

Содержание свободных аминокислот и их производных в плазме крови у больных острым калькулезным холециститом после традиционной холецистэктомии

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

УО «Гродненский Государственный Медицинский Университет»

Исследован спектр свободных аминокислот плазмы крови 37 больных острым калькулезным холециститом после традиционной (открытой) холецистэктомии. Через 6 сут после операции превалировала а недостаточность аминокислот как пластического материала. Эти данные обосновывают рациональность метаболической коррекции при хирургическом лечении ЖКБ с помощью препаратов аминокислот.

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

Plasma amino acids and related compounds in patients after open cholecystectomy

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 37 patients with acute cholecystitis after open cholecystectomy. After 6 days post-operative period the deficiency of amino acids as plastic substrates was prevalent. The data obtained can serve as a basis for metabolic correction of the patients during surgical treatment of cholelithiasis with amino acid preparations.

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

Введение

Течение ЖКБ часто сопровождается возникновением осложнений, связанных с развитием цирроза, печеночной недостаточности и энцефалопатии [2,3,12,16]. В патогенезе как самой ЖКБ, так и ее осложнений установлена роль дисбаланса уровней аминокислот и их производных [6,7,10,13]. В то же время, весьма скудными являются сведения о динамике послеоперационных изменений аминокислотного фонда плазмы крови, отсутствуют сравнительные данные о характере и степени изменений в уровнях свободных аминокислот после холецистэктомии. Наличие таких данных позволило бы оптимизировать существующие лечебно-диагностические программы, тактику послеоперационного лечения больных, дополнив их целенаправленной коррекцией имеющихся метаболических расстройств [5,8,11,13-15]. Традиционная (открытая) холецистэктомия, которая по-прежнему широко практикуется у больных острым холециститом, вероятно сопровождается более выраженными отклонениями в спектре свободных аминокислот, чем лапароскопическая.

Цель настоящего исследования: определить характеристики аминокислотного баланса в плазме крови у больных острым холециститом после традиционной (открытой) холецистэктомии как непосредственно после операции, так и через более продолжительный срок, когда исчезает основная часть обменных нарушений, обусловленных собственно оперативным вмешательством и анестезией. Предполагается использовать эти данные для обоснования рациональной направленности метаболической коррекции аминокислотами, которая могла бы улучшить результаты лечения данной категории больных [4].

Материалы и методы

В исследование включены 37 больных острым холециститом, которым была выполнена традиционная (открытая) холецистэктомия. Данные, полученные у больных после операции, сравнивались со значениями определяемых показателей при поступлении. В группы при поступлении включены 59 острым холециститом в возрасте до 30 лет – 4, 30-49 лет – 18 и старше 50 лет – 37, мужчин – 11, женщин – 48. Контрольная группа формировалась из больных паховыми грыжами, поступивших для планового оперативного лечения, забор крови для оп-

ределения у них аминокислот проводился в день поступления (31 больной).

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 безбелковых экстрактах плазмы крови (осаждение белков – добавлением равного объема 1М раствора хлорной кислоты) методом катионообменной хроматографии одноколоночным методом в системе Li-цитратных буферных растворов с детектированием после постколоночной реакции аминокислот и родственных соединений с нингидрином [1,9]. Определения выполняли на автоматическом аминокислотном анализаторе T339M (Чехия); прием и обработка данных - с помощью программно-аппаратного комплекса «МультиХром-1» (АО МультиХром, Россия). Математическая обработка данных – с помощью пакета *Statistica*. Сравнение средних значений определяемых показателей проводили по t-критерию Стьюдента. При достоверно различающихся дисперсиях, кроме этого, применяли непараметрический медианный тест Краскелла-Уоллиса для трех сравниваемых групп.

Результаты и обсуждение

У больных острым холециститом после холецистэктомии имелся ряд отличий в уровнях свободных аминокислот по сравнению с поступлением. Через 2 ч после операции уровень глутамин в плазме был существенно выше, чем при поступлении (таблица 1). Еще ряд показателей (СА, таурин, мочевины, треонин, серин, глутамат, глицин, аланин, α АВА, валин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, орнитин и гистидин) имели различный характер распределения в обеих группах, и их изменение не было достоверно при использовании непараметрического критерия, кроме уровней таурина и аммиака. Тем не менее, очевидно общее обогащение аминокислотного фонда, которое не может объясняться только имеющейся катаболической реакцией, а, видимо, включает в себя активацию цикла мочевинообразования 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.

Таким образом, через 2 ч. после холецистэктомии у больных острым холециститом наблюдается обогащение аминокислотного фонда плазмы крови, за счет главным образом гликогенных аминокислот и АРУЦ, а также активация цикла мочевинообразования и синтез глутамин. Явная катаболическая реакция в этом сроке после традиционной холецистэктомии имела место.

В сроке 6 суток после операции отличия от значений исследуемых показателей при поступлении были более глубокими. Так, существенно выше, чем при поступлении, были уровни всех определяемых соединений, кроме глутамин, пролина и цистатионина, хотя большинство соединений, уровни которых повышались, показывали различные дисперсии в группах (только для уровня аспартата дисперсии достоверно не различались, а в остальных случаях только для уровня цистина различия были достоверны по непараметрическому тесту). Тем не менее, повышение уровня таурина, несмотря на различный характер распределения и отсутствие достоверности при использовании теста Краскелла-Уоллиса, следует считать существенным, так как все значения в группе через 6 суток после операции были выше любого из значений в группе при поступлении (которая, в свою очередь, включала большее число больных). Повышение уровня таурина следует считать существенным, несмотря на отсутствие достоверности при использовании теста Краскелла-Уоллиса и различающиеся дисперсии, так как все значения в группе через 6 сут после операции были выше любого из значений в группе при поступлении. Аналогичная ситуация имела место для уровней цистеиновой кислоты, мочевины, серина, глутамата, аланина, валина, лейцина, фенилаланина, гистидина и орнитина. Таким образом, через 6 сут после операции имело место существенное обогащение аминокислотного фонда, активация мочевинообразования, но не синтеза глутамин, превращений серусодержащих аминокислот.

Таким образом, через 6 сут после традиционной холецистэктомии имело место существенное повышение уровня цистина и не отмечалось других изменений по сравнению с поступлением, достоверных при использовании непараметрического теста, хотя большинство определяемых соединений имели более высокие средние значения при $p < 0,05$ при использовании t-теста. Через 6 суток после традиционной операции имело место существенное обогащение аминокислотного фонда, активация мочевинообразования, но не синтеза глутамина, и превращений серусодержащих аминокислот. Так как не было зарегистрировано повышение уровня пролина, что на фоне повышенных уровней большинства других аминокислот, может объясняться повышенным использованием его в синтезе коллагена при регенерации тканей.

Сравнение групп наблюдений через 2 ч. и 6 суток после операции показало, что через 6 суток уровень таурина был достоверно выше, повышались также уровни практически всех аминокислот, кроме пролина, метионина, цистина, α АВА, изолейцина (однако все перечисленные соединения, кроме пролина, также показывали достоверное по t-критерию Стьюдента повышение концентрации, но характер распределения значений был различным). Уровень глутамина, через 6 сут был ниже, чем через 2 ч после операции, и не отличался от значений при поступлении, что свидетельствует о том, что утилизация азота при катаболической реакции, связанной с операционной травмой, не была связана с активацией синтеза глутамина.

Так, обе группы больных как непосредственно после операции, так и через 6 суток, имели сходные различия в показателях, характеризующих аминокислотный баланс, с моментом поступления. Очевидно, что после традиционной операции возросшая скорость синтеза белков привела к выраженному аминокислотному дисбалансу: содержание пролина у них было таким же, как при поступлении, несмотря на общее обогащение аминокислотного фонда. Все это обосновывает рациональность дополнительного введения аминокислотных препаратов «Инфезол», «Полиамин» в послеоперационном периоде после традиционной холецистэктомии у больных острым калькулезным холециститом [3].

Таблица 1. Содержание свободных аминокислот и их производных, а также показатели стандартных лабораторных тестов у больных острым калькулезным холециститом в динамике после традиционной холецистэктомии, мкМ.

	Поступление $n=59$	2 ч. после операции $n=37$	6 сут. после операции $n=21$
CA	10,5141 \pm 0,60854	19,140 \pm 2,8685**	36,648 \pm 1,8247***##
Tau	70,1611 \pm 9,94652	219,67 \pm 26,26**†	376,764 \pm 46,562***‡
urea	314,578 \pm 19,6539	524,06 \pm 64,865**	1082,89 \pm 107,515***#
Asp	38,040 \pm 10,61845	53,974 \pm 11,8349	201,015 \pm 19,0408**#
Thr	118,722 \pm 8,11273	164,44 \pm 18,356**	330,662 \pm 35,3347***#
Ser	134,791 \pm 8,08427	238,79 \pm 37,280**	589,449 \pm 53,5477***#
Glu	52,8171 \pm 7,18853	339,37 \pm 103,63**	1217,17 \pm 134,666***#
Gln	346,593 \pm 51,7431	596,436 \pm 54,257*	254,506 \pm 46,2028†#‡
Pro	206,530 \pm 40,2319	229,624 \pm 24,8724	279,856 \pm 48,7120‡
Gly	271,670 \pm 22,4438	377,73 \pm 45,160**	845,381 \pm 98,6903***#
Ala	372,102 \pm 21,0964	709,79 \pm 123,70**	1861,71 \pm 187,204***#
α Aba	21,8649 \pm 1,84750	38,630 \pm 5,3701**	85,220 \pm 14,8501***##
Val	204,884 \pm 9,76374	321,25 \pm 33,186**	682,442 \pm 70,4235***#
Cys	104,369 \pm 14,2119	223,565 \pm 86,9801	481,03 \pm 132,954***†‡
Met	26,0133 \pm 1,30938	28,629 \pm 2,2525	54,097 \pm 9,0194***##
Ctn	2,9806 \pm 0,45964	4,126 \pm 0,4489	2,486 \pm 0,5973†‡
Ile	65,4164 \pm 3,31702	98,170 \pm 9,1529**	184,705 \pm 25,179***##
Leu	122,1721 \pm 6,9562	196,13 \pm 22,069**	398,881 \pm 36,4626***#
Tyr	71,1816 \pm 3,06352	77,219 \pm 5,1874	129,179 \pm 8,9489***#
Phe	60,3004 \pm 2,49107	85,050 \pm 9,1757**	219,928 \pm 19,8582***#
Orn	92,6541 \pm 6,63165	148,79 \pm 16,662**	254,668 \pm 22,8296***#
Lys	192,133 \pm 10,3023	248,486 \pm 28,4572	515,556 \pm 52,2830***#
His	64,4635 \pm 3,85345	123,68 \pm 24,586**	322,486 \pm 33,6833***#

Различия с поступлением: * $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента, дисперсии различаются незначимо; ** – 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: α ABA – L- α -аминомасляная кислота, Ala – L-аланин, Asp – L-аспарагиновая кислота, SA – L-цистеиновая кислота, Ctn – L-цистатионин, Cys – L-цистин, 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 – мочеви́на, Val – L-(+)-валин.

Заключение

После традиционной холецистэктомии в плазме крови больных сохраняется аминокислотный дисбаланс, выраженность которого практически одинакова через 2 ч. после операции, а через 6 сут после операции он становится более выраженным. Через 6 суток после операции превалирует недостаточность аминокислот как пластического материала.

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. Гришин И.Н. Холецистэктомия. 1989. – 198с.
4. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.С. Аминокислоты в медицине. — Киев: Здоров'я, 1982. — 200с.
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. Лызи́ков 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.– 16с.
8. Нефёдов Л.И. Механизмы регуляторных эффектов и стратегия использования аминокислот и их производных в качестве эффективных средств метаболической терапии и новых лекарственных препаратов / Л.И. Нефёдов // 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. Bernardini, P. Amino acid imbalance and hepatic encephalopathy / P. Bernardini, E. Fisher //

Ann. Rev. Nutr. – 1982. – V.2. – P. 4–9.

13. Increased hepatic amino nitrogen conversion after elective cholecystectomy in man / H. Heindorff [et al.] // Clin Sci (Lond). 1988. – V. 74, N. 5. – 539–545.

14. 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.

15. Nylan, W.L. Abnormalies in Amino Acid Metabolism in Clinical Medicine / W.L. Nylan. – Connecticut: Nerevalk, 1984. – 250 p.

16. Zenezoli, M.L. Pathophysiology of hepatic encephalopathy / M.L. Zenezoli // Therapy of Liver Disorders / Ed. J. Rodes, V. Arroyo – Doyma, 1992. – P. 270–276.

Подвержена незначительному редактированию

Поступила 29 апреля 2009