

Клинико-лабораторная характеристика и уровни свободных аминокислот плазмы крови больных острым и хроническим калькулезным холециститом

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

УО «Гродненский Государственный Медицинский Университет»

Исследован спектр свободных аминокислот плазмы крови 129 больных острым и хроническим калькулезным холециститом при поступлении. Был выявлен аминокислотный дисбаланс, включающий в себя: снижение концентраций таурина, мочевины, треонина, серина, аланина, цистатионина, орнитина и гистидина, причем у больных хроническим холециститом уровни таурина, метионина, а также лизина и гистидина достоверно ниже, чем у больных острым холециститом. Это может иметь значение для разработки способом направленной метаболической коррекции при хирургическом лечении.

Ключевые слова: *острый и хронический холецистит, ЖКБ, диагностика, свободные аминокислоты.*

Clinical laboratory tests and levels of free amino acids in blood plasma of patients with acute and chronic calculous cholecystitis

Klimovich I.I., Darashenka Ya.M., Strapko V.P.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The pool of free amino acids was investigated in blood plasma of 129 patients with acute and chronic cholecystitis on admission to surgery clinic. An imbalance in the amino acid pool including decrease of the levels of taurine, urea, threonine, serine, alanine, cystathionine, ornithine and histidine was found. Patients with chronic cholecystitis showed lower levels of taurine, methionine, lysine and histidine compared to those in patients with acute cholecystitis. The data obtained can contribute to the optimization of target-oriented metabolic correction of the patients during surgical treatment.

Key words: *acute (and) chronic cholecystitis, cholelithiasis, diagnostics, free amino acids.*

Введение

Рост заболеваемости 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 [1,2,8,9]. В патогенезе последних аминокислотам и их производным отводится особое место [2]. Очевидно, что наличие сведений, характеризующих аминокислотный баланс в плазме крови позволило бы оптимизировать существующие лечебно-диагностические программы, пред- и послеоперационную тактику лечения больных ЖКБ [3,4,11-13]. Интерпретация такого рода информации на основе современных методов статистического анализа и математического моделирования открывает перспективы создания новых, патогенетически обоснованных аминокислотных смесей направленного действия [4,5].

Целью исследования было охарактеризовать аминокислотный фонд плазмы крови у больных острым и хроническим холециститом при поступлении 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, и 70 больных хроническим холециститом в возрасте: до 30 лет – 10, 30-49 лет – 24 и старше 50 лет – 36, мужчин – 4, женщин – 66. 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 [6,7] 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

При поступлении ряд показателей, характеризующих фонд свободных аминокислот плазмы крови, у больных как острым, так и хроническим холециститом, достоверно отличался от таковых у практически здоровых лиц. Так, у больных острым холециститом были снижены концентрации таурина, мочевины, треонина, серина (здесь и далее – только изменения, рассматриваемые как достоверные с учетом значений t-теста, различия дисперсий и значений медианного теста Краскелла-Уоллиса), глутамата, глутамина, аланина, этаноламина, аммиака, цистатионина, фенилаланина, бета-аланина, мочевины, орнитина и гистидина (таблица 1). Ряд изменений аналогичной направленности имел место и при хроническом холецистите: снижались уровни таурина, мочевины, треонина, серина, глицина, аланина, метионина, цистатионина, орнитина и гистидина. Единственным отличием явилось то, что уровень метионина был достоверно ниже контроля только при хроническом холецистите, в остальном направленность сдвигов в уровнях свободных аминокислот и родственных соединений совпадала. Как видно из таблицы 1, преимущественной характеристикой аминокислотного дисбаланса у больных острым и хроническим калькулезным холециститом можно считать обеднение аминокислотного фонда за счет гликогенных аминокислот. Уровни кетогенных аминокислот (лейцина и лизина) в обеих группах больных не отличались от контрольных. Характерно, что уровень таурина снижался на фоне неизменных уровней предшественников (цистина и цистеиновой кислоты).

При сравнении двух групп больных при поступлении между собой обращает на себя внимание, что уровень таурина был ниже у больных острым холециститом. Несмотря на то, что это различие не подтверждается непараметрическим тестом Краскелла-Уоллиса. Различие обус-

ловлено тем, что в обеих сравниваемых группах распределение показателя отличалось от нормального и было асимметричным, причем направление асимметрии было противоположным. При остром холецистите с большей частотой регистрировались наиболее низкие значения, а при хроническом – более высокие (рис. 1).

Таблица 1. Содержание свободных аминокислот и их производных, а также показатели стандартных лабораторных тестов у больных хроническим и острым калькулезным холециститом при поступлении, мкМ.

	контроль <i>n=31</i>	Острый холецистит <i>n=59</i>	Хронический холецистит <i>n=70</i>
CA	9,496 ± 0,3764	10,5141 ± 0,60854	14,522 ± 2,3367**
Tau	170,284 ± 7,50987	70,161 ± 9,9465*†	107,944 ± 11,540*#
urea	522,388 ± 29,772	314,57 ± 19,65**†	332,441 ± 28,019*
Asp	27,375 ± 1,59367	38,040 ± 10,6184	30,9999 ± 5,6817
Thr	140,733 ± 7,29305	118,72 ± 8,112*†	114,093 ± 8,1476*
Ser	165,624 ± 9,13884	134,79 ± 8,0842*†	130,142 ± 8,0473*
Asn	51,600 ± 4,82629	46,6847 ± 6,96524	37,622 ± 2,827**
Glu	72,696 ± 4,31721	52,817 ± 7,1885*†	119,297 ± 39,483
Gln	1570,327 ± 71,778	346,59 ± 51,74**†	431,42 ± 54,113**
Pro	178,541 ± 13,4212	206,53 ± 40,231†	170,771 ± 15,718
Gly	303,212 ± 16,3055	271,67 ± 22,443†	230,089 ± 15,399*
Ala	523,461 ± 25,5947	372,10 ± 21,09*†	368,857 ± 31,931*
aAba	27,029 ± 1,94960	21,864 ± 1,8475†	29,6809 ± 3,8263
Val	241,904 ± 15,6108	204,884 ± 9,763†	218,3220 ± 16,697
Cys	79,735 ± 4,25153	104,369 ± 14,2119	242,252 ± 114,498
Met	29,289 ± 3,04845	26,0133 ± 1,30938	20,166 ± 1,373**†#‡
Ctn	4,536 ± 0,33219	2,980 ± 0,45964*†	2,6452 ± 0,3576*
Ile	77,731 ± 8,34983	65,4164 ± 3,31702	72,2338 ± 6,2827
Leu	129,831 ± 12,6531	122,1721 ± 6,9562	137,3681 ± 10,095
Tyr	80,708 ± 5,75089	71,181 ± 3,06352†	68,8312 ± 2,7960
Phe	80,033 ± 5,02180	60,30 ± 2,491**†	60,619 ± 3,6047**
bAla	6,282 ± 0,82455	1,586 ± 0,503**†	2,5351 ± 0,4820**
EA	60,923 ± 2,64300	49,56 ± 3,1245*†	63,8924 ± 9,4985
NH3	647,086 ± 33,2745	235,09 ± 37,63*†	682,648 ± 191,703##
Orn	129,983 ± 5,87145	92,654 ± 6,631*†	90,4805 ± 5,3668*
Lys	171,822 ± 7,08419	192,133 ± 10,3023	164,605 ± 7,5079†#‡
His	108,299 ± 14,5751	64,46 ± 3,853**†	50,180 ± 3,101**†#‡
лейкоциты, ·10 ⁹ /л	не опр.	9,1263 ± 0,46807	6,7169 ± 0,2466##
лейкоцитарный индекс сдвига	не опр.	24,3200 ± 1,68693	30,7897 ± 1,4201#‡
глюкоза крови, ммоль/л	не опр.	6,0039 ± 0,21051	6,0543 ± 0,2864
креатинин крови, мкмоль/л	не опр.	79,2105 ± 5,80107	71,9750 ± 3,3414‡
билирубин общий, мкмоль/л	не опр.	29,6248 ± 5,29734	17,4782 ± 2,0159##
АСТ (ед)	не опр.	57,738 ± 10,4740	44,3585 ± 6,5403
АЛТ (ед)	не опр.	62,0684 ± 9,27175	62,1394 ± 16,2969
активность амилазы (ед./ч л)	не опр.	31,1700 ± 2,72611	47,4941 ± 3,7847##‡
ПТИ	не опр.	0,9662 ± 0,01349	0,9742 ± 0,0091‡
фибриноген (г/л)	не опр.	4,2596 ± 0,20533	3,6282 ± 0,1164##

Различия с контролем:

* $p < 0,05$ различия значимы по t-критерию Стьюдента, дисперсии различаются незначимо

** $p < 0,05$ различия значимы по t-критерию Стьюдента, дисперсии различаются значимо

† $p < 0,05$ по критерию Краскелла-Уоллиса.

Различия между группами с острым и хроническим холециститом

$p < 0,05$ различия значимы по t-критерию Стьюдента, дисперсии различаются незначимо

$p < 0,05$ различия значимы по t-критерию Стьюдента, дисперсии различаются значимо

‡ $p < 0,05$ по критерию Краскелла-Уоллиса

Кроме этого, у больных хроническим холециститом были достоверно более низкими уровни метионина, а также лизина и гистидина, причем во всех этих случаях дисперсии не различались, а различия были достоверны и при использовании непараметрического теста. Следовательно, более существенное снижение уровня конечного продукта обмена серусодержащих аминокислот – таурина – при хроническом холецистите может быть частично обусловлено недостаточностью предшественника, что является обоснованием для применения метионина у этих больных как самостоятельно, так и в составе аминокислотных композиций [4,10].

У больных острым и хроническим холециститом при поступлении имелся ряд различий в показателях стандартных клинических лабораторных тестов. Так, индекс лейкоцитарного сдвига был более высоким при остром холецистите, а при хроническом – была более высокой активность амилазы. Последнее не вполне согласуется с традиционными представлениями. Это может объясняться тем, что в исследование не включались больные с острым холециститом при наличии явных признаков панкреатита, тогда как у больных хроническим холециститом сопутствующее поражение поджелудочной железы могло иметь место, но не иметь явных клинических проявлений и не сопровождаться повышением активности диастазы мочи. В пользу этого предположения говорит и достоверное различие дисперсий в обеих группах, и характер распределения (рис. 2): при хроническом холецистите большее количество случаев имеет отличие от нормальных величин в большую сторону. Это означает, что больные хроническим холециститом в большей степени имеют риск развития сопутствующего панкреатита, даже при отсутствии его клинических проявлений.

Активность амилазы при хроническом, но не при остром холецистите, положительно коррелировала с уровнем цистеиновой кислоты ($r=0,50$; $p<0,05$), что позволяет предположить связь между развитием сопутствующего поражения поджелудочной железы и нарушением обмена серусодержащих аминокислот. Кроме этого, при хроническом холецистите имела место отрицательная корреляция уровней таурина и глюкозы ($r=-0,56$, $p<0,05$). Бессимптомно протекающий хронический панкреатит может проявляться только симптомами вторичного сахарного диабета. С другой стороны, продемонстрировано гипогликемическое действие таурина при его экзогенном введении [4]. В клинике продемонстрировано снижение дозы инсулина у больных сахарным диабетом, получавших таурин в комплексной терапии облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей [15]. Поэтому снижение уровня таурина у больных хроническим холециститом может также означать повышение риска развития панкреатита, а определение уровней таурина и цистеиновой кислоты может быть информативным в оценке метаболического риска при хроническом холецистите, а при выявлении снижения уровня таурина или повышения – цистеиновой кислоты дополнительно обосновывать необходимость оперативного лечения хронического калькулезного холецистита. К этому можно добавить клиническую эффективность эндобилиарного введения раствора таурина (*тауфон*) при декомпрессии желчных ходов при механической желтухе [14].

Различие в величине индекса лейкоцитарного сдвига объясняется наличием явного сдвига формулы влево только у больных острым холециститом. Отсутствие достоверности в количестве лейкоцитов (*различие не подтверждается непараметрическим тестом*) связано с существенным различием дисперсий и различным характером распределения (рис. 3). Аналогичная картина наблюдалась и для уровня билирубина (рис. 4) и фибриногена (рис. 5). Последние показатели изменяются только у части больных острым холециститом (*в случае билирубина это сравнительно небольшая часть, принимающая характер статистически высказывающихся значений – при развитии желтухи*).

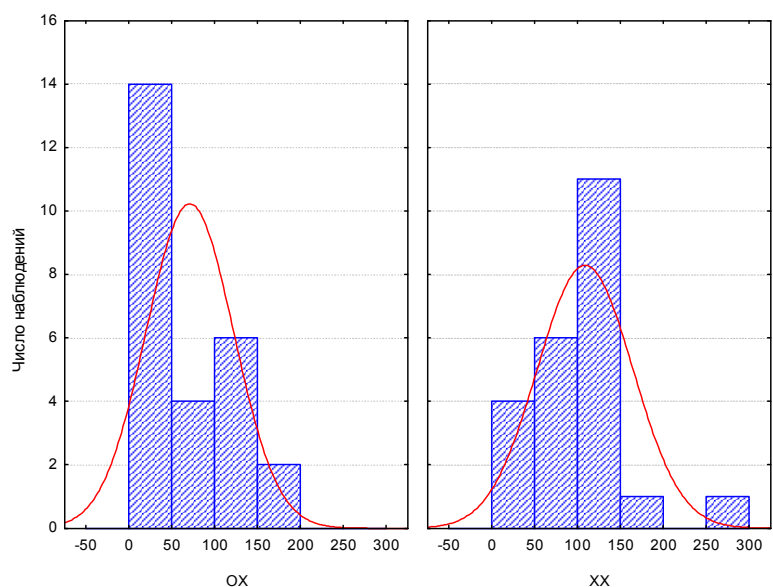


Рис. 1. Гистограмма распределения индивидуальных значений концентрации таурина при поступлении (мкМ). ОХ – острый холецистит, ХХ – хронический холецистит. Обращает на себя внимание несимметричное распределение, дисперсии различаются незначимо.

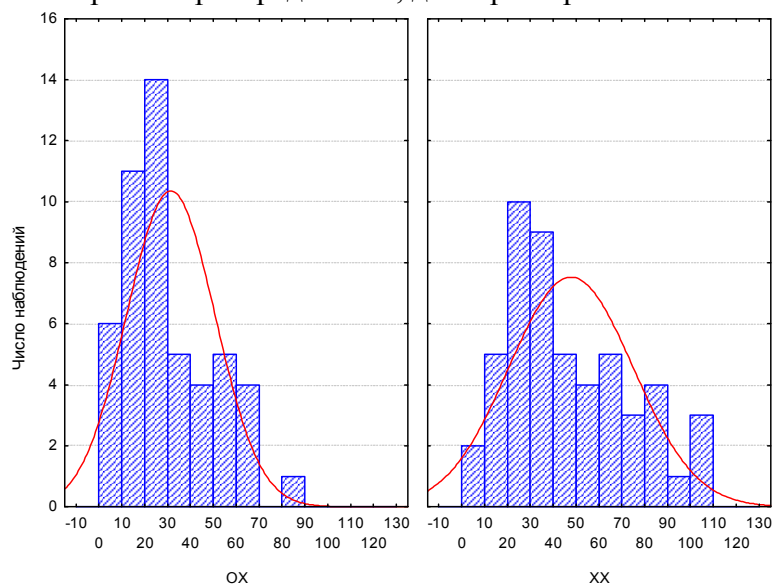


Рис. 2. Гистограмма распределения индивидуальных значений активности амилазы при поступлении (ммоль/час л). Дисперсии различаются значимо, $p < 0,05$.

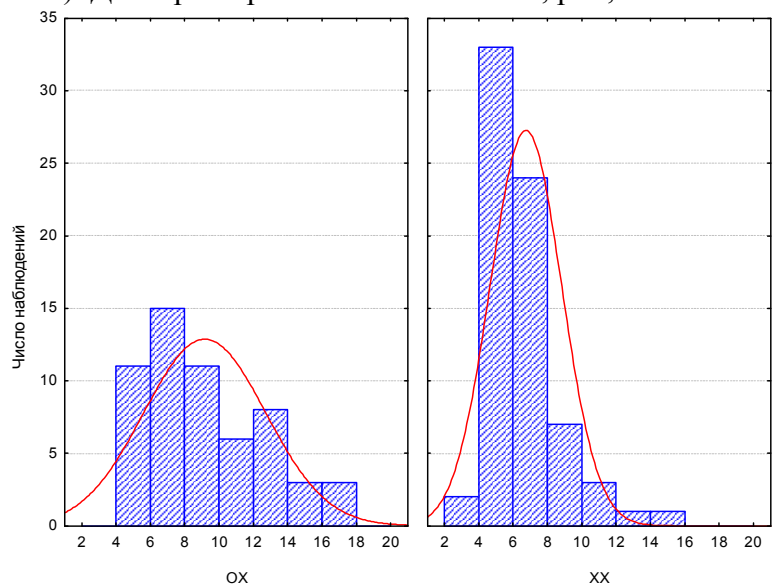


Рис. 3. Гистограмма распределения индивидуальных значений содержания лейкоцитов при поступлении ($10^9/\text{л}$)

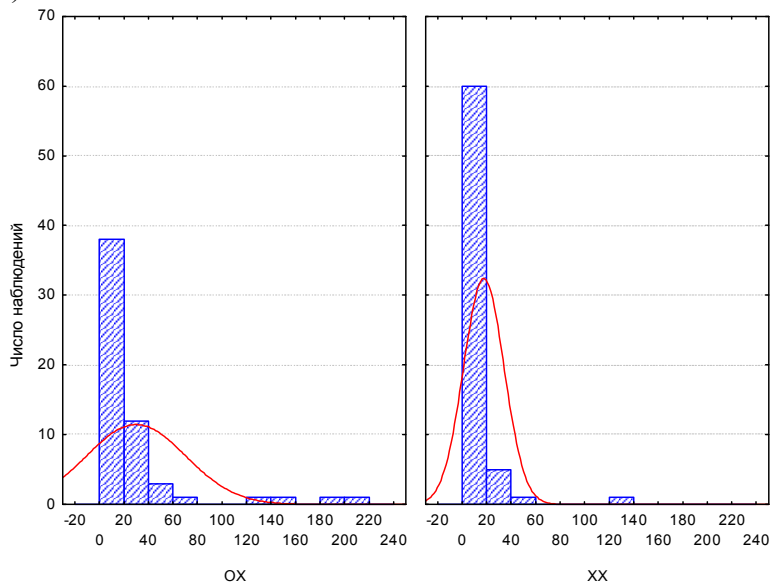


Рис. 4. Гистограмма распределения индивидуальных значений уровня билирубина при поступлении (мкмоль/л)

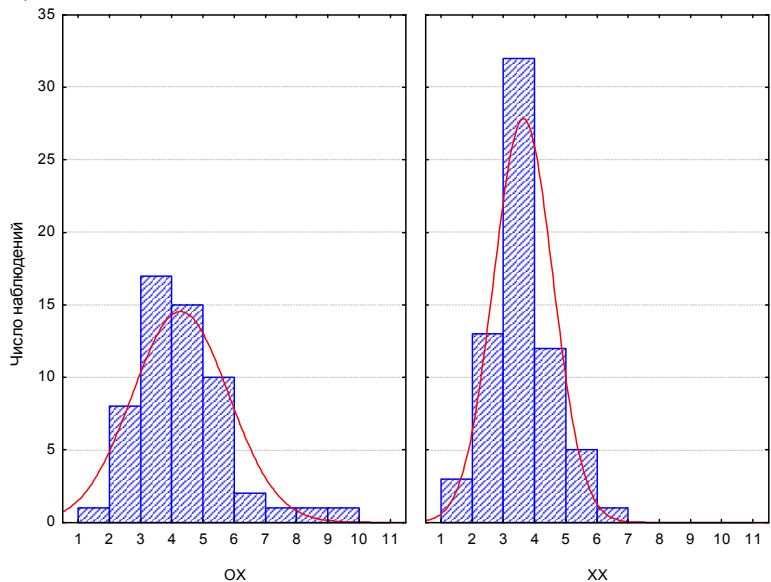


Рис. 5. Гистограмма распределения индивидуальных значений уровня фибриногена при поступлении (г/л)

Заключение

У больных как острым, так и хроническим холециститом при поступлении отмечается аминокислотный дисбаланс, включающий в себя общие черты: снижение концентраций таурина, мочевины, треонина, серина, аланина, цистатионина, орнитина и гистидина. У больных хроническим холециститом уровни таурина, метионина, а также лизина и гистидина были достоверно более низкими, чем у больных острым холециститом. Более существенное снижение уровня таурина при хроническом холецистите может быть частично обусловлено недостаточностью предшественника.

Литература

1. 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.
2. Шотт А.В. Патогенез калькулезного холецистита. А.В. Шотт, С.И. Леонович, А.И. Протасевич // Здравоохранение. – 2003. - № : 1. – С. 45-48.
3. Фомин К.А. Коррекция с помощью вамина-Н аминокислотного пула у больных с хроническим калькулезным холециститом // Клинич. хирургия. – 1994. - № 1-2. – С. 38-40.
4. 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.
5. Лызигов 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.
6. 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.
7. 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.
8. Гришин И.Н. Холецистэктомия. 1989. – 198с.
9. 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.
10. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.С. Аминокислоты в медицине. — Киев: Здоров'я, 1982. — 200с.
11. Jakeways M.S., Mitchell V., Hashim L.A., Chadwick S.J., Shenkain A., Green C. J., Carri F. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy // Br. J. Surg. 1994.—V. 8, N. 1.— 127-131.
12. 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; 84: 4: 467-471.
13. 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 May;16(3):217-227.
14. Маслакова Н.Д. Направленная коррекция аминокислотного дисбаланса на этапах хирургического лечения внепеченочного холестаза / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Минск, 1994.— 16с.
15. И.И.Климович, Е.М.Дорошенко, Л.И.Нефёдов, И.Н.Гришин. Лечение облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей с применением аминокислотных препаратов. Инструкция по применению. Гродно, Минск – 2002 г. – 24 с.

Подвержена незначительному редактированию

Поступила 29 апреля 2009