

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

ВЛИЯНИЕ ТРАДИЦИОННОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ НА УРОВНИ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

И.И. Климович³, д.м.н., доцент; В.П. Страпко¹, к.м.н.;
Е.М. Дорошенко², к.м.н., доцент; В.Ю. Смирнов², к.м.н.

¹ – УЗ ГК «Больница скорой медицинской помощи г. Гродно»

² – ЦНИЛ

³ – Кафедра хирургии № 2 с курсом урологии

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 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.

The pool of free amino acids was investigated in blood plasma of 37 patients with acute and chronic cholecystitis after cholecystectomy. After 6 days post-operative period the deficiency of amino acids as plastic substrates was prevalent after traditional cholecystectomy. 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 [1, 2, 8, 9]. В патогенезе как самой ЖКБ, так и ее осложнений установлена роль дисбаланса уровней аминокислот и их производных [5, 11, 14, 16]. 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 [3, 4, 11-13]. 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 соб-

ственно оперативным вмешательством и анестезией. Предполагается использовать эти данные для обоснования рациональной направленности метаболической коррекции аминокислотами, которая могла бы улучшить результаты лечения данной категории больных.

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 чел. с 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 определения 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-цит-

ратных буферных растворов с детектированием после постколочной реакции аминокислот и родственных соединений с нингидрином [6, 7]. Определения выполняли на автоматическом аминокислотном анализаторе Т339М (Чехия); прием и обработку данных – с помощью программно-аппаратного комплекса «МультиХром-1» (АО МультиХром, Россия). Математическая обработка данных – с помощью пакета Statistica 6.0. 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). Еще ряд показателей (СА, таурин, мочевины, треонин, серин, глутамат, глицин, аланин, αАВА, валин, изолейцин, лейцин, 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 сут. 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 цистатинина, 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).

Таблица. 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 ± 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**
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	2,488 ± 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***
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 ± 24,5862**	322,486 ± 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:

αАВА – L-α-аминомасляная кислота, Ala – L-аланин, Asp – L-аспарагиновая кислота, CA – L-цистеиновая кислота, Ctn – L-цистатинин, 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 – мочевины, Val – L(+)-валин.

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 сут. 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 серосодержащих 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 сут. после тра-

диционной 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 сут. после операции показало, что через 6 сут. 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 сут., 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 [3] («Инфезол», «Полиамин» в послеоперационном периоде после традиционной холецистэктомии у больных острым калькулезным холециститом.

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 сут. после операции превалирует недостаточность аминокислот как пластического материала.

Литература

1. Bernardini, P. Amino acid imbalance and hepatic encephalopathy / P. Bernardini, E. Fisher // *Ann. Rev. Nutr.* – 1982. – V.2. – P. 4–9.
2. Zenezoli, M.L. Pathophysiology of hepatic encephalopathy / M.L. Zenezoli // *Therapy of Liver Disorders* / Ed. J. Rodes, V. Arroyo – Doyma, 1992. – P. 270–276.
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. Лычиков 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. Цилиндз // *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. Increased hepatic amino nitrogen conversion after elective cholecystectomy in man / H. Heindorff [et al.] // *Clin Sci (Lond).* 1988. – V. 74, N. 5. – 539–545.
12. 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.
13. Nylan, W.L. Abnormalities in Amino Acid Metabolism in Clinical Medicine / W.L. Nylan. – Connecticut: Nerevalk, 1984. – 250 p.
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.
16. 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 23.03.07