

ИЗУЧЕНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ЖЕЛЧИ ПУТЕМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНТЕГРАЛЬНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ЛИТОГЕННОСТИ

Быков М.И.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Россия (350063, Краснодар, ул. Седина, 4), e-mail: bikov_mi@mail.ru

В работе отражены результаты исследования, характеризующие изменения литогенности желчи при обструкции желчевыводящих путей различного генеза, в том числе осложненной острым холангитом, основанные на оценке показателей липидного обмена и состояния прооксидантно-антиоксидантной активности на местном уровне. Установлено, что интенсивность свободнорадикального окисления у этих больных была повышена в диапазоне от 20,7 % до 89,6 %. Общая антиокислительная активность желчи была достоверно более снижена на 72,1 % и 78,7 % в группах больных с холангитом. Изменения липидного спектра на местном уровне носили относительно не выраженный характер и проявлялись в целом уменьшением содержания общих липидов с увеличением доли холестерина (в 1,1–2,8 раза). Все это сопровождалось нарастанием биохимической нестабильности желчи и увеличением разработанного интегрального показателя литогенности желчи, который подтвердил целесообразность использования такого подхода при оценке риска литогенеза и выбора тактики рационального лечения пациентов с обструкцией желчевыводящих путей.

Ключевые слова: индекс литогенности желчи, холедохолитиаз, хемилуминесценция, липиды, холестерин.

STUDY OF EXPRESSION METABOLIC DISORDER IN BILE BY DETERMINING THE INTEGRAL INDEX LITHOGENICITY

Bykov M. I.

Kuban state medical university, Krasnodar, Russia (350063, Krasnodar, M. Sedina street, 4), e-mail: bikov_mi@mail.ru

The paper presents the results of studies describing changes lithogenicity bile obstruction of bile ducts of various origins, including the complications of acute cholangitis, based on an assessment of lipid metabolism and the state of prooxidant-antioxidant activity at the local level. The intensity of free radical oxidation in these patients has been increased in the range of 20.7 % to 89.6 %. The total antioxidant activity of bile was significantly more reduced by 72.1 % and 78.7 % in patients with cholangitis. Changes in lipid profile at the local level were relatively pronounced and is manifested in a decrease in the content of total lipids to increase in cholesterol levels (in 1,1–2,8 times). All this is accompanied by an increase of bile biochemical instability and an increase in the integral index developed lithogenicity bile, which confirmed the feasibility of using this approach in risk assessment and choice of tactics lithogenesis rational treatment of patients with biliary tract obstruction.

Keywords: Index lithogenicity bile, choledocholithiasis, chemiluminescence, lipids, cholesterol.

Проблема механической желтухи остается одной из самых актуальных в современной хирургической гастроэнтерологии [5], известно, что в Российской Федерации в последнее десятилетие нарастают темпы роста встречаемости у населения патологии желчевыводящих путей. Механический фактор закупорки желчных протоков чаще всего имеет место при осложненной желчнокаменной болезни и опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ). В связи с чем число больных, поступающих в хирургические стационары с заболеваниями органов БПДЗ, осложненные обструкцией желчевыводящих путей и механической желтухой, не снижается на протяжении многих лет [10]. Современные принципы лечения пациентов с механической желтухой предполагают применение одного из варианта малоинвазивной декомпрессии желчных протоков, в том числе включая

применение эндобилиарных стентов [6]. При длительном функционировании стента происходит его постепенная обтурация, что приводит к рецидиву механической желтухи, развитию холангита и вынуждает вновь госпитализировать больных для замены билиарного эндопротеза [7]. Следует указать, что средний срок функционирования билиарного стента уменьшается при повторном протезировании [12]. Подобная ситуация характерна для внутренних билиарных стентов независимо от способа их установки, что обуславливает необходимость разработки новых способов лабораторного анализа с целью оптимизации выбора метода дренирования желчевыводящих протоков, а также выбора определенной модели эндопротеза у пациентов, которым показана длительная паллиативная декомпрессия.

Выпадение в осадок веществ желчи связано с дестабилизацией физико-химического состояния желчи. При этом в наиболее массовой разновидности желчных камней содержание холестерина (ХС) превышает 50 %. На долю таких желчных камней приходится до 90 % от их общего количества, в связи с чем изучение именно показателей липидного обмена является ведущим при оценке риска возникновения холелитиаза. Поэтому физико-химические характеристики желчи целесообразно учитывать при диагностике ранних стадий холелитиаза. Особенно актуально определение прооксидантно-антиоксидантного баланса желчи, позволяющего оценивать как риск развития самоокисления желчи при снижении ее антиокислительной активности, так и вероятность перекисной модификации липидных компонентов, например при усиленной генерации свободных радикалов в условиях развивающегося свободнорадикального патологического процесса (воспаление, опухоль, диспепсия и другие [14, 15]).

Материалы и методы

Исследование было выполнено на базе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар). Все больные находились на лечении в хирургических отделениях стационара. Объектом исследования была желчь, полученная при обследовании пациентов с обструкцией желчевыводящих протоков. Биохимический анализ желчи и крови проводили в строгом соответствии с требованиями, регламентируемыми существующей нормативной базой медико-биологических исследований с участием человека, представленной в ФЗ «Об охране здоровья граждан» от 27.02.2003 года. Все обследованные и пролеченные пациенты заполняли «Добровольное информированное согласие», где конкретно, четко и понятно излагалась суть проводимого исследования, разъяснялись его цели, обращалось внимание на пользу данного исследования и его возможные риски. Забор желчи осуществляли при выполнении эндоскопических вмешательств с использованием эндоскопических стерильных катетеров.

Группу 1 (группа сравнения) составили 38 пациентов, без данных за холедохолитиаз и злокачественные новообразования органов БПДЗ, соизмеримых по полу и возрасту с другими обследованными больными. Группу 2 (n=242) составили больные с холедохолитиазом без клинических и лабораторных проявлений холангита; группу 3 (n=137) составили больные с холедохолитиазом, осложненным острым холангитом; группу 4 (n=39) составили больные со злокачественными новообразованиями органов БПДЗ без проявлений холангита; группу 5 (n=24) составили больные со злокачественными новообразованиями органов БПДЗ, осложненными острым холангитом. Критериями исключения из исследования являлись крайне тяжёлое общее состояние пациента, которое не позволяло проводить эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта без угрозы угнетения витальных функций, а также заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненные непроходимостью, обуславливающие невозможность проведения эндоскопического вмешательства.

При оценке интенсивности свободнорадикального окисления в плазме крови и желчи использовали метод люминол-зависимой H₂O₂-индуцированной хемилюминесценции [2], максимум вспышки хемилюминесценции (МВХЛ) и площадь хемилюминесценции (ПХЛ) измеряли на хемилюминотестере ЛТ-01 по методике [11] и выражали в условных единицах (усл. ед.) и единицах площади (ед. пл.) соответственно. Определение антиокислительной активности желчи и плазмы крови проводили амперометрическим методом на анализаторе антиоксидантной активности «Яуза-01-ААА» (ОАО НПО «Химавтоматика», г. Москва, РФ) по способу [3], по которому сначала при определенном потенциале (1,3 В) измеряли электрический ток, возникающий при окислении на поверхности рабочего электрода стандарта (аскорбиновой кислоты в концентрации от 0,1 до 8,0 мг/л), на основании полученных данных выполняли построение калибровочного графика. Определение содержания ХС желчи проводили с помощью набора реактивов «Холестерин-22-Витал» (Витал Диагностика СПб). Изучение общих липидов (ОЛ) желчи проводили с помощью набора реактивов «Общие липиды» (PLIVA-Lachema Diagnostika s.r.o.).

Для определения литогенности желчи был разработан интегральный показатель (ИПЛ), включающий определение в желчи у обследуемого (i) показателей липидного обмена (ХС, ОЛ) и состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса (АОА, МВХЛ и ПХЛ), который далее вычисляют формуле:

$$\text{ИПЛ} = \frac{(\text{ХС}_i / \text{ХС}_k) \cdot (\text{ПХЛ}_i / \text{ПХЛ}_{L_i} \cdot \text{МВХЛ}_i / \text{МВХЛ}_{L_i})}{(\text{ПХЛ}_k / \text{ПХЛ}_{L_k} \cdot \text{МВХЛ}_k / \text{МВХЛ}_{L_k})} \cdot \frac{(\text{ОЛ}_i / \text{ОЛ}_k) \cdot (\text{К}_i \cdot \text{АОА}_i / \text{АОА}_{\text{vitCi}})}{(\text{К}_k \cdot \text{АОА}_k / \text{АОА}_{\text{vitCk}})}$$

где К_i и К_k – коэффициент разведения – кратность разведения пробы желчи обследуемого и пробы желчи контрольной группы (k) соответственно, АОА_{vitC} – показатель

АОА стандартного аскорбинового эквивалента, МВХЛ_L и ПХЛ_L – максимума вспышки и площадь хемилюминесценции стандартного раствора люминола.

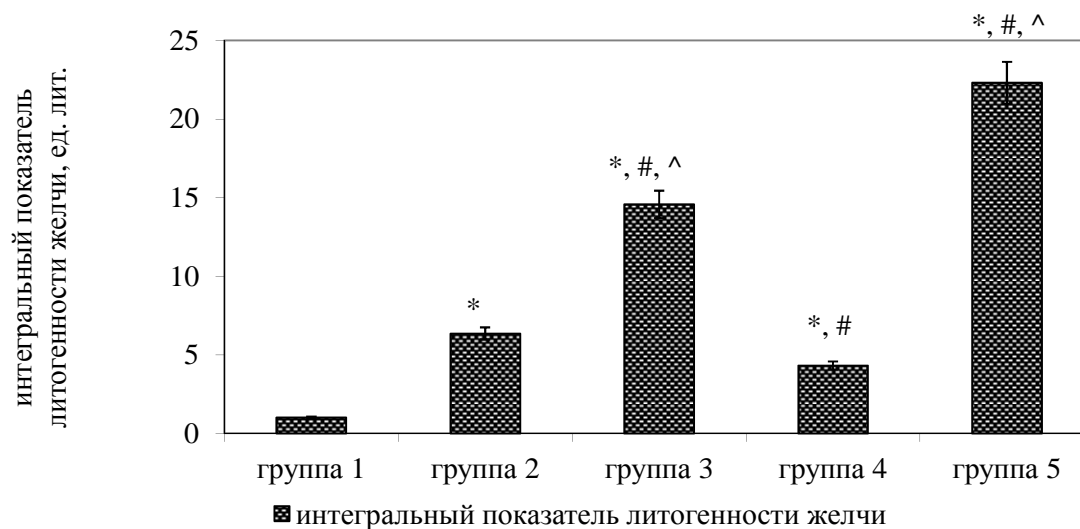
Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в соответствии с методами, принятыми в вариационной статистике, с использованием программного обеспечения, находящегося в свободном доступе – системы статистического анализа R (R Development Core Team, 2008, достоверным считали различие при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что при дистальной обструкции желчевыводящих путей на местном уровне возрастает интенсивность образования свободных радикалов, особенно значительное увеличение МВХЛ на 89,6 %, ПХЛ на 53,5 % ($p < 0,05$) наблюдалось в группе 3, тогда как в группе 2 повышение этих показателей было менее существенным: МВХЛ на 69,3 %, ПХЛ на 45,8 % ($p < 0,05$). При этом в группе 5 возрастание МВХЛ (на 54,2 %) и ПХЛ (на 68,4 %) также было более значительным, чем в группе 4 (МВХЛ достоверно не изменился, а ПХЛ увеличился на 20,7 %), что является показателем выраженности воспалительного процесса в желчных путях и указывает на увеличение риска возникновения гнойно-септических и рубцовых осложнений на фоне усиленной окислительной модификации биомолекул. При холедохолитиазе, осложненном холангитом, понижение антиокислительной активности желчи по сравнению с группой 1 было самым существенным (на 78,7 %, $p < 0,05$), также выраженное снижение отмечено в группах 4 (на 59,0 %, $p < 0,05$) и 5 (на 72,1 %, $p < 0,05$), тогда как в группе 2 не было выявлено достоверных нарушений суммарной антиокислительной активности желчи, благодаря адаптивным изменениям активности ферментов антирадикальной защиты. Все это указывает на более глубокий дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы, усугубляющий состояние пациентов с холедохолитиазом, при развитии у них острого холангита.

Изменения липидного спектра на местном уровне носили относительно не выраженный характер и проявлялись в целом уменьшением содержания общих липидов с увеличением доли холестерина (в 2,8 раза в группе 2, в 1,1 раза в группе 3, в 1,8 раза в группе 4, в 2,4 раза в группе 5, $p < 0,05$), что сопровождалось нарастанием биохимической нестабильности желчи и увеличением интегрального показателя литогенности желчи, прежде всего в группах 3 и 5 (рис. 1). Известно, что усиление окисления компонентов желчи является интегративным и одним из наиболее ранних местных факторов формирования желчных камней. При самоокислении желчи накапливаются продукты перекисной модификации липидов, что сопровождается агрегацией и агломерацией везикул желчи с последующей кристаллизацией или осаждением макромолекулярных компонентов желчи.

Поэтому химический состав камня определяется, прежде всего, взаимодействием компонентов желчи с продуктами перекисного окисления липидов. Разработанный интегральный показатель для оценки литогенности желчи отражает общие тенденции современной лабораторной диагностики [8, 9] и позволяет повысить чувствительность определения риска литогенеза при дистальной обструкции желчевыводящих протоков.



*Рис. 1. Изменение интегрального показателя литогенности желчи у пациентов с механической желтухой различного генеза. Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 2; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 4; ед. лит. – единицы литогенности*

Таким образом, показано, что при развитии острого холангита наблюдаются выраженные нарушения в работе системы неспецифической защиты на местном уровне, что требует применения корригирующих мероприятий с антибактериальным, противовирусным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, способных усилить микрогемодинамику, содействуя коррекции нарушений перекисного окисления биомолекул и повышению активности системы антиоксидантной защиты, дезинтоксикации, поддержанию энергетического гомеостаза желчевыводящих путей. Также перспективным представляется создание нутриционных технологий для коррекции прооксидантно-антиоксидантного баланса организма за счет увеличения в пищевом рационе алиментарных антиоксидантных факторов липофильной и гидрофильной природы [1, 4, 13]. Кроме того, местное воздействие на патологический очаг будет способствовать сокращению продолжительности течения воспалительного процесса благодаря усилению тканевого дыхания, увеличению интенсивности обменных процессов, нормализации проницаемости

сосудисто-тканевых барьеров, стимуляции фагоцитоза, повышению защитно-приспособительных реакций организма.

Выводы

В целом полученные результаты указывают на то, что в желчевыводящих путях имеются автономные механизмы, регулирующие состояние прооксидантно-антиоксидантной системы, что важно учитывать в клинической практике, так как неадекватное функционирование отдельных компонентов антирадикальной защиты может приводить к прогрессированию патологического процесса и увеличению частоты неблагоприятных исходов в послеоперационном периоде при указанных заболеваниях. Исследования компонентов прооксидантно-антиоксидантной системы желчи позволили решать вопросы, как диагностики, так и выбора тактики рационального лечения пациентов с обструкцией желчевыводящих путей. Последнее особенно актуально, учитывая все более широкое внедрение в лечебные схемы средств местного и системного действия, обладающих антиоксидантной направленностью. Использование разработанного интегрального показателя литогенности желчи позволяет осуществлять выбор тактики рационального лечения пациентов с обструкцией желчевыводящих путей, в том числе с обоснованием подбора билиарного эндопротеза при необходимости длительной паллиативной декомпрессии.

Список литературы

1. Басов А.А., Быков И.М. Сравнительная характеристика антиоксидантного потенциала и энергетической ценности некоторых пищевых продуктов // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82, № 3. – С. 77-80.
2. Басов А.А., Павлюченко И.И., Плаксин А.М., Федосов С.Р. Использование аналогового цифрового преобразователя в составе системы сбора и обработки информации с хемилюминистером LT-01 // Вестник новых медицинских технологий. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 67-68.
3. Басов А.А., Федосов С.Р., Канус И.С., Еремина Т.В., Пшидаток Д.В., Малышко В.В. Современные способы стандартизации антиоксидантных лекарственных средств и биологически активных добавок // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 4. – С. 149.
4. Быков И.М., Павлюченко И.И., Луговая И.А., Басов А.А., Федосов С.Р. Сравнительная антиоксидантная емкость некоторых отечественных и импортных чайных напитков // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 10. – С. 40.

5. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. Распространенность желчнокаменной болезни в разных регионах // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85, № 9. – С. 27-29.
6. Гусев А.В., Балагуров Б.А., Боровков И.Н., Коньков О.И., Мартинш Ч.Т., Покровский Е.Ж., Раскин А.В., Станкевич А.М. Дренирование и эндопротезирование желчных протоков при механической желтухе // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 4. – С. 97-98.
7. Дюжева Т.Г., Савицкая Е.Е., Котовский А.Е., Батин М.А. Биодegradуемые материалы и методы тканевой инженерии в хирургии желчных протоков // Анналы хир. гепатол. – 2012. – № 1. – С. 94-99.
8. Павлюченко И.И., Дынько Ю.В., Басов А.А., Федосов С.Р. Интегральные показатели эндогенной интоксикации и окислительного стресса у больных с почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № S1. – С. 28-32.
9. Павлюченко И.И., Дынько Ю.В., Патемин С.Н., Басов А.А., Павлюченко Е.В. Способ диагностики эндогенной интоксикации при абдоминальной патологии // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 5-6. – С. 164-165.
10. Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Бардаков В.Г., Ветшев П.С. Возможности современных методов диагностики и обоснование лечебной тактики при механической желтухе // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – № 2. – С. 24-32.
11. Федосов С.Р., Павлюченко И.И., Басов А.А. Способ повышения информативности прибора «Хемиллюминотестер LT-1» // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 4. – С. 27.
12. Шевченко, Ю.Л., Ветшев, П.С., Стойко, Ю.М. Приоритетные направления в лечении больных с механической желтухой // Анналы хир. гепатол. – 2011. – № 3. – С. 9-15.
13. Basov A.A., Baryshev M.G., Dzhimak S.S., Bykov I.M., Sepiashvili R.I., Pavlyuchenko I.I. The effect of consumption of water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation in vivo // Fiziologichnyi zhurnal. – 2013. – V. 59, № 6. – P. 50-57.
14. Bykov M.I., Basov A.A. Change of parameters in prooxidant-antioxidant-bile system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts // Medical news of north caucasus. – 2015. – V. 10, Iss. 2. – P. 131-135.
15. Cruz A., Padillo F.J., Tunez I. Melatonin protects against renal oxidative stress after obstructive jaundice in rats // Eur. J. Pharmacol. – 2001. – V. 425 (2). – P. 135-139.

Рецензенты:

Есауленко Е.Е., д.б.н., профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар;

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор, заведующая ЦНИЛ, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар.