

УДК 616.366-002-036.11/12:612.11:547.466]-074

УРОВНИ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

В.П. Страпко; Е.М. Дорошенко, к.б.н.; И.И. Климович, д.м.н., профессор
УЗ ГКСМП г. Гродно

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Исследован спектр свободных аминокислот плазмы крови 70 больных хроническим калькулезным холециститом после холецистэктомии. Была выявлена гипоаминоацидемия за счет снижения концентраций таурина, мочевины, треонина, серина, аланина, цистатионина, орнитина и гистидина. Это может иметь значение для разработки способа направленной метаболической коррекции при хирургическом лечении.

Ключевые слова: хронический холецистит, холецистэктомия, ЖКБ, свободные аминокислоты.

The pool of free amino acids was investigated in blood plasma of 70 patients with chronic cholecystitis after cholecystectomy. A hypoaminoacidemia due to the 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 in surgical treatment.

Key words: chronic cholecystitis, cholelithiasis, free amino acids, surgical treatment.

Введение

Хронический калькулезный холецистит (ХКХ), являющийся распространенным осложнением ЖКБ, сопровождается метаболическими сдвигами, в том числе нарушениями обмена аминокислот и родственных соединений, что обуславливает актуальность поиска более оптимальных методов лечения этих больных. Его течение часто сопровождается развитием осложнений [1, 2, 8, 9], в патогенезе которых нарушениям обмена свободных аминокислот и их производных отводится особое место [1]. В то же время характер аминокислотного дисбаланса при ХКХ, а также после его хирургического лечения позволил бы оптимизировать схему лечения [3, 4, 5, 11-13].

Целью исследования было охарактеризовать аминокислотный фонд плазмы крови у больных ХКХ после различных видов холецистэктомии и на этой основе обосновать необходимость целенаправленной метаболической коррекции аминокислотами.

Материалы и методы

В исследование включены 70 больных ХКХ в возрасте: до 30 лет – 10, 30-49 лет – 24 и старше 50 лет – 36, мужчин – 4, женщин – 66. Контрольной группой служили больные паховыми грыжами (31). Уровни свободных аминокислот и родственных соединений определяли методом катионообменной хроматографии в системе Лицитратных буферных растворов с детектированием после постколоночной реакции с нингидрином [6, 7] в хлорнокислых экстрактах плазмы крови с помощью автоматического анализатора аминокислот ТЗ39М (Чехия). Регистрация и обработка данных осуществлялась с помощью программно-аппаратного комплекса «Мульти-Хром-1», математическая обработка – с помощью пакета Statistica. Средние значения определяемых показателей сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента с учетом различия дисперсий. При выявлении последнего достоверность различий оценивали непараметрическим медианным тестом Краскелла-Уоллиса для трех групп.

Результаты и обсуждение

При поступлении, как было показано ранее [15], ряд показателей, характеризующих фонд свободных аминокислот плазмы крови у больных ХКХ, достоверно отличался от таковых у практически здоровых лиц (здесь и далее – только изменения, расцениваемые как достовер-

ные с учетом значений t-теста, различия дисперсий и значений медианного теста Краскелла-Уоллиса): снижались уровни таурина, мочевины, треонина, серина, глицина, аланина, метионина, цистатионина, орнитина и гистидина. Преимущественной характеристикой аминокислотного дисбаланса у больных ХКХ можно считать обеднение аминокислотного фонда за счет гликогенных аминокислот при неизменных уровнях кетогенных (лейцина и лизина). Уровень таурина снижался на фоне неизменных уровней предшественников (цистина и цистеиновой кислоты). Распределение уровня таурина в группе отличалось от нормального и было асимметричным, причем с большей частотой регистрировались наиболее высокие значения. Существенное снижение уровня конечного продукта обмена серосодержащих аминокислот – таурина – при ХКХ 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 ХКХ через 2 ч после лапароскопической холецистэктомии повышались уровни таурина, серина, глутамата, α АВА, цистатионина, изолейцина, лейцина, тирозина, фенилаланина, орнитина (таблица 1). Однако не был повышен уровень аммиака, но имело место достоверное повышение уровня цистатионина, которое, видимо, связано не с торможением его дальнейших превращений, а с активацией синтеза, так как одновременно увеличивалась концентрация таурина, но оставалась неизменной – метионина. Это обуславливает рациональность метаболической коррекции предшественниками (метионином или препаратами S-аденозилметионина). Видимо, наличие сопутствующего поражения печени, обусловленного желчной гипертензией и воспалением, приводит к нарушению превращений серосодержащих аминокислот.

Через 6 сут. после операции направленность метаболических сдвигов по отношению к поступлению больных сохранялась, но повышение уровней большинства аминокислот не было достоверным, так как не подтверждалось результатами непараметрического теста, а характер распределения значений внутри групп был различным. Достоверно возрастал уровень мочевины, аланина, α АВА, валина, метионина, цистатионина и гистидина.

Таблица 1 – Содержание свободных аминокислот и их производных в плазме крови у больных ХКХ в динамике лечения (лапароскопическая холецистэктомия), мкмоль/л

	Поступление n=70	2 ч после о перации, n=29	6 сут после операции, n=9
1	2	3	4
CA	14,522 ± 2,3367	21,800 ± 3,1300	23,895 ± 4,317‡
Tau	107,944 ± 11,540	248,21 ± 26,60**†	375,99 ± 76,99***‡
urea	332,441 ± 28,019	584,09 ± 102,82**	803,5 ± 239,6***‡
Asp	30,9999 ± 5,6817	111,62 ± 23,143**	145,52 ± 36,18***‡
Thr	114,093 ± 8,1476	208,90 ± 29,768**	258,39 ± 41,01***‡
Ser	130,142 ± 8,0473	337,83 ± 55,39**†	428,74 ± 87,72***‡
Asn	37,622 ± 2,827	39,810 ± 5,5666	32,785 ± 6,506†‡
Glu	119,297 ± 39,483	535,4 ± 138,07***†	748,82 ± 219,0***‡
Gln	431,42 ± 54,113	358,637 ± 60,749†	413,49 ± 87,799†‡
Pro	170,771 ± 15,718	214,198 ± 39,3954	220,05 ± 60,667†‡
Gly	230,089 ± 15,399	531,86 ± 79,086**	688,1 ± 161,26***‡
Ala	368,857 ± 31,931	804,29 ± 167,80**	1044 ± 289,1***†‡
αAba	29,6809 ± 3,8263	50,359 ± 6,5712*	51,947 ± 9,876*†‡
Val	218,3220 ± 16,697	393,33 ± 61,704**	452,8 ± 105,9***†‡
Cys	242,252 ± 114,498	183,929 ± 56,1338	192,480 ± 29,009
Met	20,166 ± 1,373	23,565 ± 4,3003	32,10 ± 6,495***†‡
Ctn	2,6452 ± 0,3576	4,850 ± 0,4360*†	5,396 ± 0,922*†‡
Ile	72,2338 ± 6,2827	123,6 ± 15,722***†	133,21 ± 21,81***†‡
Leu	137,3681 ± 10,095	270,52 ± 30,24***†	319,82 ± 55,52***†‡
Tyr	68,8312 ± 2,7960	99,338 ± 7,667***†	110,21 ± 15,37***†‡
Phe	60,619 ± 3,6047	133,32 ± 19,73***†	160,78 ± 29,25***†‡
?Ala	2,5351 ± 0,4820	3,620 ± 0,9478	
EA	63,8924 ± 9,4985	133,80 ± 27,548**	151,23 ± 41,93***†‡
NH ₃	682,648 ± 191,703	1721 ± 441,7**	2834 ± 1034,0***†‡
Orn	90,4805 ± 5,3668	215,34 ± 28,13***†	261,71 ± 56,46***†‡
Lys	164,605 ± 7,5079	293,53 ± 42,148**	382,70 ± 84,12***†‡
His	50,180 ± 3,1012	141,38 ± 33,530**	141,6 ± 42,57***†‡

Примечание 1 – Различия с поступлением:
 * p<0,05 по t-критерию Стьюдента, дисперсии различаются незначимо
 ** p<0,05 по t-критерию Стьюдента, дисперсии различаются значимо
 † p<0,05 по критерию Краскелла-Уоллиса
 Примечание 2 – Различия между группами через 2 ч и 6 ч после операции:
 # p<0,05 по t-критерию Стьюдента, дисперсии различаются незначимо
 ## p<0,05 по t-критерию Стьюдента, дисперсии различаются значимо
 ‡ p<0,05 по критерию Краскелла-Уоллиса

Несмотря на то, что средние значения уровня таурина в группах через 2 ч и 6 сут. не различались, имелось достоверное различие в дисперсиях и достоверное различие по тесту Краскелла-Уоллиса. Как видно из рисунка 1, группа через 6 сут. после операции имела расщепление по уровню таурина: только у двух больных его уровень оставался существенно повышен, у остальных – не отличался от значений через 2 ч после операции. Сходная ситуация наблюдалась и для уровня цистина, но там

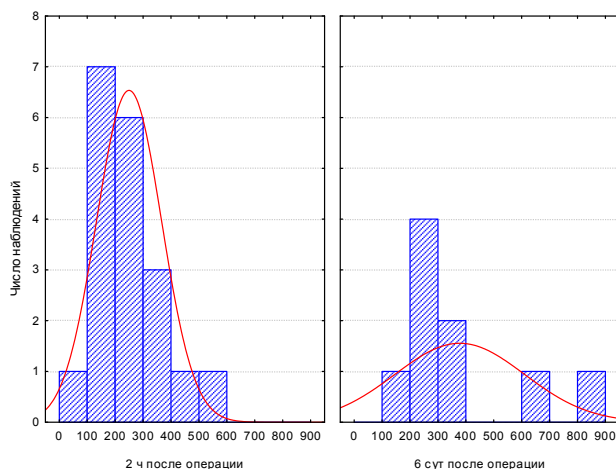


Рисунок 1 – Гистограмма распределения индивидуальных значений уровня таурина через 2 ч и 6 сут. после лапароскопической холецистэктомии у больных ХКХ (мкмоль/л): расщепление второй группы (достоверно по непараметрическому критерию)

Таблица 2 – Содержание свободных аминокислот и их производных в плазме крови больных ХКХ в динамике лечения (традиционная холецистэктомия), мкмоль/л

	Поступление n=70	2 ч после о операции, n=20	6 сут после операции, n=10
1	2	3	4
CA	14,522 ± 2,3367	20,633 ± 2,7188	23,747 ± 5,1874†‡
Tau	107,944 ± 11,540	250,36 ± 24,84***†	368,95 ± 89,67***‡
urea	332,441 ± 28,019	625,91 ± 107,45**	835,3 ± 190,05***‡
Asp	30,9999 ± 5,6817	118,79 ± 20,75***†	127,07 ± 31,99***‡
Thr	114,093 ± 8,1476	217,75 ± 23,79***†	261,91 ± 57,85***‡
Ser	130,142 ± 8,0473	326,79 ± 46,66***†	406,7 ± 101,01***‡
Asn	37,622 ± 2,827	45,025 ± 3,3440	46,131 ± 3,4101†‡
Glu	119,297 ± 39,483	531,11 ± 118,81**	798,7 ± 270,41***‡
Gln	431,42 ± 54,113	418,029 ± 67,1002	592,95 ± 112,291†
Pro	170,771 ± 15,718	197,071 ± 32,2124	180,77 ± 32,473†‡
Gly	230,089 ± 15,399	504,26 ± 59,22***†	610,7 ± 118,40***‡
Ala	368,857 ± 31,931	870,96 ± 151,82**	1235,0 ± 323,7***‡
αAba	29,6809 ± 3,8263	50,829 ± 7,5834**	58,18 ± 11,816***‡
Val	218,3220 ± 16,697	402,77 ± 56,62***†	513,0 ± 107,29***‡
Cys	242,252 ± 114,498	148,079 ± 40,0483	226,28 ± 41,784
Met	20,166 ± 1,373	29,369 ± 3,8530**	44,425 ± 9,093***†‡
Ctn	2,6452 ± 0,3576	4,674 ± 0,5260*†	4,627 ± 1,1023***†‡
Ile	72,2338 ± 6,2827	125,82 ± 15,70***†	158,28 ± 28,49***†‡
Leu	137,3681 ± 10,095	274,30 ± 33,75***†	331,13 ± 52,11***†‡
Tyr	68,8312 ± 2,7960	102,624 ± 9,166**	113,71 ± 13,05***†‡
Phe	60,619 ± 3,6047	145,08 ± 18,83***†	164,08 ± 30,97***†‡
?Ala	2,5351 ± 0,4820	30,919 ± 14,795**	
EA	63,8924 ± 9,4985	135,96 ± 25,223**	140,1 ± 37,51***†‡
NH ₃	682,648 ± 191,703	1595,9 ± 345,64**	2637,7 ± 829,4***†‡
Orn	90,4805 ± 5,3668	263,85 ± 36,82***†	242,77 ± 48,32***†‡
Lys	164,605 ± 7,5079	321,24 ± 36,92***†	400,26 ± 84,86***†‡
His	50,180 ± 3,1012	105,68 ± 21,786**	190,12 ± 61,60***†‡

Примечание – Обозначения достоверности изменения показателей: см. подпись под табл. 1.

его уровень через 6 сут. имел тенденцию к снижению. Наряду с повышением уровней метионина и цистатинина это может означать торможение метаболического потока деградации серосодержащих аминокислот. Коррекция обмена серосодержащих аминокислот в данной ситуации, очевидно, должна включать в себя дополнительное введение таурина. Рациональность такого подхода уже была продемонстрирована при открытой холецистэктомии [14].

После традиционной холецистэктомии у больных ХКХ через 2 ч после операции повышались уровни таурина, аспартата, треонина, серина, глицина, АРУЦ, цистатинина, фенилаланина, орнитина и лизина (таблица 2). Это означает, что, хотя характер и направленность сдвигов в пуле свободных аминокислот совпадает с таковым после лапароскопической операции, в данном случае изменения были более выраженными. Сохранялось и повышение уровня цистатинина, которое может рассматриваться как особенность хронического холецистита. Характер изменения уровней серосодержащих аминокислот (неизменный уровень метионина и цистина, повышение – цистатинина и таурина) может говорить о рациональности коррекции назначением метионина как самостоятельно, так и в составе комплексных аминокислотных препаратов. Вероятно, у больных ХКХ наблюдалась активация синтеза мочевины, но не глутамин.

Хотя повышение уровня треонина регистрировалось и после лапароскопической холецистэктомии, но только после традиционной операции нами было зарегистрировано повышение уровня лизина. Поскольку оба соединения не вступают в реакции переаминирования, их повышение может происходить, вероятнее всего, из-за катаболической реакции.

Через 6 сут. после традиционной, как и после лапароскопической холецистэктомии, большинство изменений в уровнях аминокислот переставали быть достовер-

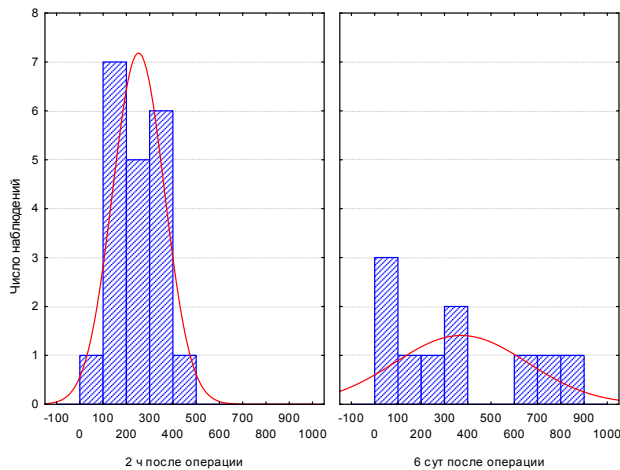


Рисунок 2 – Гистограмма распределения индивидуальных значений уровня таурина через 2 ч и 6 сут. после традиционной холецистэктомии у больных ХКХ (ммоль/л): расщепление второй группы (достоверно по непараметрическому критерию)

ными. Однако становилось достоверным повышение уровня этаноламина, который в данном случае может рассматриваться как маркер поражения печени с повышением проницаемости гепатоцеллюлярных мембран. Отсутствие достоверности в изменениях показателей можно проиллюстрировать примером с уровнем таурина (рисунок 2).

Отчетливо видно расщепление группы через 6 сут. после операции (как и после лапароскопической холецистэктомии). Это может означать, что через 6 сут. после операции только у части больных ХКХ сохранялось общее обогащение аминокислотного фонда. Можно добавить, что нет и убедительных данных об активации цикла мочевинообразования и утилизации углеродных скелетов аминокислот. Все это подтверждает рациональность метаболической коррекции у больных ХКХ в послеоперационном периоде с помощью препаратов аминокислот.

Сравнение групп через 2 ч и 6 сут после традиционной операции не выявило достоверных различий ни по одному из исследованных показателей.

Заключение

После как лапароскопической, так и традиционной холецистэктомии в плазме крови больных ХКХ сохраняется аминокислотный дисбаланс, выраженность которого практически одинакова через 2 ч после операции, а через 6 сут после операции он становится менее выраженным. При этом характер и общая направленность сдвигов принципиально не различаются в зависимости от вида операции. Однако катаболическая направленность изменений в аминокислотном фонде через 6 сут. после операции превалирует после лапароскопической холецистэктомии, а недостаточность аминокислот как пластического материала, вероятно, более существенна после традиционной холецистэктомии.

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 // Здоровоохранение. – 2003. – № 1. – С. 45-48.
3. Фомин, К.А. Коррекция с помощью вамина-Н аминокислотного пула у больных с хроническим калькулезным холециститом / К.А. Фомин // 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 / Л.И. Нефедов // Теория и практика медицины: Рецен. науч.-практ. ежегодник. – Минск, 2000. – № 2. – С. 86-88.
5. Лызикив, А.Н. Изменение аминокислотного спектра крови у больных острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. / А.Н. Лызикив, М.Г. Сачек, Г.Д. Гоголев // Актуальн. вопр. гастроэнтерол. – 1987. – №5. – С. 119-122.
6. Бенсон, Дж. В., Хроматографический анализ аминокислот и пептидов на сферических смолах и его применение в биологии и медицине. / Дж.В. Бенсон, Дж.А. Патерсон. Под ред. Ю.А. Овчинникова // Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков. 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. / В.Ю. Смирнов // М. – 1998. – 21 с.
8. Гришин, И.Н. Холецистэктомия / И.Н. Гришин // Минск, 1989. – 198 с.
9. Гарелик, П.В. Результаты оперативного лечения холециститов / П.В. Гарелик, И.Т. Цилиндз // Актуальные вопросы гепато-панкреато-билиарной хирургии: Сб. тр. – Минск, 2002. – С. 75-76.
10. Западнюк, В.И. Аминокислоты в медицине / В.И. Западнюк, Л.П. Купраш, М.С. Заика // Киев: Здоров'я, 1982. – 200 с.
11. Jakeways, M.S. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy / M.S. Jakeways, V. Mitchell, L.A. Hashim, S.J., [et al] // Br. J. Surg. 1994. – V. 8, N. 1. – 127-131.
12. Karanyiannakis, A.J. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial / A.J. Karanyiannakis, G.G. Makri, A. Mantioka [et al.] // Br. J. Surg. – 1997. – V. 84, N. 4. – P. 467-471.
13. Barle, H. The concentrations of free amino acids in human liver tissue obtained during laparoscopic surgery / H. Barle, B. Ahlman, B. Nyberg [et.al] // Clin. Physiol. – 1996. – V. 16, N. 3. – P. 217-227.
14. Маслакова, Н.Д. Направленная коррекция аминокислотного дисбаланса на этапах хирургического лечения внепеченочного холестаза: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Н.Д. Маслакова; Бел. Гос. ин-т усовершенствования врачей. – Минск, 1994. – 20 с.
15. 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.

Поступила 15.10.09