

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

ДИНАМИКА АМИНОКИСЛОТНОГО ФОНДА ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

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

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Исследован спектр свободных аминокислот плазмы крови 59 больных острым холециститом после традиционной и лапароскопической холецистэктомии. Был выявлен аминокислотный дисбаланс, который через 6 сут. после операции становится более выраженным. Катаболическая направленность изменений в аминокислотном фонде через 6 сут. после операции превалировала после лапароскопической холецистэктомии, а гипоаминоацидемия – после традиционной холецистэктомии.

Ключевые слова: острый калькулезный холецистит, холецистэктомия, свободные аминокислоты.

The pool of free amino acids was investigated in blood plasma of 55 patients with acute cholecystitis after open and laparoscopic cholecystectomy. An imbalance in the amino acid pool became more prominent 6 days after the operation. Catabolic tendency of changes in the amino acid pool 6 days postoperatively was predominant after laparoscopic cholecystectomy while general hypoaminoacidemia was more remarkable after open cholecystectomy.

Key words: acute calculous cholecystitis, free amino acids, cholecystectomy.

Введение

Осложнения ЖКБ часто сопровождаются развитием цирроза, печеночной недостаточности и энцефалопатии [1, 2, 8, 9]. В их патогенезе особое место отводится нарушениям обмена аминокислот и их производных [2]. Наличие сведений, характеризующих аминокислотный баланс в плазме крови после оперативного лечения, позволило бы оптимизировать тактику послеоперационного лечения больных острым калькулезным холециститом (ОКХ) [3, 4, 10-12]. Анализ такого рода информации открывает перспективы патогенетически обоснованного применения препаратов аминокислот для направленной метаболической терапии и улучшения результатов хирургического лечения [4, 5].

Целью настоящего исследования было охарактеризовать аминокислотный фонд плазмы крови у больных ОКХ после различных видов холецистэктомии и обосновать необходимость целенаправленной метаболической коррекции аминокислотами.

Материалы и методы

В исследование включены 59 больных ОКХ (табл. 1). Контрольную группу составили 31 больной паховыми грыжами, поступившие для планового оперативного лечения. Все больные подвергались оперативному лечению в течение 1-3 сут. после поступления, после общепринятого клинико-лабораторного обследования. Операции проводились под эндотрахеальным наркозом по общепринятым схемам. Было выполнено: лапароскопических холецистэктомий (ЛХЭ) – 22, традиционных (ТХЭ) – 37. Послеоперационный период протекал без гнойно-воспалительных осложнений. Летальных исходов не было. Койко-день после ЛХЭ составил $6,3 \pm 0,3$ дня, после ТХЭ – $12,8 \pm 0,4$ дня.

При поступлении производили забор крови для определения свободных аминокислот в плазме. Определение повторяли через 2 ч после операции, что позволяло оценить метаболические эффекты предоперационной подготовки и операции, и через 6 сут. (к моменту выписки больных после ЛХЭ), что позволяло оценить метаболические последствия как операции, так и послеоперационного лечения. Забор крови для исследования у боль-

ных контрольной группы производился в день поступления.

В 24,6% случаев ТХЭ дополнялась наружным или внутренним дренированием внепеченочных желчных протоков.

Определение свободных аминокислот и родственных соединений проводили в хлорнокислых экстрактах плазмы крови методом катионообменной хроматографии в системе Li-цитратных буферных растворов с нингидриновым детектированием [6, 7] с помощью анализатора аминокислот Т339М (Чехия). Регистрация и обработка данных – с помощью программно-аппаратного комплекса «МультиХром-1». Математическая обработка данных – с помощью пакета Statistica. Сравнение средних значений показателей проводили по t-критерию Стьюдента со сравнением дисперсий. При выявлении достоверно различающихся дисперсий применяли непараметрический медианный тест Краскелла-Уоллиса для совокупности сравниваемых групп (в данном случае – трех групп).

Результаты и обсуждение

Ранее нами было показано, что ряд составляющих фонда свободных аминокислот плазмы крови у больных ОКХ при поступлении: концентрации таурина, мочевины, треонина, серина, глутамата, глутамина, аланина, цистатионина, фенилаланина, бета-аланина, этаноламина, аммиака, мочевины, орнитина и гистидина, но не кетогенных аминокислот, были снижены по сравнению с таковыми у практически здоровых лиц [15], а уровень таурина снижался на фоне неизменных уровней предшественников. Имеется сообщение о гипогликемическом действии таурина [4], было показано снижение дозы инсулина у больных сахарным диабетом, получавших таурин в комплексной терапии облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей [14], клиническая эффективность эндобилиарного введения раствора таурина (тауфон) для декомпрессии желчных ходов при механической желтухе [13].

Больные ОКХ после ЛХЭ имели ряд отличий по определяемым показателям по сравнению с поступлением: уже через 2 ч после операции уровень таурина в плазме был существенно выше, чем при поступлении (таблица 2), повышались также уровни глутамина, тирозина и орнитина. Еще ряд показателей (СА, мочевины, α АВА, 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

Таблица 1 – Распределение больных ОКХ по возрасту и полу

Возрастные группы	Женщины	Мужчины	Всего	%
Острый холецистит	48	11	59	100
До 30 лет	-	4	4	6,8
31-49 лет	4	14	18	30,5
50 лет и старше	7	30	37	62,7

Таблица 2 – Содержание свободных аминокислот и их производных у больных ОКХ в динамике лечения (ЛХЭ), мкмоль/л

	Поступление n=59	2 ч после операции n=18	6 сут. после операции n=9
CA	10,5141±0,60854	16,197±2,9456**	47,427±2,3833**#
Tau	70,1611±9,94652	219,02±16,194*†	562,98±66,030***†‡
urea	314,578±19,6539	478,64±71,338**	1407,71±160,771***
Asp	38,040±10,61845	46,5900±15,0114	278,033±30,0746***
Thr	118,722±8,11273	159,190±23,7148	471,962±35,7416***
Ser	134,791±8,08427	201,868±42,3935	773,015±52,8234***
Asn	46,6847±6,96524	47,2688±4,1378	
Glu	52,8171±7,18853	223,186±107,996	1616,93±153,200***
Gln	346,593±51,7431	605,443±48,328*	330,50±58,015†‡
Pro	206,530±40,2319	267,001±26,5251	442,884±67,8405**
Gly	271,670±22,4438	351,800±65,8921	1074,842±98,828***
Ala	372,102±21,0964	545,573±120,524	2239,70±198,075***
αAba	21,8649±1,84750	42,298±8,7992**	132,099±20,7990***
Val	204,884±9,76374	300,01±46,624**	987,881±98,7569***
Cys	104,369±14,2119	175,586±71,2981	595,20±224,92***†‡
Met	26,0133±1,30938	26,0745±2,8614†	72,100±10,891***†‡
Ctn	2,9806±0,45964	4,1798±0,3981	3,253±0,7369†‡
Ile	65,4164±3,31702	98,205±14,037**	267,276±30,8888***
Leu	122,1721±6,9562	185,23±26,321**	577,362±54,8007***
Tyr	71,1816±3,06352	82,4829±4,7121*	146,574±11,4402***
Phe	60,3004±2,49107	81,373±10,731**	278,644±28,383***
?Ala	1,5865±0,50383	1,8378±0,2270	46,478±0***†‡
EA	49,5682±3,12452	63,131±12,5446†	307,686±13,177***†‡
NH ₃	235,099±37,6364	897,19±369,20**	5074,72±334,240***
Orn	92,6541±6,63165	120,863±7,445*	377,285±60,889***
Lys	192,133±10,3023	221,091±29,0595	726,522±56,1152***
His	64,4635±3,85345	90,7704±23,1501	492,65±57,2087***†‡

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.

общее обогащение аминокислотного фонда, которое не может объясняться имеющейся катаболической реакцией, а, видимо, включает в себя активацию цикла мочевинообразования (в значительной части наблюдений – рисунок 1) и утилизации аммиака [16]. Положительные сдвиги в аминокислотном фонде в этом сроке могут быть связаны с проведением комплексной предоперационной подготовки.

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, этаноламина и гистидина. Повышение уровня таурина, несмотря на различный характер распределения (рисунок 2) и отсутствие достоверности по тесту 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. Аналогичная ситуация имеет место для уровней цистеиновой кислоты, мочевины, тронина, серина, глутамата, глицина, аланина, ?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, превращений серосодержащих аминокислот.

Сравнение групп через 2 ч и 6 сут. после операции показало, что через 6 сут. повышались уровни практически всех аминокислот, кроме метионина, цистатионина, фенилаланина и орнитина.

Вероятно, практически все сдвиги в фонде свободных аминокислот обусловлены выполненным оперативным вмешательством и становятся более выраженными в послеоперационном периоде. Уровень глутамина, напротив, через 6 сут. был ниже, чем через 2 ч после опера-

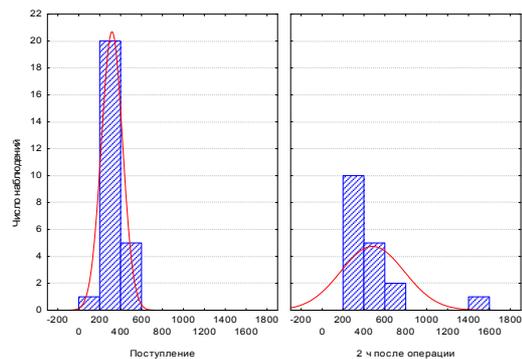


Рисунок 1 – Гистограмма распределения индивидуальных значений уровня мочевины при поступлении и через 2 ч после ЛХЭ у больных ОКХ (мкмоль/л)

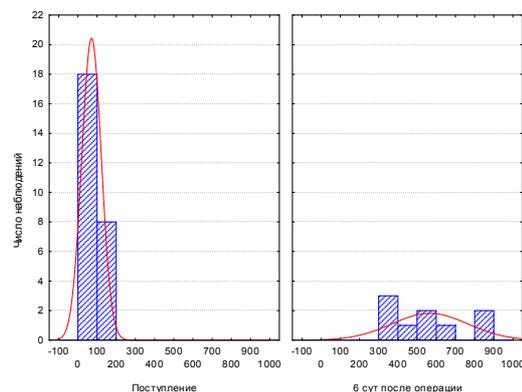


Рисунок 2 – Гистограмма распределения индивидуальных значений уровня таурина при поступлении и через 6 сут. после ЛХЭ у больных ОКХ (мкмоль/л)

ции, 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 сут. после операции, что является, вместе с гипераминоацидемией, доказательством выраженной катаболической реакции даже после ЛХЭ. При ТХЭ основные сдвиги в определяемых показателях через 2 ч после операции были сходны с таковыми после ЛХЭ (таблица 3). В то же время, концентрации ряда аминокислот повышались, но при различающихся дисперсиях (все показатели, средние значения которых повышались через 2 ч после ЛХЭ, изменялись аналогичным образом и после ТХЭ).

Таким образом, через 2 ч после холецистэктомии у больных ОКХ наблюдается обогащение аминокислотного фонда плазмы крови за счет главным образом гликогенных аминокислот и АРУЦ, а также активация цикла мочевинообразования и синтеза глутамина. Явная катаболическая реакция имела место в этом сроке только после ТХЭ.

Через 6 сут. после ТХЭ 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. Повышение уровня таурина, как и в случае ЛХЭ, 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, этаноламина, аммиака, этаноламина, ги-

Таблица 3 – Содержание свободных аминокислот и их производных у больных ОКХ в динамике лечения (ТХЭ), мкмоль/л

	Поступление n=59	2 ч после операции n=37	6 сут. после операции n=21
CA	10,5141±0,60854	19,140±2,8685**	36,648±1,8247***
Tau	70,1611±9,94652	219,67±26,26**†	376,764±46,562***†
urea	314,578±19,6539	524,06±64,865**	1082,89±107,515***
Asp	38,040±10,61845	53,974±11,8349	201,015±19,0408**
Thr	118,722±8,11273	164,44±18,356**	330,662±35,3347***
Ser	134,791±8,08427	238,79±37,280**	589,449±53,5477***
Asn	46,6847±6,96524	41,647±4,1024	
Glu	52,8171±7,18853	339,37±103,63**	1217,17±134,666***
Gln	346,593±51,7431	596,436±54,257*	254,506±46,2028†**
Pro	206,530±40,2319	229,624±24,8724	279,856±48,7120†
Gly	271,670±22,4438	377,73±45,160**	845,381±98,6903***
Ala	372,102±21,0964	709,79±123,70**	1861,71±187,204***
αAba	21,8649±1,84750	38,630±5,3701**	85,220±14,8501***
Val	204,884±9,76374	321,25±33,186**	682,442±70,4235***
Cys	104,369±14,2119	223,565±86,9801	481,03±132,954***†
Met	26,0133±1,30938	28,629±2,2525	54,097±9,0194***
Ctn	2,9806±0,45964	4,126±0,4489	2,486±0,5973†
Ile	65,4164±3,31702	98,170±9,1529**	184,705±25,179***
Leu	122,1721±6,9562	196,13±22,069**	398,881±36,4626***
Tyr	71,1816±3,06352	77,219±5,1874	129,179±8,9489***
Phe	60,3004±2,49107	85,050±9,1757**	219,928±19,8582***
?Ala	1,5865±0,50383	2,073±0,3936	
EA	49,5682±3,12452	128,50±28,472**	294,67±21,529***
NH ₃	235,099±37,6364	1394,4±387,6**†	4112,14±339,52***
Orn	92,6541±6,63165	148,79±16,662**	254,668±22,8296***
Lys	192,133±10,3023	248,486±28,4572	515,556±52,2830***
His	64,4635±3,85345	123,68±24,586**	322,486±33,6833***

Примечание – Обозначения достоверности изменения показателей: см. подпись под таблицей 2

стидина и орнитина. Таким образом, через 6 сут. после ТХЭ имели место существенное обогащение аминокислотного фонда, активация мочевинообразования, но не синтеза глутамин, и превращений серосодержащих аминокислот. В то же время не было зарегистрировано повышения уровня пролина, что на фоне повышенных уровней большинства других аминокислот, а также аммиака, может объясняться повышенным использованием его в синтезе коллагена при регенерации тканей. Сравнительно меньшая выраженность гипераминоацидемии, по сравнению с ЛХЭ, вполне согласуется с этим предположением, так как оно предполагает более активное использование аминокислот в синтетических процессах.

Сравнение групп наблюдений через 2 ч и 6 сут. после операции показало, что через 6 сут. уровень таурина был достоверно выше, повышались также уровни практически всех аминокислот, кроме пролина, метионина, цистина, αАВА, изолейцина и этаноламина. Это, как и при ЛХЭ, 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 глутамин через 6 сут, как и после ЛХЭ, 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 глутамин. Уровень аммиака через 6 сут. после операции также был весьма высоким, что подтверждает наличие выраженной катаболической реакции. Гиперазотемия, имеющаяся при этом состоянии, не полностью компенсируется возросшей активностью цикла мочевинообразования. Так, обе группы больных как непосредственно после операции, так и через 6 сут, имели сходные различия в показателях, характеризующих аминокислотный баланс, с моментом поступления. Очевидно, что после ТХЭ возросшая скорость синтеза белков привела к более выраженному аминокислотному дисбалансу: содержание пролина у них было таким же, как при поступлении, несмотря на общее обогащение ами-

нокислотного фонда, в то время как после ЛХЭ уровень пролина через 6 сут. повышался так же, как и большинства других аминокислот.

Заключение

После как ЛХЭ, так и ТХЭ в плазме крови больных ОКХ сохраняется аминокислотный дисбаланс, который через 6 сут. после операции становится более выраженным. Катаболическая направленность изменений в аминокислотном фонде через 6 сут. после операции превалирует после ЛХЭ, а недостаточность аминокислот как пластического материала, вероятно, более существенна после ТХЭ.

Литература

- 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.
- Шотт, А.В. Патогенез калькулезного холецистита // А.В. Шотт, С.И. Леонович, А.И. Протасевич // Здоровоохранение. – 2003. – № 1. – С. 45-48.
- 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.
- 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.
- Лызииков, А.Н. Изменение аминокислотного спектра крови у больных острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости / А.Н. Лызииков, М.Г. Сачек, Г.Д. Гоголев // Актуальн. вопр. гастроэнтерол. – 1987. – №5. – С. 119-122.
- Бенсон, Дж.В. Хроматографический анализ аминокислот и пептидов на сферических смолах и его применение в биологии и медицине / Дж.В. Бенсон, Дж.А. Патерсон // Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков / Под ред. Ю.А. Овчинникова. – М., 1974. – С. 9-84.
- 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.
- Гришин, И.Н. Холецистэктомия. 1989. – 198с.
- 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.
- Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy / M.S. Jakeways, [et al.] // Br. J. Surg. 1994. – V. 8, N. 1. – 127-131.
- Karanyiannakis A.J., Makri G.G., Mantzioka A., Karousos D., Klaratzas G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy : a randomized trial . Br J Surg 1997; 84: 4: 467-471.
- 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.
- Маслакова, Н.Д. Направленная коррекция аминокислотного дисбаланса на этапах хирургического лечения внепеченочного холестаза / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Минск, 1994. – 16с.
- Климович, И.И. Лечение облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей с применением аминокислотных препаратов. Инструкция по применению. / И.И. Климович, Е.М. Дорошенко, Л.И. Нефёдов, И.Н. Гришин. // Гродно, Минск – 2002 г. – 24 с.
- 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.
- Аминокислотный дисбаланс и его коррекция при лапароскопической холецистэктомии / Н.И. Батвинков, В.П. Страпко, Н.Д. Маслакова, Л.И. Нефёдов, В.Ю. Смирнов, Е.М. Дорошенко // Материалы XXI пленума правления общества белорусских хирургов, Брест, 15-16 мая 1997 г. / МЗ РБ, Общество белорусских хирургов; редкол.: С.А. Алексеев [и др.]. – Минск, 1997. – С. 15.

Поступила 15.10.09