

***Изменения в уровнях свободных аминокислот и родственных соединений в плазме крови после лапароскопической холецистэктомии у больных острым калькулезным холециститом***

***И.И. Климович, Е.М. Дорошенко, В.П. Страпко, В.Ю. Смирнов***

УО «Гродненский Государственный Медицинский Университет»

Исследован спектр свободных аминокислот плазмы крови 59 больных острым калькулезным холециститом при поступлении и после лапароскопической холецистэктомии. Был выявлен аминокислотный дисбаланс, включающий в себя: снижение концентраций таурина, мочевины, треонина, серина, аланина, цистатионина, орнитина и гистидина. Это может иметь значение для разработки способов направленной метаболической коррекции при хирургическом лечении.

Ключевые слова: ***острый холецистит, ЖКБ, свободные аминокислоты, лапароскопическая холецистэктомия.***

***Changes in the levels of free amino acids and related compounds after laparoscopic cholecystectomy in blood plasma of patients with acute cholecystitis***

***I.I. Klimovich, Ya.M. Darashenka, V.P. Strapko, V. Yu. Smirnov***

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The pool of free amino acids was investigated in blood plasma of 59 patients with acute cholecystitis on admission to surgery clinic and after laparoscopic cholecystectomy. An imbalance in the amino acid pool including decrease of the levels of taurine, urea, threonine, serine, alanine, cystathionine, ornithine and histidine was found. The data obtained can contribute to the optimization of target-oriented metabolic correction of the patients during surgical treatment.

Key words: ***acute cholecystitis, cholelithiasis, free amino acids, laparoscopic cholecystectomy***

***Введение***

Рост заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и ее осложнениями, обуславливает актуальность поиска более оптимальных методов лечения этих больных. Течение данных заболеваний часто сопровождается возникновением осложнений, связанных с развитием цирроза, печеночной недостаточности и энцефалопатии [3,12,4,2]. В патогенезе последних аминокислотам и их производным отводится особое место [12,13]. Очевидно, наличие сведений, характеризующих аминокислотный баланс в плазме крови позволило бы оптимизировать существующие лечебно-диагностические программы, пред- и послеоперационную тактику лечения больных ЖКБ [11,15,14,16]. Интерпретация такого рода информации на основе современных методов статистического анализа и математического моделирования открывает перспективы создания новых, патогенетически обоснованных аминокислотных смесей направленного действия [8,5,6,7,13]. Ранее нами было продемонстрировано наличие аминокислотного дисбаланса у больных острым холециститом при поступлении [10]

Целью исследования было охарактеризовать аминокислотный фонд плазмы крови у

больных острым калькулезным холециститом как непосредственно после лапароскопической холецистэктомии, так и к моменту выписки больных и на этой основе обосновать необходимость целенаправленной метаболической коррекции аминокислотами, улучшающую результаты лечения.

### ***Материалы и методы***

В исследование включены 59 больных острым холециститом в возрасте до 30 лет – 4, 30-49 лет – 18 и старше 50 лет – 37, мужчин – 11, женщин – 48. Контрольную группу составили 31 больной общесоматической хирургической патологией (*паховые грыжи*), поступившие для планового оперативного лечения.

Больные с осложнениями и сопутствующими заболеваниями: декомпенсированной патологией внутренних органов, гепатитами и циррозами печени, ИБС с недостаточностью кровообращения выше II ст., хронической патологией легких с дыхательной недостаточностью, сахарным диабетом, заболеваниями органов пищеварения: хроническими панкреатитами, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, хроническими энтероколитами, патологией почек с нарушением выделительной функции или сопровождающиеся артериальной гипертензией или клинически выраженными нарушениями водно-электролитного обмена, в исследование не включались.

При поступлении больных, помимо общепринятых клинико-лабораторных тестов, проводили забор крови для определения свободных аминокислот в плазме.

Определение свободных аминокислот и родственных соединений проводили в хлорнокислых безбелковых экстрактах плазмы крови методом катионообменной хроматографии одноколоночным методом в системе Li-цитратных буферных растворов с детектированием после постколоночной реакции аминокислот и родственных соединений с нингидрином [1,9] с помощью автоматического анализатора аминокислот Т339М (*Чехия*). Регистрация и обработка данных осуществлялась с помощью программно-аппаратного комплекса «МультиХром-1». Математическая обработка данных – с помощью пакета *Statistica*. Сравнение средних значений определяемых показателей проводили по t-критерию Стьюдента с применением сравнения дисперсий. При выявлении достоверно различающихся дисперсий применяли также непараметрический медианный тест Краскелла-Уоллиса для совокупности сравниваемых групп (*в данном случае - трех групп*).

### ***Результаты и обсуждение***

Больные острым холециститом после лапароскопической холецистэктомии имели ряд отличий по определяемым показателям по сравнению с поступлением. Так, уже через 2 ч. после операции уровень таурина в плазме был существенно выше, чем при поступлении (*таблица*), повышались также уровни глутамина, тирозина и орнитина. Еще ряд показателей (*цистеиновая кислота, мочевины, α-аминомасляная кислота (αАВА), валин, изолейцин, лейцин, фенилаланин, аммиак*) имели различный характер распределения в обеих группах, и их изменение не было достоверно при использовании непараметрического критерия. Тем не менее, очевидно общее обогащение аминокислотного фонда, которое не может объясняться имеющейся катаболической реакцией, а, видимо, включает в себя активацию цикла мочевинообразования (*в значительной части наблюдений – рис. 1*) и утилизации аммиака. Положительные по характеру сдвиги в аминокислотном фонде в этом сроке могут быть связаны с проведением комплексной предоперационной подготовки, а не с собственно оперативным вмешательством.

В сроке 6 сут. после операции отличия от значений исследуемых показателей при поступлении были более глубокими. Так, имело место двукратное повышение уровня пролина, существенно выше, чем при поступлении, были уровни метионина, цистина и этаноламина и гистидина. Повышение уровня таурина, несмотря на различный харак-

тер распределения (рис. 2) и отсутствие достоверности при использовании теста Краскелла-Уоллиса, следует считать существенным, так как все значения в группе через 6 сут. после операции были выше любого из значений в группе при поступлении (которая, в свою очередь, включала большее число больных). Аналогичная ситуация имеет место для уровней цистеиновой кислоты, мочевины, треонина, серина, глутамата, глицина, аланина,  $\alpha$ АВА, валина, изолейцина, лейцина, фенилаланина, этаноламина, аммиака, орнитина и лизина. Таким образом, через 6 сут после операции имело место существенное обогащение аминокислотного фонда, активация мочевинообразования, но не синтеза глутамина, превращений серусодержащих аминокислот.

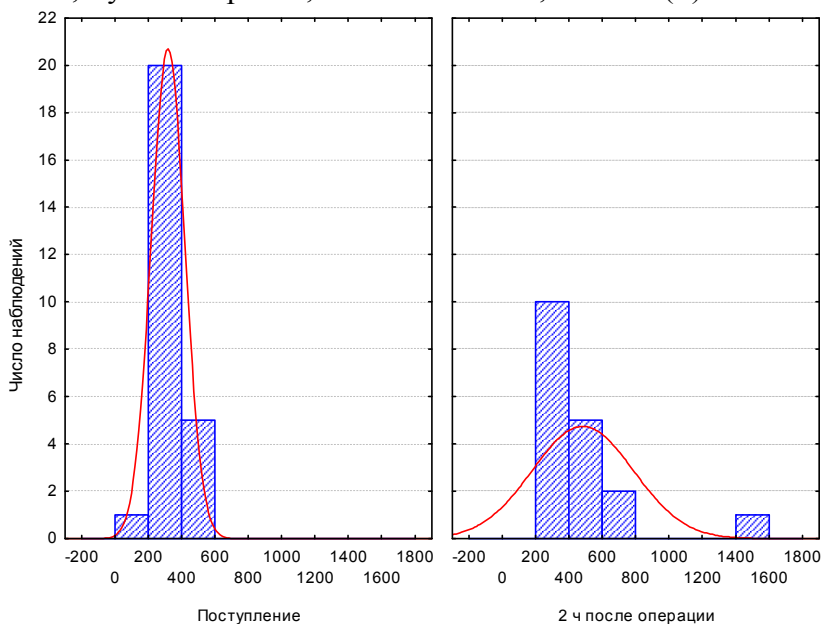
Сравнение групп наблюдений через 2 ч и 6 сут после операции показало, что через 6 суток уровень таурина был достоверно выше, повышались также уровни практически всех аминокислот, кроме метионина, цистатионина, фенилаланина и орнитина. Это может говорить о том, что практически все сдвиги в фонде свободных аминокислот обусловлены выполненным оперативным вмешательством и происходят (или являются более выраженными) в послеоперационном периоде. Уровень глутамина, напротив, через 6 сут был ниже, чем через 2 ч после операции, и не отличался от значений при поступлении. Это свидетельствует о том, что утилизация азота при катаболической реакции, связанной с операционной травмой, не была связана с активацией синтеза глутамина. Обращает на себя внимание весьма высокий уровень аммиака через 6 суток после операции, что является, вместе с гипераминоацидемией, доказательством выраженной катаболической реакции даже после лапароскопического вмешательства. Гиперазотемия, имеющаяся при этом состоянии, не полностью компенсируется возросшей активностью цикла мочевинообразования.

**Таблица.** Содержание свободных аминокислот и их производных, а также показатели стандартных лабораторных тестов у больных острым калькулезным холециститом после лапароскопической холецистэктомии, мкМ

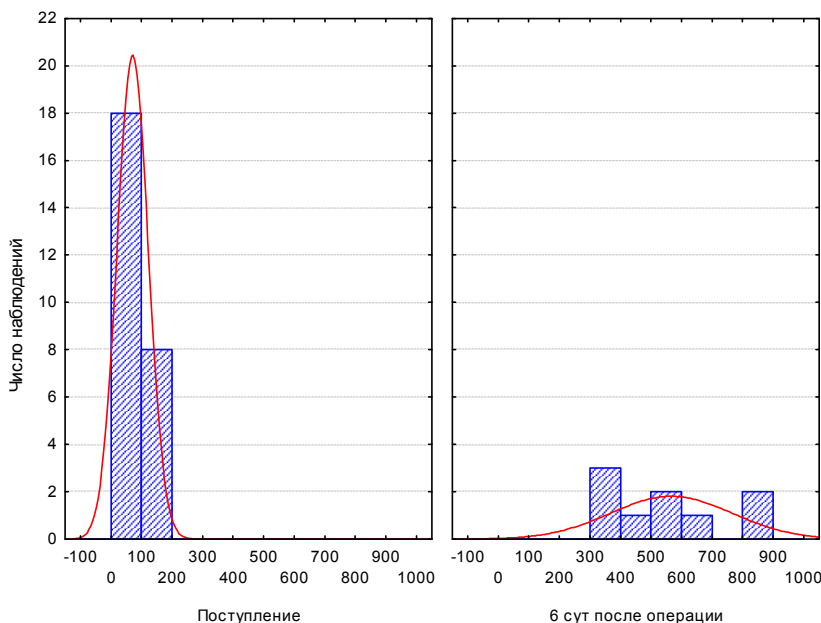
	Поступление $n=59$	2 часов после операции $n=18$	6 суток после операции $n=9$
CA	10,5141 $\pm$ 0,60854	16,197 $\pm$ 2,9456**	47,427 $\pm$ 2,3833***#
Tau	70,1611 $\pm$ 9,94652	219,02 $\pm$ 16,194*†	562,98 $\pm$ 66,030***##‡
urea	314,578 $\pm$ 19,6539	478,64 $\pm$ 71,338**	1407,71 $\pm$ 160,771**#
Asp	38,040 $\pm$ 10,61845	46,5900 $\pm$ 15,0114	278,033 $\pm$ 30,0746***#
Thr	118,722 $\pm$ 8,11273	159,190 $\pm$ 23,7148	471,962 $\pm$ 35,7416***#
Ser	134,791 $\pm$ 8,08427	201,868 $\pm$ 42,3935	773,015 $\pm$ 52,8234***#
Glu	52,8171 $\pm$ 7,18853	223,186 $\pm$ 107,996	1616,93 $\pm$ 153,200***#
Gln	346,593 $\pm$ 51,7431	605,443 $\pm$ 48,328*	330,50 $\pm$ 58,015†#‡
Pro	206,530 $\pm$ 40,2319	267,001 $\pm$ 26,5251	442,884 $\pm$ 67,8405*#
Gly	271,670 $\pm$ 22,4438	351,800 $\pm$ 65,8921	1074,842 $\pm$ 98,828***#
Ala	372,102 $\pm$ 21,0964	545,573 $\pm$ 120,524	2239,70 $\pm$ 198,075***#
$\alpha$ АВА	21,8649 $\pm$ 1,84750	42,298 $\pm$ 8,7992**	132,099 $\pm$ 20,7490***#
Val	204,884 $\pm$ 9,76374	300,01 $\pm$ 46,624**	987,881 $\pm$ 98,7569***#
Cys	104,369 $\pm$ 14,2119	175,586 $\pm$ 71,2981	595,20 $\pm$ 224,92***†#‡
Met	26,0133 $\pm$ 1,30938	26,0745 $\pm$ 2,8614†	72,100 $\pm$ 10,891***†##
Ctn	2,9806 $\pm$ 0,45964	4,1798 $\pm$ 0,3981	3,253 $\pm$ 0,7369†‡
Ile	65,4164 $\pm$ 3,31702	98,205 $\pm$ 14,037**	267,276 $\pm$ 30,8888***#
Leu	122,1721 $\pm$ 6,9562	185,23 $\pm$ 26,321**	577,362 $\pm$ 54,8007***#
Tyr	71,1816 $\pm$ 3,06352	82,4829 $\pm$ 4,7121*	146,574 $\pm$ 11,4402***#
Phe	60,3004 $\pm$ 2,49107	81,373 $\pm$ 10,731**	278,644 $\pm$ 28,383***##
EA	49,5682 $\pm$ 3,12452	63,131 $\pm$ 12,5446†	307,686 $\pm$ 13,177***†#
NH <sub>3</sub>	235,099 $\pm$ 37,6364	897,19 $\pm$ 369,20**	5074,72 $\pm$ 334,240***#
Orn	92,6541 $\pm$ 6,63165	120,863 $\pm$ 7,445*	377,285 $\pm$ 60,889***##
Lys	192,133 $\pm$ 10,3023	221,091 $\pm$ 29,0595	726,522 $\pm$ 56,1152***#
His	64,4635 $\pm$ 3,85345	90,7704 $\pm$ 23,1501	492,65 $\pm$ 57,2087***†#

Различия с поступлением: \*  $p < 0,05$  по t-критерию Стьюдента, дисперсии различаются незначительно; \*\* – то же, дисперсии различаются значимо; †  $p < 0,05$  по критерию Краскелла-Уоллиса. Различия между группами через 2 ч. и 6 ч. после операции: #  $p < 0,05$  по t-критерию Стьюдента, дисперсии различаются незначимо; ## то же, дисперсии различаются значимо; ‡  $p < 0,05$  по критерию Краскелла-Уоллиса.

Сокращения, используемые в таблице:  $\alpha$ ABA – L- $\alpha$ -аминомасляная кислота, Ala – L-аланин, Asp – L-аспарагиновая кислота, CA – L-цистеиновая кислота, Ctn – L-цистатионин, Cys – L-цистин, EA – этаноламин, Gln – L-глутамин, Glu – L-глутаминовая кислота, Gly – глицин, His – L-гистидин, Ile – L-изолейцин, Leu – L-лейцин, Lys – L-лизин, Met – L-метионин, Orn – L-орнитин, Pro – L-пролин, Ser – L-серин, Tau – таурин, Thr – L(+)-треонин, Tyr – L-тирозин, urea – мочевины, Val – L-(+)-валин.



**Рис. 1.** Гистограмма распределения индивидуальных значений уровня мочевины при поступлении и через 2 ч. после лапароскопической холецистэктомии у больных острым холециститом (мкмоль/л)



**Рис. 2.** Гистограмма распределения индивидуальных значений уровня таурина при поступлении и через 6 сут после лапароскопической холецистэктомии у больных острым холециститом (мкмоль/л)

## *Заключение*

У больных острым холециститом через 2 ч после лапароскопической холецистэктомии наблюдается обогащение аминокислотного фонда плазмы крови, за счет главным образом гликогенных аминокислот и АРУЦ, а также активация цикла мочевинообразования и синтеза глутамина. В то же время, через 6 сут после у них наблюдается более выраженное, чем через 2 ч. после операции, обогащение аминокислотного фонда плазмы крови, которое включает существенное повышение концентраций метионина, цистина, таурина и цистеиновой кислоты, что означает активацию превращений серусодержащих аминокислот, мочевинообразования, но не синтеза глутамина, уровень которого через 6 суток ниже, чем через 2 ч. после операции.

## *Литература*

1. Бенсон Дж. В., Патерсон Дж.А. Хроматографический анализ аминокислот и пептидов на сферических смолах и его применение в биологии и медицине. // Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков / Под ред. Ю.А. Овчинникова. — М., 1974. с. 9-84.
2. Гарелик П.В. Результаты оперативного лечения холециститов. П.В. Гарелик, И.Т. Цилиндзь // Актуальные вопросы гепато-панкреато-билиарной хирургии: Сб. тр.- Минск, 2002. — с. 75-76.
3. Грицук С.Ф. Синдром аминокислотного дисбаланса (энцефалопатия) и метаболическая дисфункция при критических состояниях в хирургии / С.Ф. Грицук, В.М.Безруков // Вестн. интенсивной терапии. — 2004. - № 2. — с.10-13.
4. Гришин И.Н. Холецистэктомия. 1989. — 198с.
5. Климович И.И., Дорошенко Е.М., Нефёдов Л.И., Гришин И.Н.. Лечение облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей с применением аминокислотных препаратов. Инструкция по применению. Гродно, Минск — 2002 г. — 24 с.
6. Лызиков А.Н., Сачек М.Г., Гоголев Г.Д. Изменение аминокислотного спектра крови у больных острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости // Актуальн. вопр. гастроэнтерол. - 1987. - №5. - С. 119-122.
7. Маслакова Н.Д. Направленная коррекция аминокислотного дисбаланса на этапах хирургического лечения внепеченочного холестаза / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Минск, 1994.— 16 с.
8. Нефедов Л.И. Механизмы регуляторных эффектов и стратегия использования аминокислот и их производных в качестве эффективных средств метаболической терапии и новых лекарственных препаратов [Текст] / Л.И. Нефедов // Теория и практика медицины: Рецен. науч.-практ. ежегодник. — Минск, 2000. — № 2. — С.86-88.
9. Смирнов В.Ю. Фонд свободных аминокислот и их производных при избыточном поступлении таурина и его функциональной недостаточности: Автореф. дисс... канд. биол. наук. — М., 1998.—21 с.
10. Страпко, В.П. Сравнительная характеристика аминокислотного фонда плазмы крови и стандартных клинико-лабораторных тестов у больных острым и хроническим калькулезным холециститом / В.П. Страпко // Журнал ГГМУ. — 2006. — № 3. — с. 69–72.
11. Фомин К.А. Коррекция с помощью вамина-Н аминокислотного пула у больных с хроническим калькулезным холециститом // Клинич. хирургия. — 1994. - № 1-2. — с. 38-40.
12. Шотт А.В. Патогенез калькулезного холецистита. А.В. Шотт, С.И. Леонович, А.И. Протасевич // Здоровоохранение. — 2003. — № 1. — С. 45-48.
13. 10. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.С. Аминокислоты в медицине. — Киев: Здоров'я, 1982. — 200с.

14. Barle H, Ahlman B, Nyberg B, et.al. The concentrations of free amino acids in human liver tissue obtained during laparoscopic surgery // *Clin/ Physiol*. 1996. - v. 16, no. 3. - p.217–227.
15. Jakeways M.S., Mitchell V., Hashim L.A., Chadwick S.J., Shenkain A., Green C. J., Carii F. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy // *Br. J. Surg*. 1994.–V. 8, N. 1.– 127-131.
16. Karanyiannakis A.J., Makri G.G., Mantzioka A., Karousos D., Klaratzas G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecistectomy: a randomized trial. *Br. J. Surg*. 1997. – V. 84, N. 4. – P. 467–471.

Поступила 29 апреля 2009