает снижение количества лимфоцитов и, таким образом, общую иммуносупрессию (Воротынцев А.С.,2012). Его возрастание при хроническом воспалительном процессе по сравнению с острым течением заболевания можно расценивать как более выраженную реализацию противовоспалительных потенций гормона.

Уровень ДЭАС у женщин 1 группы зрелого возраста был выше контрольных значений на 32%, а в пожилом возрасте на 41,1% выше от контрольных показателей. У мужчин уровень ДЭАС в сыворотке крови 1 группы зрелого возраста был выше контрольных значений на 40,2%, тогда как в пожилом возрасте практически не изменялся и был в пределах контрольных значений. Во 2 группе уровень ДЭАС в сыворотке крови у женщин зрелого возраста был выше на 64,8% контрольных значений, а в пожилом возрасте на 32,7% выше контроля. У мужчин 2 группы зрелого возраста уровень ДЭАС был выше контрольных значений на 21%, а в пожилом возрасте так же имелась тенденция к повышению на 60,7 %. Значения тестостерона в сыворотке крови больных женщин зрелого возраста 1 группы имел тенденцию к увеличению на 67 % от контрольных значений, а в пожилом возрасте на 78

%. У мужчин 1 группы зрелого и пожилого возраста уровень тестостерона практически не изменялся по сравнению с контрольной группой. Во 2 группе уровень тестостерона у мужчин зрелого возраста был на 27% выше контрольных значений, а в пожилом возрасте на 31,3%. Уровень прогестерона как у мужчин, так и у женщин всех возрастных групп был в пределах физиологической нормы. Лишь только у женщин 1 группы зрелого возраста имелась тенденция к снижению на 27% и у женщин 2 группы зрелого возраста снижение показателей на 28% от контроля.

Таким образом, у больных при хроническом калькулезном холецистите по сравнению с обострением воспалительного процесса уровень кортизола в крови возрастал при одновременном повышении концентрации ДЭАС. У женщин изменения кортизола и ДЭАС носили более выраженный характер. Одним из важных свойств кортизола является мощное противовоспалительное действие. Его возрастание при хроническом воспалительном процессе по сравнению с острым течением заболевания, можно расценивать как более выраженную реализацию противовоспалительного действия гормона. Поскольку ДЭАС является промежуточным субстратом для синтеза кортизола, то его снижение является следствием повышенной секреции кортизола. Уровень тестостерона и прогестерона в сыворотке крови у пациентов 1 и 2 групп не отличались от контрольных величин, а также в двух клинических группах, что, вероятно, связано со значительным колебанием их содержания у мужчин и женщин и сглаживанием межгрупповых различий.

Различия стероидных гормонов между изучаемыми группами представлены так же в схемах на рисунках 4.1 - 4.3.

ОКХ		Контрольная гр	ОКХ		Контрольная гр
Зрелый возраст			Пожилой возраст		
♀ Кортизол	>	Кортизол	♀ Кортизол	>	Кортизол
♀ ДЭАС	>	ДЭАС	♀ ДЭАС	>	ДЭАС
♀ Тестостерон	>	Тестостерон	♀ Тестостерон	>	Тестостерон
♀ Прогестерон	<	Прогестерон	♀ Прогестерон	<	Прогестерон
♂ Кортизол	>	Кортизол	♂ Кортизол	>	Кортизол
♂ ДЭАС	>	ДЭАС	♂ ДЭАС	=	ДЭАС
♂ Тестостерон	=	Тестостерон	♂ Тестостерон	<	Тестостерон
♂ Прогестерон	=	Прогестерон	♂ Прогестерон	=	Прогестерон

Рисунок 4.1 – Различия концентрации гормонов у больных ОКХ по отношению к контрольной группе с учетом возраста и пола

ХрКХ		Контрольная гр	ХрКХ		Контрольная гр
Зрелый возраст			Пожилой возраст		
♀ Кортизол	>	Кортизол	♀ Кортизол	>	Кортизол
♀ ДЭАС	>	ДЭАС	♀ ДЭАС	>	ДЭАС
♀ Тестостерон	>	Тестостерон	♀ Тестостерон	>	Тестостерон
♀ Прогестерон	<	Прогестерон	♀ Прогестерон	<	Прогестерон
♂ Кортизол	>	Кортизол	♂ Кортизол	>	Кортизол
♂ ДЭАС	>	ДЭАС	♂ ДЭАС	>	ДЭАС
♂ Тестостерон	>	Тестостерон	♂ Тестостерон	>	Тестостерон
♂ Прогестерон	=	Прогестерон	♂ Прогестерон	=	Прогестерон

Рисунок 4.2 – Различия концентрации гормонов у больных ОКХ по отношению к контрольной группе с учетом возраста и пола

ОКХ		ХрКХ	ОКХ		ХрКХ
Зрелый возраст			Пожилой возраст		
♀ Кортизол	<	Кортизол	♀ Кортизол	<	Кортизол
♀ ДЭАС	>	ДЭАС	♀ ДЭАС	>	ДЭАС
♀ Тестостерон	<	Тестостерон	♀ Тестостерон	<	Тестостерон
♀ Прогестерон	>	Прогестерон	♀ Прогестерон	=	Прогестерон
♂ Кортизол	>	Кортизол	♂ Кортизол	<	Кортизол
♂ ДЭАС	>	ДЭАС	♂ ДЭАС	<	ДЭАС
♂ Тестостерон	<	Тестостерон	♂ Тестостерон	<	Тестостерон
♂ Прогестерон	=	Прогестерон	♂ Прогестерон	<	Прогестерон

Рисунок 4.3 – Различия концентрации гормонов у больных ОКХ и ХКХ с учетом возраста и пола

Результаты исследования показали, что содержание кортизола в крови как у женщин, так и у мужчи превышали показатели контрольных значений. Возрастная дистрофия сетчатой зоны коры надпочечников является причиной угнетению синтеза половых гормонов при сохранении синтеза и секреции кортизола приводит к снижению соотношения ДЭАС/кортизол (Калагина Л.С. с соавт., 2011). Возрастные изменения гормонального баланса лежат в основе ряда патологий, которые принято называть возраст ассоциированными заболеваниями: развитием инсулинрезистентности и ожирения, нарушениями желчеоттока. Снижение половых гормонов с возрастом сопряжено с увеличением секреции кортизола. Низкий уровень эстрогена, выделяемого яичниками и прекращение нормального цикла производства прогестерона ассоциировано с повышением активности эндокринной функции надпочечников.

Таким образом, эндокринный дисбаланс, характеризующий процессы старения, усиливается у больных калькулезным холециститом за счет активации стресс-лимитирующих систем. Хроническое течение калькулезного холецистита сопряжено с пожилым возрастом, повышением в крови кортизола, более выраженным у женщин и тестостерона у пациентов обоего пола, снижением в крови ДЭАС и прогестерона.

На следующем этапе была разработана модель по определению риска обострений ХКХ с учетом возраста, пола и уровнем стероидных гормонов. Среди 83 больных хроническим калькулезным холециститом 26 (31%) пациентов отмечали частые обострения заболевания (желчные колики 5-7 раз в год). Риск развития острого калькулезного холецистита у этих пациентов ранжировали как 100%. У пациентов, которые не отмечали частых обострений (n=57), риск обострений был ранжирован как 0. Методом множественной регрессии устанавливали взаимосвязь между риском развития острого калькулезного холецистита и параметрами возраста, пола, уровнем стероидных гормонов. В результате было получено следующее математическое выражение:

К= -49,7 + 0,03*Х1 + 0,58*Х2 - 0,99*Х3 + 1,35*Х4 + 4,6*Х5

где К – коэффициент риска обострения хронического калькулезного холецистита в %,

Х1 – уровень кортизола в сыворотке крови в нмоль/л

Х2 - уровень тестостерона в сыворотке крови в нмоль/л

Х3 - уровень ДЭАС в сыворотке крови в нмоль/л

Х4 - возраст пациента в годах

Х5 - ранг пола: 1 – женский пол, 0 – мужской пол.

При К≥63%, риск обострения хронического калькулезного холецистита высокий, при К<63% – низкий.

Дифференциальная точка разделения 63% получена путем использования ROC-анализа и учета доли ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Рассмотрим применение полученной математической модели на примере.

Пациентка Н., 72 лет, страдает хроническим калькулезным холециститом с 68 лет. При обследовании было установлено, что уровень кортизола крови составил 809 нмоль/л, тестостерона – 0,9 нмоль/л, ДЭАС – 1,4 нмоль/л. Подставим полученные величины в модель:

К= -49,7+ 0,03*809 + 0,58*0,9 - 0,99*1,4 + 1,35*72 + 4,6*1=75,5%

Коэффициент риска составил 75,5%. Поскольку К≥63%, то риск развития острой стадии воспаления высокий. Пациентка получила консервативное лечение. Однако, ввиду его неэффективности была прооперирована, проведена холецистэктомия.

Пациент Ж., 62 лет, поступил с клиническими симптомами хронического калькулезного холецистита. При обследовании было установлено, что уровень кортизола крови составил 657 нмоль/л, тестостерона – 15,9 нмоль/л, ДЭАС – 4,2 нмоль/л. Подставим полученные величины в модель:

К= -49,7 + 0,03*657 + 0,58*15,9 - 0,99*4,2 + 1,35*62 + 4,6*0=58,8%

Коэффициент риска составил 58,8%. Поскольку К<63%, то риск развития острой стадии воспаления низкий. Пациент получил консервативное лечение. С улучшением состояния был выписан домой.

Прогностическая значимость факторов обострения хронического калькулезного холецистита была оценена с помощью экспоненциального β- стандартизированного коэффициента регрессии и его доверительной вероятности p (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Факторы обострения хронического калькулезного холецистита

Показатель	Экспоненциальный β- стандартизированный коэффициент регрессии	p
Возраст больного	1,97	0,00001
Женский пол	1,45	0,016
Кортизол	1,31	0,002
ДЭАС	0,93	0,067
Тестостерон	0,78	0,044

Наибольшая прогностическая значимость среди факторов риска, включенных в модель, была выявлена для возраста больного (β=1,97; p=0,00001), женского пола (β=1,45; p=0,016), кортизола (β=1,31; p=0,002). Меньше по значимости для прогноза выступали такие факторы как содержание тестостерона и ДЭАС в крови.

Разработанная модель была апробирована на 58 больных с калькулезным холециститом. Обострение хронического холецистита было установлено у 27 больных, а ХКХ – у 31 пациента. Среди 27 больных высокий риск обострения ХКХ наблюдался у 20 пациентов. Следовательно, диагностическая чувствительность составила 74% (доверительный интервал 56-91%). Среди 31 больного с хроническим воспалительным процессом стенок желчного пузыря у 25 пациентов риск обострения был низким. Диагностическая специфичность составила 81% (доверительный интервал 60-91%). Статисти-

ческая матрица для оценки прогностической значимости модели представлена в таблице 4.7.

У больных с высоким риском обострения хронического воспаления желчного пузыря в 77% прогноз подтверждался, а у пациентов с низким риском – отсутствие обострения наблюдалось в 78% случаев.

Таблица 4.7 – Статистическая матрица для расчета прогностической значимости модели риска обострения ХКХ

Обострение холецистита	Риск обострения воспаления	
	низкий	высокий
Есть (n=27)	7 (21,9%)	20 (76,9%)
Нет (n=31)	25 (78,1%)	6 (23,1%)
Всего	32 (100%)	26 (100%)
χ^2, p	χ^2=15,3 p<0,001	

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между риском развития острого калькулезного холецистита и возрастом составил 0,57 (p=0,003). Ввиду наличия прямой достоверной взаимосвязи методом логистической регрессии было определено математическое выражение, описывающее данную зависимость:

$$y = \frac{\exp(-3{,}36+(0{,}083)*x)}{1+\exp(-3{,}36+(0{,}083)*x)},$$

где y – риск развития острого калькулезного холецистита в долях единицы, а x – возраст больного в годах.

Математическое выражение позволяет определить конкретный риск развития острого калькулезного холецистита у пациентов разного возраста: при 50 годах он составляет 0,69 или 69%, 60 годах – 0,84 или 84%, 70 годах – 0,92 или 92%. Иллюстративно зависимость между риском развития острого калькулезного холецистита и возрастом представлена на рисунке 4.4. Используя рисунок, можно определить по возрасту риск развития обострения заболевания без математических расчетов.

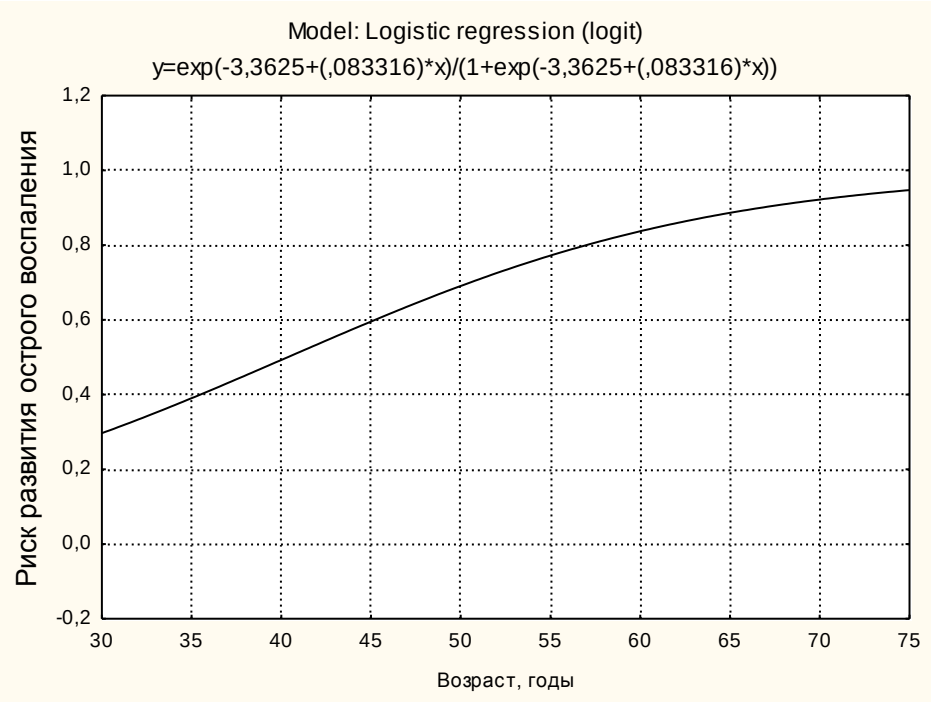


Рисунок 4.4 – Зависимость между риском развития острого калькулезного холецистита и возрастом больного

Для уточнения диагностической значимости концентрации кортизола в крови при определении риска обострения ХКХ нами был предпринят ROC-анализ. Дифференциальной точкой разделения кортизола в крови или точкой "cut-off", позволяющей разграничить контингент пациентов на группы высокого и низкого риска обострения ЖКБ была концентрация 661 нмоль/л (таблица 4.8). При превышении этого уровня у больных ХКХ риск обострения патологии повышался с диагностической чувствительностью 75% и специфичностью 64%.

ROC-кривая уровня кортизола для выявления среди больных хроническим калькулезным холециститом пациентов с высоким риском обострения патологии представлена на рисунке 4.5.

Площадь под соответствующей ROC-кривой (AUC, Area Under Curve) имела высокое значение (AUC=0,740±0,046) со статистической значимостью p=0,039 (z=2,96), что подтверждало прогностическую значимость концентрации гормона для оценки риска.

Таблица 4.8 – Соотношение чувствительности и специфичности уровня кортизола крови с определением диагностической точки разделения для выделения больных с высоким риском обострения ХКХ

Уровень кортизола	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС
>328,32	100,00	39,8 - 100,0	21,21	9,0 - 38,9
>353,97	75,00	19,4 - 99,4	27,27	13,3 - 45,5
>661,2 *	75,00	19,4 - 99,4	63,64	45,1 - 79,6
>672,6	50,00	6,8 - 93,2	66,67	48,2 - 82,0
>755	50,00	6,8 - 93,2	87,88	71,8 - 96,6
>800,6	25,00	0,6 - 80,6	87,88	71,8 - 96,6
>840,9	25,00	0,6 - 80,6	93,94	79,8 - 99,3
>860,7	0,00	0,0 - 60,2	93,94	79,8 - 99,3
>880,4	0,00	0,0 - 60,2	100,00	89,4 - 100,0

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ДИ – доверительный интервал, * отмечена дифференциальная точка разделения

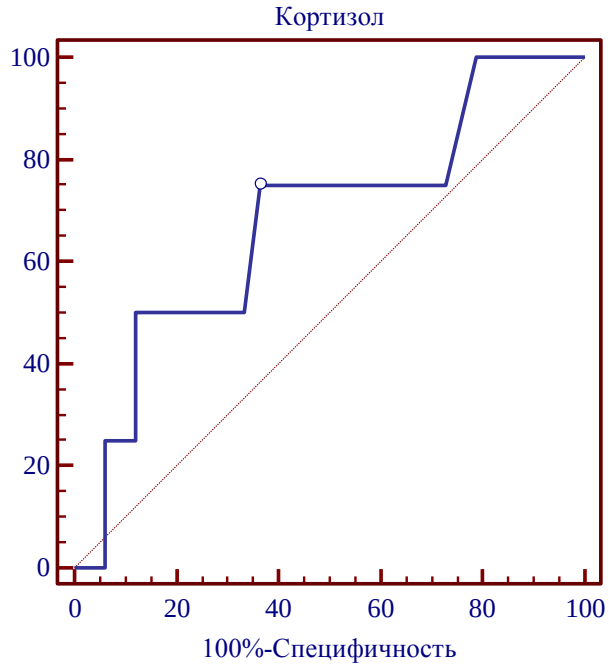


Рисунок 4.5 – ROC-кривая уровня кортизола сыворотки крови для оценки среди больных ХКХ риска обострения патологии

Дифференциальной точкой разделения уровня ДЭАС в крови или точкой отсечения была величина 3,2 нмоль/л (таблица 4.9). При снижении уровня ДЭАС в крови ниже 3,2 нмоль/л у больных ХКХ повышался риск развития обострения патологии с диагностической чувствительностью 75% и специфичностью 67%.

Таблица 4.9 – Соотношение чувствительности и специфичности уровня ДЭАС крови с определением диагностической точки разделения для выделения больных с высоким риском обострения ХКХ

Уровень ДЭАС	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС
>0,844	100,00	39,8 - 100,0	30,30	15,6 - 48,7
>1,224	75,00	19,4 - 99,4	30,30	15,6 - 48,7
>3,18 *	75,00	19,4 - 99,4	66,67	48,2 - 82,0
>3,256	50,00	6,8 - 93,2	66,67	48,2 - 82,0
>5,56	50,00	6,8 - 93,2	84,85	68,1 - 94,9
>5,8	25,00	0,6 - 80,6	84,85	68,1 - 94,9
>6,48	25,00	0,6 - 80,6	90,91	75,7 - 98,1
>7,08	0,00	0,0 - 60,2	90,91	75,7 - 98,1
>8,8	0,00	0,0 - 60,2	100,00	89,4 - 100,0

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ДИ – доверительный интервал, * отмечена дифференциальная точка разделения

Площадь под соответствующей ROC-кривой (AUC) имела высокое значение (AUC=0,694±0,03) со статистической значимостью p=0,047 (z=2,07), что подтверждало прогностическую значимость теста для оценки риска.

ROC-кривая уровня ДЭАС для выявления среди больных ХКХ контингента с высоким риском обострения, представлена на рисунке 4.6.

Дифференциальной точкой разделения уровня тестостерона в крови или точкой отсечения была величина 15,3 нмоль/л (таблица 4.10). При превышении тестостерона в крови выше 15,3 нмоль/л у больных ХКХ повышался

риск обострения заболевания с диагностической чувствительностью 75% и специфичностью 73%.

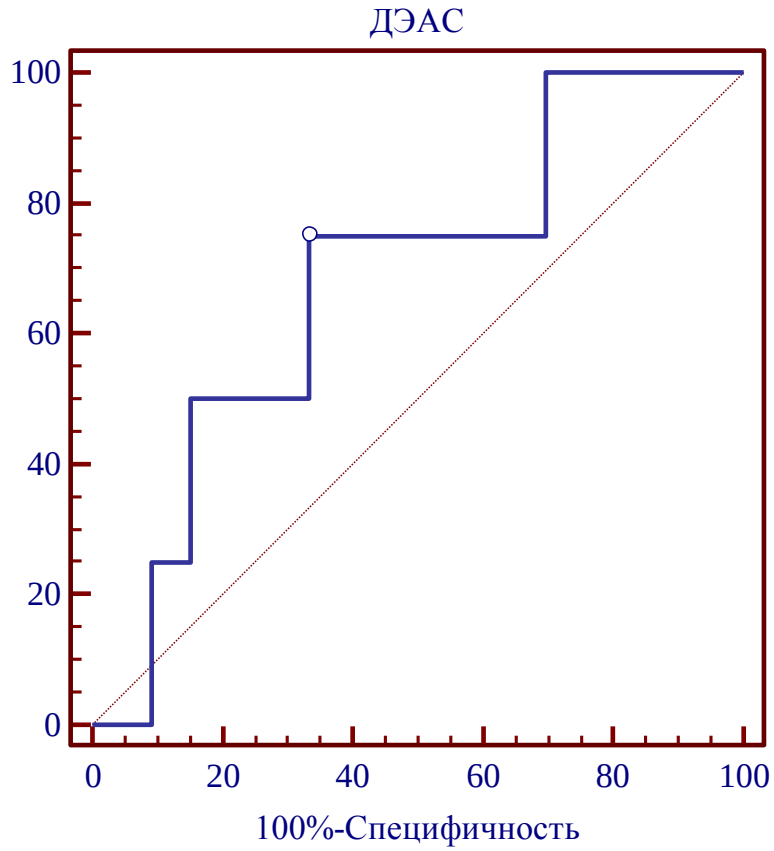


Рисунок 4.6 – ROC-кривая уровня ДЭАС сыворотки крови для оценки среди больных ХКХ риска обострения патологии

Площадь под соответствующей ROC-кривой (AUC) имела высокое значение (AUC=0,701±0,06) со статистической значимостью p=0,042 (z=2,26), что подтверждало прогностическую значимость теста для оценки риска.

ROC-кривая уровня тестостерона крови для выявления среди больных ХКХ риска обострения патологии, представлена на рисунке 4.7.

Таблица 4.10 – Соотношение чувствительности и специфичности уровня тестостерона крови с определением диагностической точки разделения для выделения больных с высоким риском обострения ХКХ

Тестостерон, нмоль/л	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС
>10,6	100,00	39,8 - 100,0	39,39	22,9 - 57,9
>10,7	75,00	19,4 - 99,4	39,39	22,9 - 57,9
>15,3 *	75,00	19,4 - 99,4	72,73	54,5 - 86,7
>15,4	50,00	6,8 - 93,2	72,73	54,5 - 86,7
>17	50,00	6,8 - 93,2	78,79	61,1 - 91,0
>17,6	25,00	0,6 - 80,6	78,79	61,1 - 91,0
>20,4	25,00	0,6 - 80,6	84,85	68,1 - 94,9
>20,5	0,00	0,0 - 60,2	84,85	68,1 - 94,9
>71,1	0,00	0,0 - 60,2	100,00	89,4 - 100,0

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ДИ – доверительный интервал, * отмечена дифференциальная точка разделения

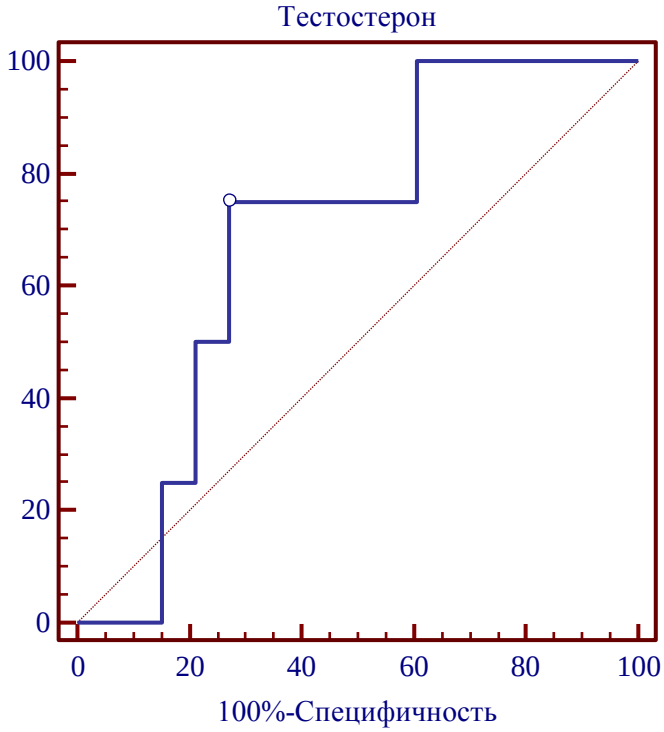


Рисунок 4.7 – ROC-кривая уровня тестостерона сыворотки крови для оценки среди больных ХКХ риска обострения патологии

Таким образом, пожилой возраст, женский пол, нарушения адаптационного и репродуктивного гомеостаза, связанные с изменениями соотношения надпочечниковых андрогенов и глюкокортикоидов, преимущественно за счет повышения кортизола,тестостерона и снижения продукции ДЭАС, прогестерона, способствуют развитию хронического калькулезного холецистита. В работе разработан прогностический инструмент для выделения контингента пациентов с высоким риском частых обострений ЖКБ. Переломным этапом для высокого риска обострения ЖКБ является возраст 67 лет. К факторам риска развития острого воспалительного процесса в желчном пузыре относят женский пол, превышение кортизола в крови выше 661 нмоль/л с одновременным снижением ДЭАС ниже 3,2 нмоль/л, повышение тестостерона в крови относительно уровня в крови 15,3 нмоль/л. Пациентам с высоким риском обострения ХКХ рекомендуется консультация хирурга в отношении своевременного решения вопроса о хирургическом лечении патологии.

ГЛАВА 5
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Свободным радикалам кислорода, получивших также название активных форм кислорода, отводится важная роль при широком спектре хронических заболеваний с периодическими обострениями (Зозуля Ю.А. с соавт., 2000; Orellana J.A., 2009). Негативная роль оксидативного стресса при желчнокаменной болезни была отмечена в работах Терехиной Н.А. с соавт. (2007), Хлебникова В.В. ссоавт. (2008). Кроме того, накопление свободных радикалов кислорода происходит при физиологическом старении организма (Хавинсон В.Х. с соавт., 2003). В случае гиперпродукции свободных радикалов кислорода наблюдается повреждение клеток по причине окислительной модификации липидов, нуклеиновых кислот и белков. Реакция часто приобретает цепной характер с накоплением других свободнорадикальных комплексов (Хуцишвилли М.Б., 2002). Для защиты клеточных элементов тканей от гиперпродукции актив с соавт.ных форм кислорода в организме функционирует антиоксидантная система защиты, объединяющая такие ферменты как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза, контролирующие содержание свободных радикалов кислорода (Быков М.И., 2015). В литературе имеются сведения о том, что активность ферментов антиоксидантной защиты регулируется эндокринной системой (Никитченко Ю В с соавт., 2005, Ещенко Н Д с соавт., 2007, Reiter R. J., 2002).

В процессе старения у людей в плазме периферической крови отмечается выраженный стероидный дисбаланс, отвечающий за возрастные инволютивные процессы и являющийся краеугольным патофизиологическим звеном возрастной патологии (Гончарова Н Д с соавт., 2002, 2002а, 2003, 2005). Стероидный дисбаланс в пожилом возрасте заключается в резком снижении секреции дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерон сульфата, повышении содержания в крови кортизола, что ведет к резкому возрастанию соотношения в

крови концентрации кортизола к ДГАС (Калагина Л.С. с соавт., 2011). Этот относительный показатель является биомаркером старения организма (Козлов А.И с соавт.., 2014).

Одновременно, кортизол и ДГАС являются ключевыми регулирующими субстанциями деления клеток, апоптоза, воспаления, то есть процессов, в которых свободные формы кислорода играют весомую роль (Schmidt M. et al., 2000, Butcher S.K. et al., 2005, Long F. et al., 2005, Schmidt A.J. et al, 2005). Проблемы, касающиеся вопросов, каким образом возраст с учетом пола и особенностей стероидного дисбаланса сказываются на течении калькулезного холецистита, являются нерешенными. В связи с чем, было и предпринято настоящее исследование, имеющее целью определить патогенетическую роль свободно-радикальных кислородных процессов на местном и системном уровнях, гормональных аспектов стероидогенеза у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом с учетом возраста и пола

В работе были исследованы 127 больных желчнокаменной болезнью (холелитиаз). Общая клиническая группа пациентов была разделена на две группы: 1 группа – 44 пациента с острым калькулезным холециститом и 2 группа – 83 пациента с диагнозом хронического калькулезного холецистита вне обострения. В каждой группе выделяли подгруппы в зависимости от пола и возраста (зрелый и пожилой возраст). Контрольная группа была сформирована по результатам диспансерного наблюдения сотрудников Ростовского государственного медицинского университета в количестве 52 лиц практически соответствующего возраста и пола.

Кроме общеклинического исследования больных осуществляли специальные методы исследования сыворотки крови, желчи и желчных камней. В плазме крови и желчи пациентов определяли показатели свободно- радикального окисления путем оценки Fe^{2+}-индуцированной хемилюминесценции. Эффективность антиоксидантной в плазме крови больных определяли по активности ферментов антиоксидантной системы - супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, церулоплазмина. Кроме того, в крови боль-

ных определяли содержание кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата, тестостерона и прогестерона. Физико-химическую структуру и микроэлементный состав желчных камней оценивали методом рентгенофлуоресцентного анализа, сканирующей электронной микроскопии.

У больных ЖКБ интенсивность свободнорадикального окисления в плазме крови была сниженной, вероятно, за счет истощения субстратов окисления. Исследование желчи как биологического субстрата, отражающего интенсивность локального статуса заболевания, показало, напротив, накопление активных форм кислорода в данной биологической среде.

Развитие у пациентов желчнокаменной болезни сопровождалось ростом интенсивности свободно-радикальных процессов и перекисного окисления липидов в желчи, имеющим свои особенности в зависимости от течения заболевания. При остром течении калькулезного холецистита в плазме крови достоверно повышалась амплитуда быстрой вспышки, что свидетельствовало о накоплении гидроперекисей в субстрате. Но основные изменения при обострении заболевания происходили в желчи. При хроническом процессе имело место накопление свободных форм кислорода: наблюдалась повышенная продукция супероксидного анион-радикала, гидроксильного радикала, липидных радикалов, что создавало предпосылки для интенсификации ПОЛ в желчи. При остром течении холецистита по сравнению с хроническим калькулезным холециститом, напротив, амплитуда быстрой вспышки в желчи снижалась на 61,9% ($p<0,05$), медленной вспышки – на 46,1% ($p<0,05$) и светосумма медленной вспышки на 93,1% ($p<0,05$).

У больных острым и хроническим калькулезным холециститом в зависимости от пола в плазме крови были обнаружены единичные достоверные отличия между мужчинами и женщинами – амплитуда быстрой вспышки у женщин при остром процессе была выше в 2,7 раза по сравнению с мужчинами. В желчи при остром калькулезном холецистите повышение быстрой и медленной вспышки хемилюминесценции у женщин по сравнению с мужчинами были также более выраженными (в 3,7 ($p<0,05$) и 5,7 раза ($p<0,05$).

Различия параметров свободно-радикального окисления с возрастом, напротив, присутствовали только в плазме крови. В контрольной группе и у больных 1 и 2 групп в пожилом возрасте по сравнению со зрелым периодом амплитуда быстрой вспышки была выше, соответственно, на 26,7% ($p<0,05$), 43,4% ($p<0,05$) и 30,3% ($p<0,05$). У пациентов контрольной и 1 группы в пожилом возрасте по сравнению со зрелым периодом амплитуда медленной вспышки была выше на 38,1% ($p<0,05$) и 30,5% ($p<0,05$), суммарного свечения – на 8,6% ($p<0,05$) и 9,4% ($p<0,05$). В желчи изменений, связанных с возрастной периодизацией, у больных 1 и 2 групп установлено не было.

Таким образом, у больных при обострении ЖКБ свободнорадикальные процессы активируются в плазме крови, а в желчи их интенсивность снижается. Снижение активности свободнорадикальных процессов в желчи может быть обусловлено истощением субстратов окисления, что местно ограничивает содержание активных форм кислорода, а на системном уровне не может быть достигнуто. Как известно, свободнорадикальные процессы на системном уровне ведут к усилению перекисного окисления мембранных липидов и последующей активацией лизосомальной ферментной цепи, что при условии абсолютной или относительной недостаточности эндогенных антиоксидантов ведет к клеточной деструкции (Красавина Г.В., 2000; Сорокин Д.В., 2002; Терехина Н.А., 2008; Younes R.N. et al., 2007; Karadeniz G. et al., 2008; Grintzalis K. et al., 2009).

Систему антиоксидантной защиты подразделяют на ферментативную и неферментативную. К ферментативной системе антиоксидантной защиты относят супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу, глутатионтрансферазу, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, церулоплазмин. Неферментативная система включает различные по химическому строению и свойствам соединения - аскорбат, глутатион, небелковые SH-соединения, витамин А, α- токоферол, каротиноиды и др.) (Арутюнян, А.В. с соавт., 2000). Нами была изучена ферментативная система антиоксидантной защиты при ЖКБ. Изменение антиоксидантной системы защиты у больных

ЖКБ было связано с повышением активности СОД и уровня церулоплазмина в крови. При этом, защитные резервы глутатионпероксидазы и каталазы у больных клинической группы были снижены. Таким образом, складывается неоднозначная ситуация в отношении различных ферментов антиоксидантной защиты. Одни из них (СОД, церелоплазмин) ограничивают выраженность оксидативного стресса, а другие ферменты (глутатионпероксидазы и каталазы) не могут реализовать свои потенции.

Супероксиддисмутаза представляет собой первый барьер в комплексной ферментативной АОС. СОД катализирует реакции дисмутации активных супероксидных радикалов с образованием перекиси водорода и воды Поберезкина Н.Б. с соавт., 1989). Синергистом СОД является каталаза, препятствующая накоплению продуктов этой реакции и разлагающая перекись водорода на молекулы кислорода и воды (Владимиров Ю.А., 2000). У больных ЖКБ СОД реализовала свои гоприятные функции, а каталаза нет. Таким образом, каталаза как фермент первого барьера оказалась слабым звеном при ЖКБ.

Глутатионпероксидаза яляется одним из компонентов глутатионовой антиоксидантной системы, в которой глутатион не только защищает клетку от свободных радикалов, но и в целом определяет редокс-статус внутриклеточной среды (Косовер Н. с соавт., 1979). Данный фермент, также как и каталаза, не реализовал своих полезных свойств при ЖКБ.

Течение заболевания не изменяло активности СОД, глутатионпероксидазы и каталазы. Только уровень церулоплазмина в крови у больных ЖКБ с острым и хроническим калькулезным холециститом отличался со статистической значимостью. При остром калькулезном холецистите уровень церулоплазмина в крови был выше аналогичного показателя при хроническом течении заболевания. Вероятно, церулоплазмин при остром течении ЖКБ ограничивал накопление активных форм кислорода в желчи.

Учет пола не выявил достоверных различий между показателями антиоксидантной защиты у мужчин и женщин в пределах контрольной группы, 1 и 2 групп, а также между больными мужского либо женского пола различных

подгрупп в зависимости от течения заболевания.

Активность СОД, глутатионпероксидазы и каталазы в пожилом и зрелом возрасте в трех изучаемых группах не различались между собой. Только уровень церулоплазмина в крови снижался от зрелого к пожилому возрасту у больных с хроническим калькулезным холециститом.

Итак, оксидативный гомеостаз у больных ЖКБ пожилого возраста характеризовался большей выраженностью прооксидантных процессов и умеренным ослаблением антиоксидантной защиты. Противостояние активации свободнорадикальных процессов у больных ЖКБ женского пола, при остром течении заболевания, с возрастом происходило в основном за счет церулоплазмина с его мультиферментными свойствами. Церулоплазмин относится к α-глобулиновой фракции крови и по химическому составу является сывороточным гликопротеином, локализующимся в α-глобулиновой фракции крови. До 95% церулоплазмина синтезируется в печени (Лешина О.А. с соавт., 2012). Таким образом, при активации свободнорадикальных процессов в желчи основной антиоксидант синтезируется в самой печени.

Церулоплазмин от места синтеза в печени разносится к тканям организма и является донатором ионов меди для медьсодержащих белков и ферментов в клеточных структурах. Таким образом, церулоплазмин косвенно одает оксидазным действием, и, как все медьсодержащие белки, активно участвует в окислительно-восстановительных реакциях. Ионы меди восстанавливаются первоначальным субстратом, а затем окисляются молекулярным кислородом с образованием воды (Хавинсон В.Х. с соавт., 2003).

Церулоплазмин относится к белкам острой фазы воспаления, его уровень в плазме повышается в ответ на повреждение ткани, например, при воспалении, инфекциях. Его возрастание в плазме и желчи при остром калькулезном холецистите можно объяснить как влиянием на обмен меди и железа, так и основными антиоксидантными свойствами плазмы. Церулоплазмин способен ингибировать липидную пероксидазу, что обеспечивает сохранность мембран клеток (Лешина О.А. с соавт., 2012).

Таким образом, у больных при ЖКБ за счет повышения церулоплазмина при остром течении заболевания происходит компенсация возросшей интенсивности оксидативного стресса, ограничение цитолитического процесса в печени.

При несостоятельности защитных свойств антиоксидантной системы воспаление переходит на уровень разобщения окислительного фосфолирирования и энергодефицита, усиления пероксидации липидов и разрушения мембран клеток. При смещении баланса свободнорадикальных процессов в сторону накопления активных форм кислорода при хронизации процесса, происходит деструкция мембран клеток и их некроз, что сопряжено с нарушением энергетики, прогрессированием заболевания и эндогенной интоксикацией (Grintzalis K. et al., 2009). В связи с этим, нарастание окислительного стресса при ЖКБ может являться прогностическим маркером течения заболевания.

У больных ЖКБ активизация свободно-радикального окисления веществ в организме при отсутствии адекватной антиоксидантной системы защиты способствует накоплению эндогенных токсических субстанций, метаболическим изменениям и развитию органной и гормональной недостаточности, особенно при хроническом течении заболевания (Karadeniz G. et al., 2008).

Наиболее значимая возрастная динамика половых и надпочечниковых стероидных гормонов у больных ЖКБ была установлена для кортизола, тестостерона и ДЭАС.

Результаты исследования показали, что у больных калькулезным холециститом уровень кортизола был достоверно выше по сравнениюс контрольной группой на 35,7% (p=0,0003). Концентрация ДЭАС, напротив, была ниже (p=0,04) на 25,8%, прогестерона ниже (p=0,01) на34,2%. Уровень тестостерона в крови у больных калькулезным холециститом по сравнению с контрольной группой был выше (p=0,03) на 32,6%.

У больных при хроническом калькулезном холецистите по сравнению с обострением воспалительного процесса уровень кортизола в крови возрастал

при одновременном снижении концентрации ДЭАС. У женщин изменения кортизола и ДЭАС носили более выраженный характер. Одним из важных свойств кортизола является мощное противовоспалительное действие. Его возрастание при хроническом воспалительном процессе по сравнению с острым течением заболевания, можно расценивать как более выраженную реализацию противовоспалительного действия гормона. Поскольку ДЭАС является промежуточным субстратом для синтеза кортизола, то его снижение является следствием повышенной секреции кортизола. Уровень тестостерона и прогестерона в сыворотке крови у пациентов 1 и 2 групп не отличались от контрольных величин, а также в двух клинических группах, что, вероятно, связано со значительным колебанием их содержания у мужчин и женщин и сглаживанием межгрупповых различий.

Итак, у больных пожилого возраста с различными формами течения калькулезного холецистита отмечается эндокринный дисбаланс с повышением активности стресс-активирующих систем. Хроническое течение калькулезного холецистита сопряжено с пожилым возрастом, повышением в крови кортизола, более выраженным у женщин и тестостерона у пациентов обоего пола, снижением в крови ДЭАС и прогестерона. Для комплексного анализа вклада биохимических и гормональных, показателей, возраста и пола в развитие ЖГБ и ее течение был проведен факторный анализ. Метод факторного анализа позволяет выделить скрытые переменные, по которым можно судить о вкладе различных механизмов в формирование патологии. В общую модель факторного анализа развития ЖКБ было включено 8 количественных и качественных параметров параметров: возраст, пол, амплитуда быстрой вспышки, высота медленной вспышки, tgα при хемилюминесцентном анализе, кортизол, ДЭАС, тестостерон. В таблице 5.1 в многомерном пространстве отражены коэффициенты корреляции, которые изменяются в диапазоне [-1;1]. Отрицательный и положительный знак перед коэффициентом свидетельствовал о направленности влияния на результат. Факторная нагрузка, превышающая 0,7, является значимой для формирования патологии.

В представленной факторной модели ведущий фактор (Factor 1), обеспечивающий 38,9% от общей дисперсии, а следовательно в большей мере влияющий на формирование патологии, объединил возраст, пол и возрастные изменения гормонов крови – кортизола, ДЭАС и тестостерона.

Таблица 5.1 – Факторная структура признаков, влияющих на развитие ЖКБ

Показатель	Factor 1	Factor 2	Factor 3
Возраст	**0,79**	0,56	0,48
Пол	**0,85**	0,43	0,32
Амплитуда быстрой вспышки (желчь)	0,55	**0,74**	0,44
Высота медленной вспышки (желчь)	0,47	0,58	0,35
tgα (желчь)	0,50	**0,71**	0,46
СОД	-0,36	-0,37	**-0,75**
Церулоплазмин	-0,42	**-0,70**	**-0,73**
Кортизол	**0,81**	0,45	0,53
ДЭАС	**-0,72**	-0,38	-0,36
Тестостерон	**0,70**	0,41	0,32
Дисперсия, %	38,9	26,7	18,7

Фактор 2 (26,7% от общей дисперсии) занимал второе по значимости место и определял достоверное и выраженное влияние интенсивности свободнорадикальных процессов. Фактор 3 (18,7%) представлял третье место по значимости ферментов антиоксидантной защиты – СОД и церулоплазмина. Таким образом, формирование ЖКБ в большей мере зависело от возраста, пола и изменений концентрации половых и надпочечниковых стероидных гормонов в крови. На втором месте по значимости были параметры интенсивности свободнорадикальных процессов в желчи и на третьем месте – эффективности системы антиоксидантной защиты.

В последующем факторный анализ проведен отдельно для мужчин и женщин (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Факторная структура признаков, влияющих на течение ЖКБ у мужчин и женщин

Показатель	Мужчины			Женщины		
	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 1	Factor 2	Factor 3
Возраст	**0,71**	0,52	0,36	**0,75**	0,64	0,55
Амплитуда быстрой вспышки (желчь)	0,43	**0,72**	0,55	0,50	**0,87**	0,63
Высота медленной вспышки (желчь)	0,46	0,42	0,37	0,43	**0,85**	0,68
tgα (желчь)	0,35	**0,70**	0,42	0,38	**0,92**	0,69
СОД	-0,40	-0,39	-0,65	-0,56	-0,41	-0,64
Церулоплазмин	-0,41	-0,32	**-0,70**	-0,46	-0,37	**-0,72**
Кортизол	**0,89**	0,57	0,45	**0,75**	0,62	0,56
ДЭАС	**-0,75**	-0,48	-0,36	-0,67	-0,43	-0,52
Тестостерон	**0,83**	0,21	0,17	**0,87**	0,56	0,45
Дисперсия, %	32,5	21,9	16,8	41,3	30,4	21,6

У мужчин значимость возраста и стероидного дисбаланса крови для развития ЖКБ была выше, а у женщин более выраженной была роль оксидативного стресса с повышением активных форм кислорода в желчи. Факторная структура признаков, влияющих на течение ЖКБ в пожилом и зрелом возрасте, представлена в таблице 5.3. В пожилом возрасте вклад гормональных изменений и накопление продуктов свободнорадикального окисления в желчи в развитие ЖКБ был выше, о чем свидетельствовали соответствующие коэффициенты факторной нагрузки.

Таблица 5.3 – Факторная структура признаков, влияющих на течение ЖКБ в пожилом и зрелом возрасте

Показатель	Зрелый возраст			Пожилой возраст		
	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 1	Factor 2	Factor 3
Пол	**0,92**	0,52	0,26	0,57	0,51	0,32
Амплитуда быстрой вспышки (желчь)	0,36	0,53	0,63	0,48	**0,78**	0,35
Высота медленной вспышки (желчь)	0,21	0,46	0,66	0,42	**0,73**	0,22
tgα (желчь)	0,18	0,35	**0,72**	0,33	**0,77**	0,35
СОД	-0,25	-0,12	-0,23	-0,28	-0,18	-0,21
Церулоплазмин	-0,18	-0,23	**-0,68**	-0,52	-0,37	**-0,75**
Кортизол	**0,71**	0,32	0,28	**0,85**	0,57	0,29
ДЭАС	**-0,70**	-0,45	-0,21	**-0,81**	-0,33	-0,17
Тестостерон	**0,73**	0,21	0,25	**0,83**	0,31	0,22
Дисперсия, %	32,5	21,5	20,4	40,3	18,1	13,2

Итак, согласно распределению дисперсии и факторной нагрузки изучаемых показателей, на первом месте по значимости для течения ЖКБ выступает следующий комплекс: возраст, пол, стероидный дисбаланс, более выраженный в пожилом периоде жизни и у мужчин, на втором месте - оксидативный стресс с выраженным накоплением активных форм кислорода и на третьем – несостоятельность антиоксидантной системы защиты. Значимость оксидативного стресса и активности ферментов антиоксидантной защиты выше у женщин, страдающих ЖКБ. Таким образом, вклад в реализацию основных механизмов ЖКБ стероидного дисбаланса и оксидативного стресса, ограничения защитных функций антиоксидантной системы зависел от возраста и пола.

ВЫВОДЫ

1. Патогенез ЖКБ сопровождается формированием адаптационно-компенсаторных процессов, обеспечивающих длительное течение патологического процесса в желчном пузыре. Обострение калькулезного холецистита происходит на фоне снижения адаптационно-компенсаторного потенциала организма.

2. При хронической форме ЖКБ отмечается повышение активации СРО в желчи. При острой форме ЖКБ активность СРО в желчи снижается на фоне истощения субстратов окисления, формируется неспецифический ответ организма с повышением активности СРО в крови. Высокая активность СРО в крови характеризует острую форму заболевания.

3. Патофизиологический механизм ограничения СРО при ЖКБ проявляется в формировании нового уровня функционального взаимодействия процессов антиоксидантной защиты. Ключевым звеном является угнетение системы глутамата и усиление активности СОД и церулоплазмина. При этом активность каталазы и глутатионпероксидазы снижается, что указывает на слабое звено антиоксидантной защиты.

4. Накопление металлов в желчных камнях отмечается в периферическом слое, таких как (Fe,Cu и т.д.), что способствует поддержанию высокого уровня СРО в желчи и формированию хронического воспаления в желчном пузыре.

5. В патогенезе ЖКБ имеет место изменение уровня стероидогенеза, наиболее выраженное при хронической форме ЖКБ. Формирование адаптационно-компенсаторных механизмов гормональной регуляции при хронической форме ЖКБ идет за счет повышения уровня кортизола, тестостерона и ДЭАС в крови больных.

6. По результатам факторного анализа патофизиологической значимости изучаемых компонентов для развития ЖКБ выраженный вклад в течение заболевания вносит возраст, пол и изменения концентрации половых и надпочечниковых стероидных гормонов в крови. На втором месте по значи-

мости находятся параметры интенсивности свободнорадикальных процессов в желчи и на третьем месте – эффективности системы антиоксидантной защиты. У мужчин патофизиологическая значимость возраста и стероидного дисбаланса в крови для развития ЖКБ выше, а у женщин более выраженной является роль оксидативного стресса с повышением активных форм кислорода в желчи.

7. К факторам риска развития острого воспалительного процесса в желчном пузыре при холецистолитиазе относят возраст старше 67 лет, женский пол, превышение кортизола в крови выше 880 нмоль/л с одновременным повышением ДЭАС выше 9,0 нмоль/л, повышение тестостерона в крови у мужчин выше 20,0 нмоль/л, у женщин выше 10,0 нмоль/л.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуемое изучение параметров оксидативного равновесия биологических жидкостей у пожилых пациентов с ЖКБ служит для оценки риска обострения или хронизации воспалительного процесса в желчном пузыре в геронтологической практике.

2. Динамика уровня СОД и церулоплазмина в крови является критерием успешности антиоксидантной защиты у больных ЖКБ.

3. Стероидный дисбаланс у больных пожилого возраста является признаком, способствующим хронизации воспалительного процесса при ЖКБ и имеет большую патофизиологическую и информативную значимость.

4. При стратификации групп риска обострения ЖКБ важно комплексно в патофизиологической взаимосвязи оценивать возраст, пол, уровень кортизола, тестостерона и ДЭАС в сыворотке крови и по разработанной патогенетической модели рассчитывать риск обострения хронического калькулезного холецистита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абасов И.Т., Иоф И.М., Гидаятов А.А. Распространенность заболеваний желчевыводящих путей // Сов. здравоохранение. – 1983. – № 1. – С. 22–26.

2. Акмаев И.Г. Паравентрикуловагусный путь регуляции углеводного гомеостаза – перспективная биологическая модель в исследовании нейроиммунноэндокринных взаимодействий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. –Т. 127. – № 2. – С. 124–128.

3. Альошин Б.В., Губський В.І. Гормони та рівні гуморальної регуляції: Огляд // Физиологический журнал. – 1992. – Т. 38. – № 4. – С. 100–108.

4. Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Опарина Т.И. Возрастные изменения активности свободнорадикальных процессов в тканях и сыворотке крови крыс // Рос. физиол. журн. – 1999. – № 4. – С. 502–507.

5. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.А. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // – Спб.: ИКФ "Фолиант". – 2000. – 104с.

6. Асланов А.М., Колмакова Т.С. Анализ исследования физических механизмов элементного состава желчных камней рентгеноспектральными методами у пациентов с желчнокаменной болезнью // Научный поиск в современном мире. Материалы VI международной научно-практической конференции. – 2014. – С. 201–204.

7. Асланов А.М., Колмакова Т.С., Тенчурин Р.Ш. Особенности элементного состава камней желчевыводящей системы и желчи у пациентов с желчнокаменной болезнью // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4 (часть 1). –С.17–21.

8. Афонина Г.Б. Изменения мембран и функции иммунокомпетентных клеток при свободнорадикальном окислении в норме и патологии: Автореф. дис …докт. мед. наук. – К. – 1991. – 32с.

9. Баранов Д.В. Лапароскопическая холецисттомия с лифтинговым вспоможением в лечении желчнокаменной болезни у пациентов пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М. – 1999. – 23с.

10. Барашков М.Н., Гераськина Т.В., Егорова А.Н. Состояние клеток слизистой оболочки желудка у больных хроническим бескаменным холециститом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии // – 1995. – Т.5. – №3. – С. 20.

11. Безручко Н.В., Келина Н.Ю., Васильков В.Г. Способ клинико-биохимической оценки тяжести эндогенной интоксикации // Пенза: Издво ПГПУ. – 2008. – 36с.

12. Беляков Н.А., Семесько С.Г. Антиоксидантная активность биологических жидкостей человека: методология и клиническое значение // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11. – № 1. – С. 5–17.

13. Беркегейм М. Заболевания надпочечников // – 2005. — [Электронный ресурс] — http://www.referats.net.

14. Богдарин Ю.А., Чернова Е.В. Метаболизм липидов при холецистите // Экспер. Клин гастроэнтер. – 2003. – № 5. – С. 56–60.

15. Борисов А.В., Федоров А.В., Земляной В.П. Ошибки, осложнения и летальность у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости // – Спб.: Наука. – 2000. – 162с.

16. Борисов А.Е., Земляной В.П., Левин Л.А. и др. Современное состояние проблемы лечения острого холецистита // Вестник хирургии. – 2001. – Т. 180. – № 5. – С. 92–95.

17. Борисов О.А. Особенности возрастного андрогенного дефицита у мужчин с соматической патологией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Спб. – 2012. – С. 23.

18. Быков М.И. Изучение выраженности метаболических нарушений в желчи путем определения интегрального показателя литогенности // Современные проблемы науки и образования. Медицинские науки. – 2015в. – № 5.

19. Быков М.И. Изучение литогенности желчи с помощью интегрального показателя у пациентов со злокачественной дистальной обструкцией желчевыводящих протоков // Аллергология и иммунология. – 2015б. – Т. 16. – № 4. – С. 400–401.

20. Быков М.И. Состояние системы антирадикальной защиты на местном уровне при обструкции желчевыводящих протоков доброкачественного генеза // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 2. – С. 15–19.

21. Быков М.И., Джимак С.С., Басов А.А., Арцыбашева О.М., Барышев М.Г. Сравнительная характеристика изотопного D/H состава и антиоксидантной активности свежевыжатых соков из овощей и фруктов, выращенных в различных географических регионах // Вопросы питания. – 2015г. – № 4. – С. 89–96.

22. Валенкевич Л.Н. Гастроэнтерология в гериартрии // – Л.: Медицина. – 1987. – 236с.

23. Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И. Клиническая энтерология // СПб.: Наука. – 2001.

24. Васильков В.Г. Роль нарушения антиоксидантного статуса в формировании синдрома эндогенной интоксикации у больных токсигенной и терминальной стадии острого перитонита // Анест. и реаниматол. – 2001. – № 6. – С. 31–34.

25. Васильков В.Г., Безручко Н.В., Рубцов Г.К., Ганяева Н.Б., Осинькин Д.В. Клиникобиохимическая оценка эндотоксикоза при остром и хроническом холецистите в раннем послеоперационном периоде // Вестник интенсивной терапии. – 2012. – № 6. – С. 37–39.

26. Вахрушев Я.М., Трусов В.В., Виноградов Н.А. Печень и гормоны. // Ижевск. – 1992. – 324с.

27. Вирстюк Н.Г., Сенютович Н.Р. Роль факторов роста в патогенезе поражений печени у больных метаболическим синдромом и хроническим бескаменным холециститом // Клиническая медицина. – 2013. – № 9. – С. 22–25.

28. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и биологических системах // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6. – № 12. – С. 13–19.

29. Владимиров Ю.Ф., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах // – М.: Наука. – 1972. – 252с.

30. Вовк К.В. Клинико-гормональные аспекты диагностики хронического бескаменного холецистита и обоснование его лечения // Дис... канд. мед. наук: 14.01.02 Харьковский гос. медицинский ун-т. – Х. – 2003. – С. 182–206.

31. Воевидка О.С. Особенности липоперекисных процессов у больных хроническим холециститом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – Т. 7. – № 5. – С. 170.

32. Воевидка О.С., Коломоец М.Ю. Процессы свободнорадикального окисления и активность глутатионзависимых ферментов при заболеваниях желчного пузыря и желчевыводящих путей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1995. – Т. 5. – № 3. – С. 52.

33. Воротынцев А.С. Современные представления о диагностике и лечении желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита // Лечащий врач. – 2012. – № 2. – С. 54–58.

34. Галеев М.А. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни // Хирургия. – 1987. – № 7. – С. 49–52.

35. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г., Котовский А.Е. Патогенез и лечение острого гнойного холангита // Анналы хирургич. гепатологии. – 2009. – Т. 14. – № 4. – С. 13–21.

36. Герман С.В., Иоффе В.С., Вайнштейн Т.Я., Бурков С.Г. Желчнокаменная болезнь при эндогенном гиперкортицизме // Клин. медицина. – 1993. – № 6. – С. 90–94.

37. Голуб Т.В. Синдром пероксидації та його корекція при рецидивах загострень хронічного некам’яного холециститу // Гастроентерологія. Дніпропетровськ. – 2001. – Вип.32. – С. 498–504.

38. Гончарова Э.С. Особенности клинических проявлений ЖКБ у лиц пожилого возраста // Актуальные проблемы в геронтологии. – М. – 1996. – С. 39–41.

39. Гончарова Н. Д., Коновалова Г. М. Стресс и его значение в процессах адаптации и патологии // Сочи., РИО СГУТиКД, 2002. - 32 с.

40. Гончарова Н. Д., Лапин Б. А. Адреналовые андрогены: возрастные особенности синтеза и регуляции продукции у человека и обезьян // Вестник Российской АМН. 2005. - Т. 8. - С. 44-50.

41. Гончарова Н. Д., Лапин Б. А., Хавинсон В. Х. Возрастные нарушения эндокринных функций и возможные пути их коррекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -2002. - Т. 134, № 11. - С. 484-489.

42. Гончарова Н. Д., Оганян Т. Э., Венгерин А. А., Лапин Б. А. Функция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в процессе старения у приматов // Альманах геронтология и гериатрия. -2003. - Вып. 2. - С. 66-70.

43. Городецкий В.М. Особенности анестезиологического подхода к гериатрическим пациентам // Клинич. геронтология. – 1996. – № 2. – С. 44–47.

44. Григорьева И.Н. Липиды, липопротеиды и дополнительные факторы риска желчнокаменной болезни (эпидемиологическое исследование): Дис. ...д-ра мед. наук. – Новосибирск. – 2001. – 363с.

45. Григорьева И.Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни // РЖГГК. – 2007. – № 6. – С. 17–21.

46. Григорьева И.Н. Распространенность желчнокаменной болезни в различных регионах // Клин. Мед. – 2007. – Т. 85. – № 9. – С. 27–30.

47. Григорян Э.Г., Арутюнян В.М., Малерян Д.С., Агаджанов М.И., Папазян С.Г. Изменение в фосфолипидном спектре крови и перекисном окислении липидов у больных хроническим холециститом под влиянием He-Ne-лазера // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1996. – Т. 6. – № 4. – С. 216.

48. Гросман М. Краткая история эндокринологии пищеварения. Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы // М.: Медицина. – 1981.

49. Губергриц Н.Б. Желчнокаменная болезнь: от классики к современности // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2010. – № 1. – С. 83–95.

50. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулутко А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 176 с.

51. Данилова Л.А. Справочник по лабораторным методам исследования // СПб.: Питер, 2003. – 736 с.

52. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П., Устинов Г.Г. Желчнокаменная болезнь // М.: Медицина, 1983. – 176 с.

53. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т. 47. – № 6. – С. 561–581.

54. Егиев В.Н., Рудакова М.Н., Валетов А.И. Тактика лечения механической желтухи // Механическая желтуха. – М. – 1993. – С. 29–30.

55. Ерюхин И.А., Шашков Б.Э. Эндотоксикоз в хирургической клинике // СПб.: "Logos". – 1995. – 303с.

56. Ещенко Н. Д., Галкина О. В. Путилина Ф. Е. Участие гормонов в регуляции свободно-радикальных процессов в головном мозге // Тезисы докладов XX съезда физиологического общества им. И. П. Павлова. — М.: "Русский врач", 2007. -С. 36.

57. Збровская И.А., Банникова М.В. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты: обзор литературы // Вестник РАМН. – 1995. – № 6. – С. 53–60.

58. Зезюлин П.Н. Роль нейроиммуноэндокринных механизмов в развитии соматической патологии у людей пожилого возраста // Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН. – Спб. – 2009. – С. 63.

59. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Шергин С.М. Окислительный стресс. Диагностика, терапия, профилактика // Новосибирск. – 1993. – Т. 181. – С. 13.

60. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. – М.: Знание, 2000. – 344 с.

61. Иванов Д.И., Костенко М.Б., Ливзан М.А., Калинина Е.В. Баланс системы "ПОЛ - АРЗ, АОЗ" у больных хроническим некалькулезным холециститом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1996. – Т.6. – № 4. – С. 220.

62. Иванова-Незнамова А.Ю. Особенности течения заболеваний желчного пузыря у лиц пожилого и старческого возраста // Терапевт. архив. – 1965. – Т. 1. – С. 89–92.

63. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Рук. для врачей // М.: М. Вести. – 2002. – С. 39.

64. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. // М.: Анахарсис. – 2004. – 200с.

65. Ильченко А.А. Состояние проблемы желчекаменной болезни в Москве: распространенность, диагностика, лечение и профилактика // Тезисы докл. 1 Московской ассамблеи "Здоровье столицы" М. – 2002. – С. 23–24.

66. Ильченко А.А., Лабезник Л.Б. Желчекаменная болезнь. Пути решения проблемы // Терапевтический архив. – 2005. – № 2. – С. 5–10.

67. Калагина Л.С. Клиническое значение определения показателей кортизола в сыворотке крови (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. –2011. – № 2. – С. 23–25.

68. Калинченко С.Ю. Возрастные изменения гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы у мужчин старшей возрастной группы // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – Т. 4. – № 10.

69. Кения М.В., Лукаш Л.И., Гуськов Е.И. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе // Успехи совр. биол. – 1993. – Т. 113. – № 4. – С. 456–470.

70. Киприянова К.Е., Киприянова К.Е., Елфимова А.Э., Горенко И.Н., Типисова Е.В., Типисова Е.В. Динамика гормонов системы "гипофиз-гонады" и гормонов надпочечников у мужчин пожилого и старческого возраста европейского севера в различные фотопериоды года // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2–3. – С. 252–255.

71. Климов М.Е., Крашенников С.В., Сандлер Е.А. Взаимосвязь свободнорадикального окисления липидов и биологического возраста при старении у пациентов разного возраста в условиях коррекции антиоксидантами // В сб.: Актуальные проблемы внутренней медицины и стоматологии. – 1997. – С. 58–59.

72. Козлов А.И., Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса // Физиология человека. – 2014. – № 2. – С. 123–136.

73. Королев Б.А., Климов Ю.С. Хирургическое лечение острого холецистита у больных старческого (75-89 лет) возраста // Хирургия. – 1983. – № 8. – С. 7–11.

74. Косовер Н., Косовер Э. Глутатион-дисульфидная система // Свободные радикалы в биологии. М.:Мир. – 1979. – С. 65–95.

75. Красавина Г.В. Состояние некоторых показателей окислительно-восстановительных процессов у больных острым холециститом и их коррекция // Медико-социальные аспекты состояния здоровья и медицинской помощи работникам водного транспорта – 2000. – С. 89–94.

76. Кузикеев М.А. Динамика ПОЛ-АОС у больных острым деструктивным холециститом после пролонгированной озонотерапии печени // Здоровье и болезнь. – 2002. – № 3. – С. 74–79.

77. Курилович С.А., Решетников О.В., Шахматов С.Г. и др. Распространенность и факторы риска развития желчнокаменной болезни // Тер. архив. – 2000. – Т. 72. – С. 21–26.

78. Лазебник Л.Б. Практическая гериатрия // М.:Боргес. – 2002. – С. 42–44.

79. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю. Возрастные изменения печени (клинические и морфологические аспекты) // Клин. геронтол. – 2007. – № 1. – С. 3–8.

80. Лахин Р.Е. Предоперационная подготовка больных с печеночной недостаточностью // 9 Всерос. науч. конф. "Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии": Материалы конф. – СПб. – 1998. – С. 159–160.

81. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей // –М.: Геотар-Мед. – 2001. – 264с.

82. Лемешко З.А. Современные возможности ультразвуковой диагностики патологии желчного пузыря // Клин. медицина. – 1997. – № 5. – С. 18–20.

83. Лешина О.А., Скворцов В.В. Клинико-диагностическое значение сывороточного церулоплазмина у больных хроническими гепатитами В и С // Поликлиника. -2012. -N 4(3).-С.29-30.

84. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Биохимические анализы в клинике // Воронеж. Ворон. гос. Ун-т. – 1996. – С. 247.

85. Лукашевич І.В. Вплив настоянки чистотілу великого на стан оксидантної та антиоксидантної системи крові хворих хронічним холециститом в поєднанні з хронічним гастродуоденітом // Гастроентерологія. Дніпропетровськ. – 1999. – Т. 29. – С. 147–149.

86. Луцевич О.Э., Луцевич Э.В., Урбанович А.С., Амирханов А.А. Острый деструктивный холецистит у больных старческого возраста // Хирург. – 2013. – № 5. – С. 19–26.

87. Майстренко Н.А., Стукалов В.В. Холедохолитиаз // СПб.: ЭЛБИ. – 2000. – 285с.

88. Малютина С.К., Тихонов А.В., Воевода М.И., Григорьева И.Н., Максимов В.Н., Шахтшнейдер Е.В., Романова Т.И., Никитенко Т.М. Генети-

ческие аспекты заболеваний органов пищеварения. Часть 1. // Терапевтический архив. – 2010. – № 2. – С. 62–66.

89. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – Т. 13. – № 1. – С. 81–92.

90. Медведева В.Н., Курицина С.И., Медведев В.Н. Атеросклероз брюшной аорты и сонных артерий и его корреляция с содержанием липидов в сыворотке крови при желчнокаменной болезни // Кардиология. – 2003. – Т. 37. – № 8. – С. 40–45.

91. Милонов О.Б., Кадощук Т.А., Андросов СИ. Диагностика и хирург ическое лечение атипичных форм холедохолитиаза // Хирургия. – 1988. – № 5. – С. 69–75.

92. Михин И.В. Желчнокаменная болезнь. Острый холецистит: учеб. Пособие // Волгоград: Изд-во ВолГМУ. – 2011. – 86с.

93. Молодовская И.Н., Клещёв Н.А., Типисова Е.В. и др Возрастные аспекты взаимосвязи гормонов систем гипофиз-щитовидная железа и гипофиз-гонады с показателями спермограммы у мужчин – жителей Архангельска. // Проблемы репродукции. – 2012. – № 3. – С. 72–77.

94. Насонов Е.Л. Общая характеристика и механизмы действия глюкокортикоидов // Российский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7. – № 8. – С. 54–61.

95. Никитин Ю.П., Григорьева И.Н. Женские половые гормоны и некоторые другие факторы в патогенезе желчно-каменной болезни // Терапевтический архив. – 2005. – № 2. – С. 89–92.

96. Никитченко Ю. В. Регуляция свободнорадикального окисления липидов в процессе старения организма липидов // Тезисы докладов "Биологические механизмы старения V международный симпозиум". -Харьков.: СПБ "Тарасенко", 2002. -С. 38-39.

97. Никонов В.В. Стресс: Современный патофизиологический подход к лечению // Харьков: Консул. – 2002. – С. 186–187.

98. Ниткин Д.М. Возрастной гипогонадизм у мужчин // Медицинские новости. – 2008. – № 8. – С. 19–22.

99. Ногаллер А.М., Иванченкова Р.А., Дорджин Г.С. и др. Состав желчи и желчных камней у больных холелитиазом при спектрофотометрии и дериватографии // Клинич. медицина. – 1986. – № 2. – С. 17–24.

100. Омарова З.М., Яцкевич Е.Е., Воздвиженкская Е.С. Саливарная диагностика обменных нарушений при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей // Рос. вестн. перинаталогии и педиатрии. – 2011. – № 2. – С. 78–79.

101. Парахонский А.П. Нейроэндокринноиммунные связи механизмов воспаления, боли и иммунитета. В мире научных открытий // Научные труды. - Москва: "Спутник+". – 2012. – С. 48–52.

102. Парахонский А.П. Синдром системного воспалительного ответа // Наука и эпоха Колл. монография. - Кн. 9. - Москва: Наука: информ, Воронеж. – 2012. – Гл. XV. –С. 224–241.

103. Пасечник И.Н. Механизмы повреждающего действия активированных форм кислорода на биологические структуры у больных в критических состояниях // Вестн. интенсивной терапии. – 2001. – № 4. – С. 3–9.

104. Пауков В.С., Даабуль С.А., Беляева Н.Ю. Роль макрофагов в патогенезе ограниченного воспаления // Архив патологии. – 2005. – № 4. – С. 3–10.

105. Пауков В.С., Салтыков Б.Б., Ермакова Н.Г. Патогенетические аспекты хронического воспаления // Архив патологии. – 1998. – № 1. – С. 34–38.

106. Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения // М.: ВЕДИ. – 2003. – 128с.

107. Поберезкина Н.Б., Осинская Л.Ф. Биологическая роль супероксиддисмутазы // Укр. біохім. журн. – 1989. – Т. 61. – № 2. – С. 14–22.

108. Поляков П.И., Горелик С.Г., Федюк Е.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика хирургической патологии у лиц старче-

ского возраста в России // Матер. конф. "Геронтологические чтения – 2012". – С.62-63.

109. Поляков П.И., Горелик С.Г. Особенности работы врачей-хирургов с пожилыми и старыми людьми, страдающими желчно-каменной болезнью // Матер. III Съезда геронтологов и гериатров России, 24-26 октября 2012 г., Новосибирск. – Новосибирск, 2012. – С. 213.

110. Прокопенко Л.Г., Лазарева А.И., Конопля А.И. Окислительный, энергетический и иммунный гомеостаз (нарушение и коррекция) // Курск. – 2003. – 334 с.

111. Пшукова А.А. Динамика изменения гистоархитектоники надпочечников человека в онтогенезе: морфометрическое исследование: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. – 2009. – 23с.

112. Размахнин Е.В., Хышиктуев Б.С., Лобанов С.Л. Перекисное окисление липидов и антирадикальная защита у больных после эндохирургического лечения желчнокаменной болезни // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 1. – С. 5–7.

113. Родионов В.В., Могучее В.М. Острый холецистит и его осложнения // Хирургия. – 1989. – № 7. – С. 31–36.

114. Родионов В.В., Прикупец В.Л. Диагностика и лечение острого холецистита, осложненного местным перитонитом // Хирурiия. – 1990. – № 10. – С. 8–12.

115. Рубцов Г.К. Методические аспекты биохимической оценки эндотоксикоза у больных холециститом // Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи: диагностика, интенсивная терапия и реабилитация // Мат. межрег. науч.практ. конф. Пенза: ПИУВ – 2011. – С. 100–103.

116. Рязанов Д.Ю., Михев Ю.А. Лечение холедохолитиаза, осложненного механической желтухой, с использованием препарата эспалипон // Междунар. мед. журн. – 2006. – № 2. – С. 115–117.

117. Самсон Е.И., Малюк Л.С. Патогенетическое обоснование восстановительного лечения при хроническом некаменном холецистите // Гастроэнтерология. Киев. – 1993. – Т. 25. – С. 55–57.

118. Сафронов А.В., Саухин Ю.Г., Денисюк Е.И. О частоте холелитиаза // Казан. мед. журн. – 1980. – № 3. – С. 51–52.

119. Седов А.П., Парфенов И.П., Ярош А.Л. Оценка изменений слизистой оболочки желчных протоков и состава желчи при остром холангите // Анналы хирургич. гепатологии. – 2009. – Т. 14. – № 2. – С. 22–27.

120. Сибиряк С.В., Сергеева С.А. Динамика изменения макрофагальной активности, метаболической активности и уровня кортизола в сыворотке мышей на фоне введения бактериальных иммуномодуляторов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – № 2. – С. 177–180.

121. Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ткаченко Е.И. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей // М: Форте принт. – 2013. – 32с.

122. Скороходов Д.Ю., Лыховский О.И., Сапожников А.Р. Состояние тонуса сфинктера Одди и сократимости желчного пузыря у больных хроническим холециститом // Лікарська справа. – 1998. – № 1. – С. 83–86.

123. Совцов С.А., Прилепина Е.В. Холецистит у больных высокого риска // Хирургия. – 2013. – № 12. – С.18–23.

124. Сорокин А.С. Сосудистые нарушения в патогенезе холецистита. Заболевания желчевыводящих путей и панкреатодуоденальной зоны: труды // Моск. обл. н.-и. клинич. ин-т. М. – 1980. – С. 102–104.

125. Сорокин Д.В. Изменения липидной организации мембран и активности ПОЛ иммунокомпетентных клеток у больных холециститом // Науч. Вестн. Тюменской мед. Акад. – 2002. – № 3. – С. 67.

126. Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии // СПб.: Питер. – 1996. – 423с.

127. Страхов А.В., Гордецов А.С. Определение химического состава желчных камней у больных желчнокаменной болезнью с использованием метода инфракрасной спектрометрии // Клинич. медицина. – 2012. – № 2. – С. 85–90.

128. Терехина Н.А. Показатели антиоксидантной защиты при остром и хроническом холецистите // Клин. лаб. диагностика. – 2008. – № 4. – С. 41–43.

129. Типисова Е.В., Киприянова К.Е. Динамика возрастных изменений концентраций гормонов в сыворотке крови у мужчин пожилого и старческого возраста города Архангельска // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16. – №5(2). –С. 805–808.

130. Ткаченко Б.И. Физиологические основы здоровья человека // СПб. Архангельск: Издательский центр Северного государственного медицинского университета. – 2001. – 728с.

131. Торопков А.С. Применение эссенциальных фосфолипидов в терапии хронических заболеваний печени // Гастроэнтерология. – 2013. – № 2. – С. 58–63.

132. Тотиков В.З., Слепушкин В.Д., Кибизова А.Э. Хирургическая тактика при деструктивном холецистите у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2005. – № 6. – С. 20–23.

133. Трофимов А.В. Функциональная морфология старения // Успехи геронтол. – 2009. – Т. 22. – № 3. – С. 401–408.

134. Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Физиология обмена холестерина (обзор) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2(84), ч. 1. – С. 153–158.

135. Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Патогенез и лечение холестеринового холецистолитиаза (обзор) // Бюл. ВСНЦ СОРАМН. – 2012а. – № 2(84), ч. 2. – С. 174–179.

136. Ушкалова В.Н., Иоанидис Н.В., Кадочникова Г.Д., Деева З.М. Контроль перекисного окисления липидов // Новосибирск: изд-во Новосиб. ун-та. – 1993. – 182с.

137. Федоров В.О., Журавльова Л.В. Ефективність використання холаторетиків при хронічному безкам'яному холециститі // Первиннна та вторинна профілактика захворювань травного тракту: Зб. наук. праць. Харків.: ХМІ. – 1994. – С. 39–42.

138. Феофилов Г.Л., Воробьев И.В., Семенюк А.В. и др. Антиоксиданты в комплексном лечении острого холецистита у больных пожилого и старческого возраста // Вестн. хир. – 1992. – № 1. – С. 16–21.

139. Фишенко А.Л., Бондарчук Г.В. Анализ летальности после операций на желчевыводящих путях // Клин. хирургия. – 1992. – № 9–10. – С. 67–68.

140. Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В. Свободнорадикальное окисление и старение // СПб.: Наука. – 2003.

141. Хлебников В.В., Терехина Н.А., Владимиров А.А., Заривчацкий М.Ф. Показатели антиоксидантной защиты при остром и хроническом холецистите // Клиническая лабораторная диагностика. -2008. .-№ 4.-С.41-43.

142. Хоконов М.А., Силина Е.В., Ступин В.А., Гахраманов Т.В., Болевич С.Б., Меньшова Н.И., Синельникова Т.Г., Балкизов З.З. Свободнорадикальные процессы у больных с острым калькулезным холециститом // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 2. – С. 58–64.

143. Хрисанфова Е.Н., Перевозчиков И.В. Антропология: учебник // 4-е изд. - М.: Изд-во Моск. ун-та: Наука. – 2005. – 400с.

144. Хуцишвилли М.Б., Раппорт С.И. Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения // Клинич. медицина. – 2002. – № 10. – С. 11–17.

145. Цинзерлинг А.В. Характер воспаления в зависимости от особенностей причинного фактора В кн.: Воспаление. Руководство для врачей // М.: Медицина. – 1995. – С. 326–432.

146. Чернова В.М. Стан перекисного окислення ліпідів при хронічному безкам'яному холециститі // Врачебная практика. – 2001. – № 3. – С. 36–38.

147. Швецова М.М., Барботько А.А. и др. Перекисное окисление липидов желчи больных калькулезным и бескаменным холециститом // Терапевтич. архив. – 1998. – № 5. – С. 33–35.

148. Швецова М.М., Барботько А.А. Перекисное окисление липидов желчи больных калькулезным и бескаменным холециститом // Терапевтич. архив. – 1998. – № 5. – С. 33–35.

149. Швецова М.М., Барботько А.А., Лукьянчиков Г.Ф., Охотников О.О., Луньков В.Д. Влияние застоя желчи на перекисное окисление липидов и структурный состав желчи в эксперименте in vitro // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 125. – № 2. – С. 200–203.

150. Шерлок Ш. и др. Заболевания печени и желчных путей // М.: ГЭОТАР Медицина. – 1999. – 864с.

151. Шмалий А.В. Взаимосвязь возрастных изменений функций коры надпочечников и пинеальной железы и надежности антиоксидантной ферментной защиты у самок макак резусов. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Спб. – 2009. –126с.

152. Эльштейн Н.В., Мардна У.Б., Лонд Э.Р. Спорные вопросы диагностики заболеваний желчевыводящих путей // Терапевт архив. – 1981. – № 2. – С. 68–74.

153. Этинген Л.Е. Нормальная морфология человека старческого возраста // М. – 2003. – С. 41.

154. Юрьев Ю.Ю., Типисова Е.В. Возрастные аспекты эндокринного статуса у мужчин – постоянных и приезжих жителей города Архангельска // Экология человека. – 2009. – № 7. – С. 15–19.

155. Яковцов Е.П., Гавриков А.Е., Бабалян А.В. Состояние эндокринной системы у больных с желчнокаменной болезнью при лапароскопическом

лечении // Вестник Харьковского нац. Университета. – 2004. – № 614. – С. 114–116.

156. Якубовский С.В., Ткачев С.В., Кривонос Д.П. Динамика некоторых показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных острым холециститом // БМЖ. – 2007. – Т. 2. – № 20. – С. 41–47.

157. Adachi M., Kawakatsu S., Hosoya T. et al. Morphology of the inner structure of the hippocampal formation in Alzheimer disease // Amer. J. Neuroradiol. – 2003. Sep. 24. –Vol. 8. – P. 1575–1581.

158. Attili A.F., Carulli N., Roda E. et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalenceuata of the Multicenter Italian study on Cholelithiansis (M.I.COL.) // Am. J. Epidemiol. – 1995. – Vol. 141. – № 2. – P. 158–165.

159. Besruchko N.V., Vasilkov V.G., Kelina N.U., Osinkin D.V., Rubsov G.K. Program of clinicallaboratory monitoring biochemical markers of estimation from endogen intocsication during chronicle and acute cholecystitis // Tomsk state pedagogical university bulletin. – 2011. – Vol. 8. – P. 115–118.

160. Bykov M.I., Basov A.A. Changes in Prooxidant-Antioxidant System at the Local and Systemic Levels in Patients with Obstructive Jaundice // International J. Immunorehabilitation. – 2015a. – Vol. 17. – № 1. – P. 18–21.

161. Bykov M.I., Basov A.A. Changes in the activityof enzymesinantiradical defense in the bilein patients withcholedocholithiasisin cholestasisand with development of cholangitis // Allergy, Asthma, Immunophysiology: Recent Advances in Understanding and Management. – Medimond Proceedings. – 2015. – P. 149–153.

162. Butcher S. K. Killampalli V., Lascelles D., Wang K., Alpar E. K., Lord J. M. Raised Cortisol: DHEAS ratios in the elderly after injury: potential impact upon neutrophil function and immunity // Aging Cell. 2005. - Vol. 4. - P. 319-324.

163. Cogger V.C., Arias I.M., Warren A. et al. The response of fenestrations, actin, and caveolin-1 to vascular endothelial growth factor in SK Hep1 cells

// Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2008. – Vol. 295. – № 1. – P. 137–145.

164. Cruz A., Padillo F.J., Tunez I. Melatonin protects against renal oxidative stress after obstructive jaundice in rats // Eur. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 425. – № 2. – P. 135–139.

165. Diehl A.K. Epidemiology and natural history of gallstone disease // Gastroenterol. Clin. North Am. – 1991. – Vol. 20. – № 1. – P. 1–19.

166. Eder I., Miquel J., Junst D. Reactive oxygen metabolites promote cholesterol crystal formation in model bile: role of lipid peroxidation // Free rad. Biol. Med. – 1996. – Vol. – P. 743–749.

167. Einarsson K., Nilsell K., Angelin B. Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids by the liver // N. Engl. J. Med. – 1985. – Vol. 313. – P. 277–282.

168. Elvevold K., Smedsrød B., Martinez I. The liver sinusoidal endothelial cell: a cell type of controversial and confusing identity // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2008. – Vol. 294. – P. 391–400.

169. Estpuler H.K. Analyse und Epidemiologie von Gallensteinen anhand im Kanton Thurgau verstorbener und obduzierter Patienten // Ther. Umsch. – 1993. – Vol. 50. – P. 535–540.

170. Fagan S.P., Awad S.S., Rahwan K., Hira K. Prognostic factors for development of gangrenous cholecystitis // Am. J. Surg. – 2003. – Vol. 186. – № 5. – P. 481– 485.

171. Friedman G.D., Kannel W.B, Dawber T.R. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham study // J. Chronic Dis. – 1966. – Vol. 19. – P. 273–292.

172. Gilat T., Feldman C., Halpern Z. An increased familial frequency of gallstones // Gastroenterology. – 1983. – Vol. 84. – P. 242–246.

173. Girgin G., Gedik E., Tacyildiz I.H. Factors affecting morbidity and mortality in gangrenous cholecystitis // Acta Chir. Belg. – 2006. – Vol. 106(5). – P. 545–549.

174. Grintzalis K., Parapostolou I., Assimakopoulos S.F. et al. Time-related alterations of superoxide radical levels in divers organse of bile ductli-gated rats. // Free Radic. Res. – 2009. – Vol. 43. – № 9. – P. 803–808.

175. Jaeschke H., Swith C., Clemens M. Mechanisms of inflammatory // Fortbild. – 1992. – № 7–8. – P. 321–333.

176. Jones-Monahan K. Chronic acalculous cholecystitis: changes in patient demographics and evaluation since the advent of laparoscopy // JSLS. – 1999. – Vol. 3. – № 3. – P.221–224.

177. Younes R.N., Poggetti R.S., Fontes B. et al. Obstructive jaundice induces early depression of mitochondrial respiration in rat hepatocytes. // Acta Chir Bras. -2007. –Vol.4. –P.22.

178. Karadeniz G., Acikgoz S., Tekin I.O. Oxidized low-density-lipoprotein accumulation is associated with liver fibrosis in experimental cholestasis. // Clinics. – 2008. – Vol. 4. – P. 63.

179. Knowler W.C., Carraher M.J., Pettitt D.J., Bennett P.H. Epidemiology of cholelithiasis in the Pima Indians // Epidemiology and prevention of gallstone disease. – Lancaster–Boston–Hague–Dordrecht: MTP Press Limited. – 1984. – P. 15–22.

180. Knyrin K., Vakil N. The effect of bile acid administration on biliary secretion of ionizid calcium and carbonate in man // Trends in Bile Acid Resesrch Dordrecht. – 1993. – P. 189–193.

181. Laugier R. Changes in pancreatic exocrine secretion with age: Pancreatic exocrine secretion does decrease in the elderly // Digestion. – 1991. – Vol. 50. – P. 202–211.

182. Lee S.P., La Mont J.T., Carey M.C. Role of gallblader mucos hypersecretion in the evolution of cholesterol gallstones // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 67. – P.1712–1723.

183. Long F., Wang Y. X., Liu L., Zhou J., Cui R. Y., Jiang C. L. Rapid nongenomic inhibitory effects of glucocorticoids on phagocytosis and superoxide anion production by macrophages // Steroids. 2005. - Vol. 70. - P. 55-61.

184. Martin S.P., Ulrich C.D. Pancreatic disease in the elderly // Clin. Geriatr. Med. – 1999. – Vol. 15. – P. 579–605.

185. Orellana J.A. Modulation of brain hemichannels and Gap junction channels by proinflammatory agents and their possible role in neurodegeneration // Antioxid. Redox. Signal. –2009. – Vol. 11, № 2. – P. 369–399.

186. Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L., Wang D.Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 3. – № 2. – P. 7–20.

187. Qi-Wey X., Shaffer A. The potential site of impaired gallbladder contractility in animal model of cholesterol gallstone disease // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110. – P. 251–257.

188. Reiter R. J., Tan D. X., Allegra M. Melatonin: Reducing molecular pathology and dysfunction due to free radicals and associated reactants // Neuroendocrinology Letters. 2002. - Vol. 23. - P. 3-8.

189. Russo M.W. et al. Digestive and liver diseases statistics // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126. – № 5. – P. 1448–1453.

190. Sachdeva S., Khan Z., Ansari M.A., Khalique N., Aneees A. Lifestyle and gallstone disease: scope for primary prevention. // Indian J. Community Med. – 2011. – Vol. 36. – P. 263–267.

191. Sahi T., Paffenbarger R., Hsieh C., Lee I. Body mass index, cigarette smoking, and other characteristics as predictors of self-reported, physician-diagnosed gallblader disease in male college alumni // Am. J. Epidemiol. – 1998. – Vol. 147. – P. 644–651.

192. Selvaraju R., Ganapathi Raman R., Thiruppathi G., Valliappan R. Epidemiological study of gallstone in Cuddalore District. // Int. J. Pharm. Tech. Res. – Vol. 2. – 2010. –P. 1061–1067.

193. Shaffer E.A. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2005. – Vol. 7. – № 2. – P. 132–140.

194. Shirohara H. Effects of intravenous infusion of amino acids on cholecystokinin release and gallbladder contraction in humans // J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 31. – № 4. – P. 572–577.

195. Shurmann K., Reulen M. Steroids and brain edema. New York: Springer. – 1993. – P. 307.

196. Schmidt A. J., Krieg J. C., Vedder H. Effects of steroid hormones on catalase activity in neuronal and glial cell systems // Europ. Neuropsychopharmacol. -2005.-Vol. 15.-P. 177-183.

197. Schmidt M., Kreutz M., Loffler G., Scholmerich J., Straub R. H. Conversion of dehydroepiandrosterone to downstream steroid hormones in macrophages // J. Endocrinol. 2000. - Vol. 16.-P. 161-169.

198. Smith R.G., Betancourt L., Sun Y. Molecular endocrinology and physiology of the aging central nervous system // Endocr. Rev. – 2005. – Vol. 26. – P. 203–250.

199. Stipancic I., Zarkovic N., Servis D. Oxidative stress markers after laparoscopic and open cholecystectomy. // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. – 2005. – Vol. 15. – № 4. – P. 347–352.

200. Taoka H. Experimental study on the pathogenesis of chronic acalculous cholecystitis, with special reference to the roles of microcirculatory disturbances, free radicals and membrane-bound phospholipase A2 // Gastroenterol. Jpn. – 1994. – Vol. 26. – № 5. – P. 633–644.

201. Tsakayannis D.E. Acalculous cholecystitis in children // J. Pediatr. Surg. – 1996. – Vol. 31. – № 1. – P. 127–130.

202. Utter A., Goss F. Exercise and gall bladder function // Sports Med. – 1997. – Vol. 23. – P. 218–227.

203. Veltas B. Aging of the digestive tract // Presse méd. – 1992. – Vol. 21. – P. 713–717.

204. Werner A., Havinga R., Kuipers F., Verade H.J. Treatment of EFA deficiency with dietary triglycerides or phospholipids in a murine model of extrahepatic cholestasis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. 822–832.

ПРИЛОЖЕНИЯ

МБУЗ "Горбольница N 7
г. Ростова-на-Дону"
ул. Профсоюзная, 49/52
ОГРН 1026103048740 ИНН 6162005765
ОКПО 01941590 тел. (863) 20-20-777

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач МБУЗ
"Городская больница №7
города Ростова-на-Дону»
А.Б. Ширанов

«27» декабря 2016 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Наименование материалов, предложенных для внедрения

Материалы кандидатской диссертации Асланова А.М. на тему: «Возрастные и гендерные особенности свободно-радикального окисления и гормональной регуляции у больных острой и хронической формой желчнокаменной болезни».

Кем предложено: ассистентом кафедры медицинской биологии и генетики РостГМУ Аслановым Альбертом Михайловичем

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Где внедрено: В практической деятельности гастроэнтерологического отделения МБУЗ «Городская больница № 7 города Ростова-на-Дону».

Результаты применения: Внедрены новые данные по диагностике гормонального состава крови и показателей свободно-радикального окисления в крови и желчи больных желчнокаменной болезнью.

Эффективность внедрения: Улучшилась эффективность диагностики показателей крови больных желчнокаменной болезнью.

Заведующий гастроэнтерологическим
отделением МБУЗ «Городская больница № 7
города Ростова-на-Дону» В.А. Косенко

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ
профессор Н.В. Дроботя

«25» декабря 2016 г.

СПРАВКА
о внедрении результатов научных исследований
Асланова А.М.

Материалы кандидатской диссертации Асланова А.М. на тему: «Возрастные и гендерные особенности свободно-радикального окисления и гормональной регуляции у больных острой и хронической формой желчнокаменной болезни».

Кем предложено: ассистентом кафедры медицинской биологии и генетики РостГМУ Аслановым Альбертом Михайловичем

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Где внедрено: В учебный процесс кафедры патологической физиологии для студентов 3 курса лечебно-профилактического, педиатрического и медико-профилактического факультетов.

Результаты применения: Внедрены новые данные по диагностике гормонального состава крови и показателей свободно-радикального окисления в крови и желчи больных желчнокаменной болезнью. Используются при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий по курсу «Патофизиология, клиническая патофизиология».

Заслуженный работник высшей школы РФ,
д.м.н, профессор, заведующий кафедры
патологической физиологии ФГБОУ ВО
РостГМУ Минздрава России В.Г. Овсянников

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ
профессор Н.В. Дроботя

«26» декабря 2016 г.

СПРАВКА
о внедрении результатов научных исследований
Асланова А.М.

Материалы кандидатской диссертации Асланова А.М. на тему: «Возрастные и гендерные особенности свободно-радикального окисления и гормональной регуляции у больных острой и хронической формой желчнокаменной болезни».

Кем предложено: ассистентом кафедры медицинской биологии и генетики РостГМУ Аслановым Альбертом Михайловичем

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Где внедрено: В учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней для студентов 2-3 курсов лечебно-профилактического, педиатрического и медико-профилактического факультетов.

Результаты применения: Внедрены новые данные по диагностике гормонального состава крови и показателей свободно-радикального окисления в крови и желчи больных желчнокаменной болезнью. Используются при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий по курсу «Пропедевтика внутренних болезней».

Заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный
медицинский университет»
Минздрава России, д.м.н., профессор А.В. Ткачев

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ
профессор Н.В. Дроботя

«30» декабря 2016 г.

СПРАВКА
о внедрении результатов научных исследований
Асланова А.М.

Материалы кандидатской диссертации Асланова А.М. на тему: «Возрастные и гендерные особенности свободно-радикального окисления и гормональной регуляции у больных острой и хронической формой желчнокаменной болезни».

Кем предложено: ассистентом кафедры медицинской биологии и генетики РостГМУ Аслановым Альбертом Михайловичем

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Где внедрено: В учебный процесс кафедры общей и клинической биохимии № 2 для студентов 3-4 курсов медико-профилактического факультета и врачей-интернов.

Результаты применения: Внедрены новые данные по диагностике гормонального состава крови и показателей свободно-радикального окисления в крови и желчи больных желчнокаменной болезнью. Используются при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий по курсу «Клиническая лабораторная диагностика».

Заведующий кафедрой общей
и клинической биохимии № 2
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
Медицинский университет» Минздрава
России, к.х.н., доцент Н.М. Добаева