

УДК: 616-092.6

Алексеева Е.В.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ТОНКОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ С ГИПОФУНКЦИЕЙ И НОРМОФУНКЦИЕЙ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, г. Москва

Резюме. У 54 больных в критическом состоянии изучены показатели электрической активности двенадцатиперстной и тощей кишки при гипо- и нормофункции глутаматергической нейромедиаторной системы. В зависимости от уровня содержания глутаминовой кислоты в плазме крови исследуемые пациенты были подразделены на 2 группы. Группа 1 (n = 25) – больные с гипофункцией глутаматергической нейромедиаторной системы. Группа 2 (n = 29) – больные с нормофункцией глутаматергической нейромедиаторной системы. Уровни глутаминовой кислоты в плазме крови определены посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии. Показатели интестинальной электрической активности регистрировали методом периферической электрогастроэнтерографии. Установлена ассоциативная и статистически подтверждена причинно-следственная связь между формированием у больных в критическом состоянии гипофункции глутаматергической системы и развитием выраженного угнетения электрической активности проксимальных отделов тонкой кишки.

Ключевые слова: глутаминовая кислота, глутаматергическая нейромедиаторная система, тонкая кишка, больные в критическом состоянии, гастроинтестинальная электрическая активность.

Alekseeva E. V.

ELECTRICAL ACTIVITY OF PROXIMAL SMALL INTESTINE IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH HYPOFUNCTION VS. NORMAL FUNCTION OF GLUTAMATERGIC NEUROTRANSMITTER SYSTEM

Summary. The indicators of electrical activity of duodenum and jejunum in 54 critically ill patients with hypofunction vs. normal function of glutamatergic neurotransmitter system were examined. The patients were divided into 2 groups, depending on the level of glutamic acid in the blood plasma. Group 1 (n = 25) included patients with hypofunction of glutamatergic neurotransmitter system. Group 2 (n = 29) included patients with normal function of glutamatergic neurotransmitter system. Levels of glutamic acid in the blood plasma by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry were measured. The intestinal electrical activity by the peripheral electrogastroenterography was determined. As result, associative link and statistically significant causative relation between the status of critical illness and severe depression of electrical activity in proximal small intestine were revealed.

Keywords: glutamic acid, glutamatergic neurotransmitter system, small intestine, critically ill patients, gastrointestinal electrical activity.

Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) признаны одним из ключевых патогенетических звеньев, способствующих прогрессированию у больных в критическом состоянии полиорганной недостаточности, сепсиса, и, в конечном итоге, ведущих к наступлению летального исхода. [5; 6; 14]. В ранее проведенных нами исследованиях установлено, что наиболее неблагоприятным вариантом изменений основополагающей составляющей моторной функции пищеварительного канала – электрической активности ЖКТ – у реаниматологических больных как хирургического, так и терапевтического «профиля», является её критическое снижение в проксимальных отделах тонкой кишки. Уменьшение относительной электрической активности (мощности) двенадцатиперстной и тощей кишки на 40% и более от референсных значений у больных в критическом состоянии ассоциировано с увеличением 28-дневной смертности в отделении реаниматологии. [2; 9].

Большой объем накопленного фактического материала свидетельствует о роли глутаминовой кислоты (Глу) в качестве возбуждающего нейротрансмиттера и ко-нейротрансмиттера, в центральной нервной системе, энтеральной нервной системе и по ходу «кишечно-мозговой оси», что обосновывает её участие в нервной регуляции моторной активности

ЖКТ. Анализ ранее проведенных экспериментальных и клинических данных позволяет предполагать, что одним из факторов угнетения моторной функции ЖКТ у больных в критическом состоянии, может служить сниженное содержание Глу [1]. Однако, в настоящее время, нейромедиаторная роль глутаминовой кислоты (Глу) в регуляции моторной активности ЖКТ всё еще остается дискуссионной. Наряду с фактами, подтверждающими нейротрансмиттерную роль Глу в регуляции двигательной активности пищеварительного канала, есть данные, не доказавшие этого действия Глу [1].

Целью настоящего исследования являлось изучение электрической активности проксимальных отделов тонкой кишки у больных в критическом состоянии с гипофункцией и нормофункцией глутаматергической нейромедиаторной системы.

Материалы и методы:

Представлены данные обследования 54 пациентов при поступлении в отделение реаниматологии, средний возраст больных – 67 (54; 85) лет, мужчин – 23, женщин – 31. Больных в раннем послеоперационном периоде – 21 (из них оперированных по поводу абдоминальной хирургической патологии – 11, экстраабдоминальной патологии – 10). Пациентов «терапевтического профиля» – 33.

Критериями включения больных в исследование явились возраст старше 18 лет, поступление в отделение реаниматологии. Из исследования исключены пациенты, находящиеся на экстракорпоральных методах лечения в связи хроническими заболеваниями печени и почек; больные с отсутствием любого из органов ЖКТ.

В дополнение к комплексному обследованию, у всех больных, в первые 6 часов с момента их поступления в отделение реаниматологии (до проведения экстракорпоральных методов лечения и парентерального или энтерального введения нутриентов – поступления аминокислот извне): 1) регистрировали значения относительной электрической активности (мощности) двенадцатиперстной и тощей кишки; и 2) проводили забор крови на определение уровней содержания глутаминовой кислоты (Глу) в плазме крови.

Показатели гастроинтестинальной электрической активности определены методом периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ) – с накожных электродов, закрепленных на конечностях пациента. ПЭГЭГ выполнена по стандартной методике на электрогастроэнтерографе ЭГЭГ-01К (ФГУП Научно-производственное предприятие «Исток-Система» г. Фрязино). Время одного обследования – 40 мин. Обработка данных произведена с использованием программного обеспечения Гастроскан-ГЭМ (НПО «Исток-Система, г. Фрязино»). В качестве референсных значений использованы показатели ПЭГЭГ у здоровых добровольцев ($n = 149$), полученные в «Российском национальном исследовательском медицинском университете им. Н. И. Пирогова» [8]. Изменения электрической активности двенадцатиперстной и тощей кишки оценивали как выраженные и умеренные, в зависимости от наличия или отсутствия снижения относительной электрической активности этих отделов желудочно-кишечного тракта не менее, чем на 40% в сравнении с референсными показателями, соответственно.

Статистическая обработка данных проведена с применением классических математических методов (пакета прикладных программ (ППП) Statistica 12) и метатехнологий интеллектуального анализа данных (приложений DataMining Statistica 12). Пороговый уровень статистической значимости (p) во всех случаях выбран менее 0,05, клинической – индивидуально для каждого полученного результата.

В модуле классических статистических методов исследования использованы непараметрические методы представления и сопоставления данных. Сравнение показателей в двух группах проведено с помощью U-критерия Манна-Уитни и метода Пирсона. Наличие/отсутствие и выраженность взаимосвязей между исследуемыми параметрами оценена по результатам корреляционно-ассоциативного анализа (методу Гамма), статистическая мощность корреляционно-ассоциативных критериев (p) > 90%. Форма статистической связи между переменными определена посредством регрессионного анализа. В приложении Data Mining Statistica 12 использованы: модуль искусственных нейронных сетей (Neural Networks) – структура обработки информации, состоящей из отдельных элементов, имитирующих по-

строение и функционирование биологических нервных систем [4; 10] и программа Predictor Screening (выбор предиктора).

Работа выполнена с соблюдением международного стандарта этических норм и качества научных исследований – «Надлежащая клиническая практика» («Good Clinical Practice» (ГОСТР 52379-2005)).

Ход исследования:

1. В зависимости от уровня содержания Глу в плазме крови исследуемые больные ретроспективно были подразделены на группы. Группа 1 (n = 25) – больные с гипофункцией глутаматергической нейромедиаторной системы (уровень глутаминовой кислоты в плазме крови снижен, относительно референсных значений). Группа 2 (n = 29) – больные с нормофункцией глутаматергической нейромедиаторной системы (уровень глутаминовой кислоты в плазме крови – в пределах референсных значений).
2. Между группами больных проведен сравнительный анализ изучаемых показателей электрической активности ЖКТ.

Результаты исследования и их обсуждение. В группе больных с гипофункцией глутаматергической нейромедиаторной системы значения относительной электрической активности (мощности) двенадцатиперстной и тощей кишки были статистически значимо ниже ($p = 0,0384$ и $p = 0,00943$, соответственно, критерий Манна – Уитни), чем в группе пациентов с нормофункцией глутаматергической нейромедиаторной системы (таблица).

Таблица

Показатели электрической активности ЖКТ у больных в критическом состоянии с гипофункцией и нормофункцией глутаматергической нейромедиаторной системы

Исследуемые параметры	Значения исследуемых параметров, группы и подгруппы больных			
	Группа 1. Больные с гипофункцией глутаматергической нейромедиаторной системы (n = 25)	Референсные значения	Группа 2. Больные с нормофункцией глутаматергической нейромедиаторной системы (n = 29)	
Концентрация глутаминовой кислоты в плазме крови (мкмоль/л)	67,2 (54,9; 73,5)***	92-497	118 (99; 153)***	
АРАСНЕ II (баллы)	27 (19; 33)		25 (20; 31)	
SOFA (общий балл)	10 (6; 13)		7 (5; 10)	
Возраст (годы)	78 (52; 86)		63 (57; 85)	
Количество мужчин/женщин	9/16		14/15	
Количество пациентов «Терапевтического» / «Хирургического профиля»	16/9		17/12	
Количество пациентов «Хирургического профиля» с абдоминальным/ экстра-абдоминальным заболеванием	4/5		7/5	
Исследуемые параметры электрической активности ЖКТ, исследуемый отдел ЖКТ				
Относительная мощность	Двенадцатиперстная кишка	1,4 (1,1; 1,8) * ↓↓	3,1±1,2	2,1 (1,1; 2,8) * ↓
Относительная мощность	Тощая кишка	2,1 (1,7; 2,8)** ↓↓	5,6 ±1,9	3,6 (2,1; 5,4)** ↓
Частота развития выраженных нарушений гастроинтестинальной электрической активности		15/24*(62,5%)		9/30*(30%)

Примечания: в качестве референсных значений использованы показатели ПЭГЭГ различных отделов ЖКТ у здоровых добровольцев (n = 149), полученные в Российском национальном исследовательском медицинском университете [109]; * – различие исследуемых параметров в группах $p < 0,05$; ** – различие исследуемых параметров в группах $p < 0,01$; *** – различие исследуемых пара-

метров в группах $p < 0,001$; ↓ – показатели снижены в сравнении с референсными значениями более чем на 40% у 25% и более пациентов; ↓↓ – показатели снижены в сравнении с референсными значениями более чем на 40% у 50% и более пациентов.

Выраженные нарушения относительной электрической активности (мощности) двенадцатиперстной кишки и тощей кишки (значения исследуемых параметров, сниженные более чем на 40% в сравнении с референсными) зарегистрированы в 2 раза чаще в группе больных с гипофункцией глутаматергической нейромедиаторной системы, по сравнению с группой пациентов с нормофункцией глутаматергической нейромедиаторной системы (в 62,5% и 30% случаев, соответственно). Различия между группами статистически значимы: $p = 0,01616$, метод Пирсона.

С помощью корреляционно-ассоциативного анализа показано наличие прямой взаимосвязи ($\gamma = 0,590$, метод Гамма) между сниженным содержанием Глу в плазме крови и наличием выраженных нарушений интестинальной электрической активности.

Статистическое подтверждение наличия у больных причинно-следственной связи – её моделирование – между сниженным содержанием Глу в плазме крови (фактором причины) и развитием выраженных нарушений интестинальной электрической активности (откликом, следствием) установлено с помощью классического регрессионного анализа (в ППП *Statistica 12*) и при применении метатехнологий интеллектуального анализа (приложения *DataMining ППП *Statistica 12**). Данное утверждение основано на возможности адекватного ($p < 0,05$) построения упрощенной модели исследуемой причинно-следственной связи – модели логистической регрессии, имеющей вид уравнения:

$$y = \exp(-137,681 + 1,358 \times x) / (1 + \exp(-137,681 + 1,358 \times x)),$$

где: x – фактор причины (наличие или отсутствие сниженного содержания глутаминовой кислоты в плазме крови); y – следствие – наличие или отсутствие выраженных нарушений гастроинтестинальной электрической активности;

предсказываемые значения y принадлежат отрезку $[0; 1]$, при округлении полученного значения до целого (либо 0, либо 1) имеем значение отклика.

Оценка адекватности построенной модели проведена по методу Квази – Ньютона: Chi-square = 5,784957; $p = 0,0161695$. Так как значение $p < 0,05$, модель признана адекватной. При её апробировании на настоящей выборке пациентов число правильно классифицированных наблюдений с умеренными нарушениями интестинальной электрической активности составляет 70%. Моделирование исследуемой причинно-следственной связи, также, возможно с использованием программы Predictor Screening (выбор предиктора) приложения *DataMining *Statistica 12** – Chi-square = 5,70375; $p = 0,01693$. При применении модуля искусственных нейронных сетей (*NeuralNetworks *DataMining ППП *Statistica 12***) созданы более эффективные классификационные модели исследуемой взаимосвязи, между сниженным содержанием Глу в плазме крови и развитием выраженных нарушений гастроинтестинальной электрической активности, с общим числом правильно классифицированных наблюдений в тестовой выборке до 87,5%.

Таким образом, согласно представленным выше результатам, у больных в критическом состоянии (КС), как со сниженными уровнями Глу в плазме крови (то есть в условиях гипофункции глутаматергической нейромедиаторной системы), так и с уровнями Глу в плазме крови в пределах референсных значений, могут наблюдаться умеренные и выраженные нарушения интестинальной электрической активности. Однако у пациентов с гипофункцией глутаматергической нейромедиаторной системы развитие выраженных нарушений интестинальной электрической активности отмечается статистически значимо чаще (в 2 раза). Показано наличие прямой корреляционно-ассоциативной связи между сниженным содержанием Глу в плазме крови у больных в КС и выраженными нарушениями (сниженными более чем на 40% в сравнении с референсными значениями) относительной электрической активности

(мощности) двенадцатиперстной и тощей кишки. Методами классического регрессионного анализа и с помощью метатехнологий интеллектуального анализа данных установлено статистическое подтверждение наличия причинно-следственной связи (показана возможность её моделирования) между развитием гипофункции глутаматергической нейромедиаторной системы и снижением электрической активности проксимальных отделов тонкой кишки.

Изменения содержания метаболитов в плазме крови отражают системные реакции организма и рассматриваются в качестве его ответа на заболевания [12]. Одной из функций межорганного обмена аминокислот (АК) является поддержание относительного постоянства концентраций их внеклеточного пула [11]. «Постоянное содержание определенного количества свободных АК в крови, обусловлено их поступлением из желудочно-кишечного тракта и из тканей при распаде белков, а также, перераспределением и потреблением АК в органах и тканях» [3]. До тех пор, пока эти процессы носят адаптивный характер, уровни АК в плазме крови остаются стабильными и сбалансированными. Когда реакция на стресс становится чрезмерно интенсивной или сохраняется в течение долгого времени, сбалансированный состав АК в плазме крови нарушается, что приводит к аномальным концентрациям различных АК (как более высоким, так и более низким, чем в условиях здоровья) [19]. Действие Глу (нейромедиаторной АК), рассматривают в синаптической и диффузной системе передачи нервного импульса [7]. Большинство, если не все, клетки нервной системы экспрессируют по меньшей мере один тип рецептора Глу [16]. С помощью электрофизиологических и нейрохимических методов, было показано, что Глу может выделяться, как ко-медиатор серотониновыми, допаминовыми, ацетилхолиновыми и норадренергическими нейронами, в дополнение к классическим нейромедиаторам, секретлируемым ими. [15, 17, 21]. Компоненты ГНС (рецепторы и транспортеры Глу), выявлены в сердце, печени, почках, легких, щитовидных железах, яичнике, яичке и коже [18]. Концентрация Глу в окружающей рецептор (внеклеточной) жидкости определяет степень его стимуляции [22]. Наиболее доступными средствами косвенной оценки глутаматного гомеостаза на сегодняшний день признаны определения концентрации Глу в цереброспинальной жидкости и плазме крови [20]. Концентрация Глу в плазме крови, по данным А. Leibowitz et al. (2012), отрегулирована выпуском от печени и поглощением, главным образом в скелетных мышцах. Точные механизмы, которые приводят к изменению уровня Глу в плазме остаются неизвестными, но, в итоге они заключаются в выпуске и перераспределении Глу между органами или активации естественных нейтрализующих механизмов [13].

Из вышеизложенного следует, что сниженные уровни содержания глутаминовой кислоты в плазме крови (ключевого метаболита многочисленных физиологических реакций) отражают системные патологические реакции, происходящие в организме. Низкий, относительно референсных значений, уровень содержания основного компонента глутаматергической системы в плазме крови – свидетельствует о гипофункции глутаматергической системы.

Таким образом, согласно данным настоящего исследования, у больных в КС снижение уровня Глу в плазме крови относительно референсных значений ассоциировано с выраженным нарушением (уменьшением) электрической активности проксимальных отделов тонкой кишки – неблагоприятным прогностическим фактором со стороны ЖКТ в отношении 28-дневной выживаемости. Полученные данные расширяющие представление о патогенезе нарушений моторной активности желудочно-кишечного тракта у больных в КС и свидетельствуют, что одним из механизмов угнетения интестинальной электрической активности у больных в критическом состоянии служит гипофункция глутаматергической системы.

Литература:

1. Алексеева Е.В. Глутаматергическая нейромедиаторная система в регуляции моторной активности желудочно-кишечного тракта/ Е.В. Алексеева, Т.С. Попова, П.С.Сальников // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – № 3. – С. 132-149.

2. Анализ изменений электрической активности желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях / Е.В.Алексеева [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2013. – Т. IX, № 5. – С. 45-55.
3. Бейн Б.Н. Изменение спектра свободных аминокислот сыворотки крови у больных с цереброваскулярными заболеваниями / Б.Н. Бейн, А.А. Ежова // *Вятский медицинский вестник*. – 2007. – № 2-3. – С. 5-7.
4. Кричевский М.Л. Интеллектуальный анализ данных в менеджменте / М.Л. Кричевский. – СПб.: СПбГУАП., 2005. – 208 с.
5. Мороз В.В. Абдоминальный сепсис / В.В. Мороз, Е.Н. Григорьев, Ю.А. Чурляев. – Кемерово: Кемер. гос. мед. академия: Медицина, 2006. – 192 с.
6. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях / Т.С. Попова, А.Е. Шестопалов, Т.Ш. Тамазашвили, И.Н. Лейдерман. – М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. – 320 с.
7. Семьянов А.В. Нейрон-глиальное взаимодействие в мозге / А.В. Семьянов, В.Б. Казанцев. – Нижний Новгород, 2007. – 107 с.
8. Смирнова Г.О. Нарушения моторной функции желудочно-кишечного тракта у хирургических больных: диагностика, выбор метода лечения: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.17, 14.03.03 / Смирнова Галина Олеговна. – М., 2011. – 49 с.
9. Состояние желудочно-кишечного тракта, как предиктор неблагоприятного течения патологического процесса у реанимационных больных» / Е.В.Алексеева, Г.А. Баранов, Т.С. Попова, И.Н. Пасечник // *Материалы II Украинского-Российского конгресса, 24- 26 мая 2012 г. Одесса, Боль, заболевания и интенсивная терапия*. – 2012. – № 1-Д. – С.7-10.
10. Степанов Р.Г. Технология DataMining: интеллектуальный анализ данных / Р.Г. Степанов. – Казань, 2008. – 58 с.
11. Brosnan J.T. Interorgan amino acid transport and its regulation / Brosnan J.T. // *J Nutr*. – 2003. – 133. – P. 2068-2072.
12. Dose-dependent metabolic alterations in human cells exposed to gamma irradiation / Y.K. Kwon [et al] // *PLoS One*. – 2014. – Nov 24; 9 (11). – e113573.
13. Effects of strong physical exercise on blood glutamate and its metabolite 2-ketoglutarate levels in healthy volunteers / A. Leibowitz [et al.] // *ActaNeurobiol Exp (Wars)*. – 2012. – 72 (4). – P. 385-96.
14. Fruhwald S. Intestinal motility disturbances in intensive care patients pathogenesis and clinical impact Intensive / S. Fruhwald, P. Holzer, H. Metzler // *Care Med*. – 2007. – Vol.33. №1. –P. 36-44.
15. Glutamate in dopamine neurons: synaptic versus diffuse transmission / L. Descarries [et al.] // *Brain Res Rev*. – 2008. – Aug; 58 (2). – P. 290-302.
16. Glutamate signaling in peripheral tissues / E. Hinoi [et al.] // *Eur J Biochem*. – 2004. – Jan; 271 (1). – P. 1-13.
17. Hnasko T.S. Edwards R.H. Neurotransmitter corelease: mechanism and physiological role// T.S. Hnasko, R.H. Edwards // *Annu Rev Physiol*. – 2012. – Vol 74. – P.225-43.
18. Novel mechanism of inhibition of rat kidney-type glutaminase by bis-2-(5-phenylacetamido-1,2,4-thiadiazol-2-yl)ethyl sulfide (BPTES) / M.M. Robinson [et al.] // *Biochem J*. – 2007. – Sep 15; 406 (3). – P. 407-14.
19. Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients / P.J. Weijs [et al.] // *Crit Care*. – 2014. – Nov 17; 18 (6). – P. 591.
20. Tremolizzo L. Assessing Glutamatergic Function and Dysfunction in Peripheral Tissues / L. Tremolizzo, G. Sala, C.P. Zoia, C. Ferrarese // *Current Medicinal Chemistry*. – 2012. – № 19. – P. 1310-1315.
21. Trudeau L.E. Glutamate co-transmission as an emerging concept in monoamine neuron function / L.E. Trudeau // *J Psychiatry Neurosci*. – 2004. – Jul; 29 (4). – P. 296-310.
22. Zhou Y. GABA and Glutamate Transporters in Brain / Y.Zhou, N.C. Danbolt // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2013. – 4. – P. 165.