

УДК: 616.33-006.6-089

ГЕПАТОБИЛИАРНЫЙ ТРАНСПОРТ И ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

© Н.Г. Ломтев

Ключевые слова: рак желудка; гастрэктомия; гепатобилиарный транспорт; желчные кислоты.

С помощью гепатосцинтиграфии с ^{131}I -Бенгалроз и измерения желчных кислот в крови изучен гепатобилиарный транспорт желчи и циркуляция желчных кислот у 84 больных раком желудка до и в различные сроки после гастрэктомии. Выявлено, что рак желудка уменьшает экстракцию ксенобиотиков и желчных кислот из кровотока. Регургитация кишечного химуса после гастрэктомии, содержащего компоненты желчи, при рефлюкс-эзофагите усиливает холемию за счет резорбтивного портокавального шунта желчных кислот в системный кровоток через венозную систему пищевода, минуя энтерогепатический цикл.

Рак желудка – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний в СНГ и мире, для которого единственным радикальным методом лечения пока остается хирургический. Стандартными и наиболее распространенными радикальными оперативными вмешательствами являются различные варианты гастрэктомии, которые становятся причиной появления постгастрорезекционных расстройств, в т. ч. и со стороны печени [1–2]. Среди многообразия функций полигональных клеток паренхимы печени существенное значение имеет экскреция конъюгированных метаболитов, неметаболизируемых ксенобиотиков и функционально активных компонентов желчи, к которым принадлежат желчные кислоты. Желчные кислоты способствуют поддержанию мицеллярной структуры желчи, эмульгации и всасыванию жиров в кишечнике, регулируют интестинальный синтез холестерина, активируют панкреолипазу, усиливают перистальтику кишечника и печеночный кровоток. Увеличение содержания желчных кислот в крови связывают с повреждением гепатоцитов при хронических воспалительных и дегенеративных заболеваниях печени [3]. Клинический интерес к изучению вышеупомянутых функций печени в данной работе обусловлен, в частности, развитием стеаторреи и холецистолитиаза в ранние и отдаленные сроки после гастрэктомии.

Цель исследования состояла в оценке клинической значимости гепатобилиарного транспорта желчи и циркуляции желчных кислот до и после хирургического лечения рака желудка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были обследованы 113 человек (70 мужчин и 43 женщины), из которых 29 были практически здоровы и составили контрольную группу. Рак желудка был диагностирован у 84 пациентов. До операции обследованы 19 больных; в различные сроки после гастрэктомии, с наложением пищеводно-кишечного анастомоза, дополненного Брауновским соустьем, – 65 пациентов. Динамическая гаммасцинтиграфия печени с ^{131}I -Бенгалроз (^{131}I -БР) проводилась после предварительной

блокады щитовидной железы раствором люголя. ^{131}I -БР в дозе 12 МБк вводили больным внутривенно, под детектором гамма-камеры МБ-9100 с системой обработки данных МБ-9101/А «Segams» (Венгрия). Исследование проводили в течение 1,5 часов в режиме 1 кадр/мин. При анализе гепатограмм рассчитывали следующие показатели: $T_{\text{кл. крови}}$ – время полувыведения из кровеносного русла; T_{max} – время достижения максимума на кривой гепатограммы; $T_{\frac{1}{2}\text{ печени}}$ – время полувыведения на кривой гепатограммы; $T_{\text{киш}}$ – время появления препарата в кишечнике. Содержание производных холевой кислоты в периферической крови измеряли с помощью набора «СС-RIA» производства «Abbott» (США). Антисыворотка набора была в наибольшей степени аффинна к гликохолевой кислоте, но имела высокую перекрестную реактивность к таурохолевой и холевой кислотам – 40,9 и 19,7 %, соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В табл. 1 представлены данные динамической скintiграфии печени. До операции у больных раком желудка наблюдалось ухудшение показателей, характеризующих способность печеночных клеток элиминировать ^{131}I -БР из кровотока, которое проявлялось замедлением времени клиренса крови и полувыведения меченого ксенобиотика печенью ($p < 0,5$). Но вместе с тем не изменялась скорость пассажа желчи в кишечник.

В раннем послеоперационном периоде возросло время достижения максимума на кривой гепатограммы, происходило удлинение периода поступления препарата в кишечник. Существенной динамики клиренса препарата из крови и печени по сравнению с дооперационным периодом в отдаленные сроки не наблюдалось. Особенностью состояния гепатобилиарной системы после удаления желудка было устойчивое нарушение пассажа желчи в кишечник.

В табл. 2 представлена динамика изменений уровня желчных кислот. Их уровень был статистически значимым образом повышен у больных как до, так и после гастрэктомии, причем в большей степени в отдаленные сроки после операции. При анализе индивидуальных

Таблица 1

Показатели гепатограммы (мин.) при динамической скintiграфии печени с ^{131}I -БР у больных раком желудка до и после гастрэктомии ($M \pm m$)

| Группы | <i>n</i> | $T_{\text{кл. крови}}$ | T_{max} | $T_{1/2 \text{ печени}}$ | $T_{\text{киш.}}$ |
|--------------|----------|------------------------|------------------|--------------------------|---------------------|
| Контрольная | 15 | $2,9 \pm 1,0$ | $33,8 \pm 0,9$ | $109,9 \pm 09$ | $30,3 \pm 1,1$ |
| До операции | 33 | $53,1 \pm 5,1^{**}$ | $36,3 \pm 3,3$ | $141,0 \pm 6,1^{**}$ | $25,8 \pm 2,6$ |
| 15–30 дней | 16 | $60,6 \pm 5,2^{**}$ | $48,8 \pm 5,0^*$ | $146,0 \pm 10,5^{**}$ | $50,4 \pm 9,6^*$ |
| 2–12 месяцев | 14 | $51,0 \pm 10,8^{**}$ | $34,0 \pm 5,0$ | $167,4 \pm 12,8^{**}$ | $47,1 \pm 6,4^{**}$ |
| Свыше 1 года | 36 | $47,9 \pm 3,3^{**}$ | $32,7 \pm 3,0$ | $132,8 \pm 3,0^{**}$ | $49,6 \pm 4,8^{**}$ |

Примечание: p^* – сравнение с контролем: $p < 0,05^*$; $p < 0,01^{**}$; p_0 – сравнение с дооперационными данными.

Таблица 2

Желчные кислоты в крови до и после гастрэктомии ($M \pm m$)

| Группы | <i>n</i> | Желчные кислоты, мкг/л | <i>n</i> , $>0,5$ мкг/л ($M + 2\sigma$) |
|-----------------|----------|-------------------------|---|
| Контрольная | 15 | $0,166 \pm 0,027$ | – |
| До (II–III ст.) | 19 | $0,479 \pm 0,146^{***}$ | 7 |
| 14–30 суток | 13 | $0,441 \pm 0,12^{***}$ | 8 |
| 2–12 месяцев | 23 | $0,771 \pm 0,141^{***}$ | 11 |
| Свыше 1 года | 28 | $0,664 \pm 0,139^{***}$ | 13 |

Примечание: p^* – сравнение с контролем: $p < 0,001^{***}$.

результатов уровень желчных кислот в 24 случаях из 51 превышал дискриминантный, вычисленный как верхняя граница 95 % доверительного интервала ($M + 2\sigma$) для значений концентрации у здоровых лиц.

Анализ возможного влияния некоторых постгастрэктомических расстройств на уровень желчных кислот выявил следующую закономерность: оказалось, что при наличии рефлюкс-эзофагита, который верифицировался при эндоскопическом исследовании и морфологическом изучении биоптатов слизистой пищевода в отдаленные сроки после гастрэктомии, концентрация желчных кислот в крови значительно возрастала. При обследовании двух однородных групп больных в сроки свыше двух месяцев после операции, состоящих из 31 и 19 человек, в последней группе из 19 пациентов был выявлен рефлюкс-эзофагит. Уровень желчных кислот в группах составил $0,621 \pm 0,062$ и $0,869 \pm 0,082$ мкг/л, соответственно. То есть в первой группе повышение содержания желчных кислот было обусловлено нарушением их экстракции печенью, а во второй – еще и дополнительным внепеченочным фактором, который можно расценить как резорбтивный портокавальный шунт желчных кислот в системный кровоток через венозную систему пищевода.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ксенобиотик ^{131}I -БР не метаболизируется в печени. Повторяя путь билирубина, он отражает поглотительную функцию печени и гепатобилиарный транспорт желчи. Желчные кислоты – производные холестерина – синтезируются исключительно гепатоцитами. Они являются не только детергентами, но и сигнальными

соединениями, участвующими в организации многих метаболических и физиологических функций пищеварительного тракта и межклеточного обмена. В печени происходит образование первичных кислот – холевой и, в меньшей степени, хенодексихолевой кислот, которые после конъюгации с глицином и таурином в соотношении 1:3 секретируются в канальцевые пространства, становясь компонентами желчи. Под воздействием микробной флоры дистальных участков тонкой кишки образуются вторичные – дезоксихолевая и литохолевая – желчные кислоты. В отличие от литохолевой дезоксихолевая кислота с подавляющей частью конъюгированных желчных кислот абсорбируется в кишечнике и через воротную вену вновь возвращается в печень. Печень способна частично превращать дезоксихолевую кислоту в холевую, которая после конъюгации вновь выводится с желчью. Таким образом осуществляется энтерогепатическая циркуляция желчных кислот. Синтезированные в печени желчные кислоты проходят этот путь в среднем 15 раз, прежде чем выведутся кишечником. При этом всякий раз печень экстрагирует 95–99 % реабсорбированных в кишечнике желчных кислот из крови, поступающих в нее по воротной вене, поэтому в норме в периферическом кровотоке присутствует лишь незначительное количество желчных кислот [4].

Обнаруженное в исследованиях у больных раком желудка ослабление поглотительной функции печени и замедление поступления желчи в кишечник после гастрэктомии предполагает устойчивое негативное влияние этого фактора на внутрикишечное усвоение липидов. Если сопоставить результаты динамической скintiграфии печени с исследованиями содержания желчных кислот у больных, то нарушения поглотительной функции печеночных клеток становятся еще более очевидными. Об этом свидетельствует увеличение уровня желчных кислот в дооперационном периоде и, особенно, в отдаленные сроки после гастрэктомии. Нарушение функции печеночных клеток приводит к тому, что часть пула желчных кислот, находящихся в энтерогепатической циркуляции, регистрируется в системном кровотоке. Более того, при нарушении замыкательной функции пищевода-кишечного соустья и развития рефлюкс-эзофагита количество желчных кислот в периферической крови существенно возрастает за счет резорбции желчных кислот воспалительно-измененной слизистой пищевода вследствие регургитации в пищевод кишечного химуса. При этом заброс компонентов желчи и собственно желчных кислот усиливает ирритативные воспалительные изменения пи-

щевода [5]. Как следует из данных о нарушении циркуляции желчных кислот, высокий уровень как первичных, так и конъюгированных желчных кислот в системном кровотоке, обусловленный портокавальным шунтированием из-за енозофагеального рефлюкса, замыкает петлю обратной связи ингибирующей продукцию желчных кислот гепатоцитами. В этом случае уменьшается пул желчных кислот в энтерогепатической циркуляции и пузырной желчи. Это негативно сказывается на ее физико-химической стабильности. Подтверждением тому служат наши данные о том, что енозофагеальный рефлюкс после гастрэктомии в сочетании с замедлением пассажа желчи в кишечник встречался у 78 % больных послеоперационным холелитиазом, т. е. почти в четыре раза чаще, чем у больных при отсутствии конкрементов [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак желудка уменьшает экстракцию ксенобиотиков и желчных кислот из кровотока. Регургитация кишечного химуса после гастрэктомии, содержащего компоненты желчи, при недостаточности замыкательной функции пищеводно-кишечного соустья и рефлюкс-эзофагите усиливает холемию за счет резорбтивного портокавального шунта желчных кислот в системный кровоток через венозную систему пищевода, минуя энтерогепатический цикл.

Ломтев Николай Герасимович, Национальный центр онкологии, г. Бишкек, Кыргызская Республика, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник радиологического отдела, e-mail: lomtevng@mail.ru

Lomtev Nikolay Gerasimovich, National Center of Oncology, Bishkek, Kyrgyz Republic, Candidate of Medicine, Senior Research Worker of Radiology Department, e-mail: lomtevng@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20. № 3 (77). Прил. 1. С. 52-53.
2. Ott K., Lordick F., Blank S., Büchler M. Gastric cancer: surgery in 2011 // Langenbeck's Arch. Surg. 2011. V. 396. № 6. P. 743-758.
3. Jones M.J., Weinstock S., Koretz N.S. et al. Clinical value of serum bile acid levels in chronic hepatitis // Digest. Dis. 1981. V. 26. P. 978-983.
4. Dawson P., Karpen S. Intestinal Transport and Metabolism of Bile Acids // J. Lipid Res. 2014. Sep. 10. R054114. [Epub ahead of print]
5. Mäkitäinen M., Laatikainen T., Kalima T., Kivilaakso E. Bile acid composition and esophagitis after total gastrectomy // Am. J. Surg. 1982. V. 143. № 2. P. 196-198.
6. Ломтев Н.Г. Особенности возникновения и прогрессирования холелитиаза после тотальной гастрэктомии и резекции по поводу рака желудка // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2014. Т. 14. № 10. С. 137-140.

Поступила в редакцию 24 ноября 2014 г.

Lomtev N.G. HEPATOBILIARY TRANSPORT AND BILE ACIDS BEFORE AND AFTER GASTRIC SURGERY

With help of hepatoscintigraphy with ¹³¹I-Bengalroz and measurement of bile acids in blood were studied hepatobiliary transport of bile and circulation of the bile acids in 84 patients with stomach cancer before and after gastrectomy. It was shown that gastric cancer reduces the extraction of xenobiotic and bile acids from bloodstream. Regurgitation of intestinal chymus containing components of bile in reflux-esophagitis enhances cholemia due to portocaval shunt bile acids into the systemic circulation through the esophageal venous system bypassing the enterohepatic cycle.

Key words: stomach cancer; hepatobiliary transport, bile acids.