

УДК 616.3

Ф.Х.Мансурова, С.А.Авезов, Н.С.Тухтаева, Х.Ш.Мутихова**БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БИЛИАРНОГО СЛАДЖА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ДИФфуЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ С ХОЛЕСТАЗОМ***(Представлено академиком АН Республики Таджикистан Г.К.Мироджовым 08.09.2006 г.)*

Дифференциация желтух в современной клинике, располагающей значительными возможностями лабораторной и инструментальной диагностики поражений печени, в большинстве случаев, как известно, осуществляется без особых затруднений. Вместе с тем встречаются определенные формы внутripеченочного холестаза, напоминающие своими клинико-лабораторными проявлениями механическую желтуху, но без каких-либо изменений во внепеченочных желчных ходах [1].

Поскольку гепатоциты и желчные каналцы представляют собой неразрывную систему, по существу любой патологический процесс в пределах печени, в том числе поражающий печеночную клетку, может сопровождаться холестазом. «Гепатоцеллюлярный» холестаз развивается при гепатитах различной этиологии, чаще при острых, а также при хронических, что позволяет различать холестатические варианты вирусного, алкогольного, лекарственного и другого происхождения. Гепатоцеллюлярный холестаз развивается при циррозе печени вследствие перестройки архитектоники желчных путей, а также при невоспалительных поражениях печени.

Из заболеваний, первично поражающих желчные каналцы, выделяется группа болезней, протекающих с прогрессирующей деструкцией междольковых желчных протоков: первичный билиарный цирроз (ПБЦ) [2]; первичный склерозирующий холангит; саркоидоз; холангит, вызванный бактериями, вирусами, простейшими и т.д.

Целью настоящего исследования явилось изучение биохимических критериев билиарного сладжа в сыворотке крови больных диффузным хроническим поражением печени с холестазом.

Материалом исследования явились результаты обследования 186 больных, разделенных на 8 групп: больные ХГ НВV вирусной этиологии с холестазом (35 чел.); больные ХГ НCV вирусным гепатитом с холестазом (30 чел.); больные алкогольным гепатитом (22 чел.); больные НВV вирусным циррозом печени с холестазом (28 чел.); первичным билиарным циррозом (9 чел.); гипербилирубинемией типа Жильбера (29 чел.); склерозирующим холангитом (5 чел.) и хирургической стадией ЖКБ с обструктивным синдромом (28 чел.). В качестве контроля изучена сыворотка крови 30 практически здоровых лиц.

В качестве биохимических критериев изучалось содержание общего билирубина, общего холестерина (ХС), общих липидов, щелочной фосфатазы (ЩФ), 5-нуклеотидазы (5-НТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и лейцинаминопептидазы (ЛАП) [3]. Содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови определялась по способу В.Б. Гаврилова и соавт. [4] Как видно из данных, представленных в табл. 1, более выраженные изменения показателей сыворотки крови больных гепатоцеллюлярным холестазом были отмечены у пациентов с хроническим гепатитом HBV вирусной этиологии с холестазом и HBV-вирусным циррозом печени и несколько менее выражены в сыворотке пациентов с HCV-вирусным и алкогольным гепатитом, что коррелирует с уровнем активности ГГТП, являющейся маркером поражения желчных каналикул. Как известно, кроме ГГТП, маркерами холестаза являются другие мембраносвязанные ферменты – ЩФ, ЛАП и 5-НТ. В основе гиперферментемии лежит усиление синтеза мембраносвязанных ферментов под влиянием желчных кислот.

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови больных различными видами холестаза и БС

Группы больных (n = 188 чел.)	Биохимические показатели (M±m)						
	Общий билирубин	Общий холестерин	Общие липиды	ЩФ	5-НТ	ГГТП	ЛАП
Б-ные ХГ HBV с холестазом (n = 35 чел)	86.72± 5.74***	2.9± 1.87	6.92± 1.16	585.5± 22.9***	289.0± 18.41***	1642.0± 28.11***	345.2± 45.28**
Б-ные ХГ HCV с холестазом (n = 30 чел)	42.11± 1.01***	3.2± 0.87	4.81± 0.66	299.5± 22.9***	175.0± 10.12***	1419.0± 25.41***	299.2± 64.80***
Б-ные алког. гепатитом (n = 22 чел)	37.15± 1.03**	3.13± 0.49	10.80± 2.77***	364.7± 16.8***	277.6± 19.52***	1440.0± 208.6**	238.8± 41.44**
Б-ные HBV циррозом с холестазом (n = 28 чел)	98.33± 5.95***	2.8± 0.53	7.93± 1.17**	450.9± 17.5***	315.4± 14.83***	1680.0± 76.04***	188.8± 30.17***
ПБЦ (n = 9 чел)	118.0± 6.88***	16.4± 2.76**	18.22 ± 2.05***	1279.0± 188.17***	880.9± 85.14***	2640.0± 452.7***	612.2± 45.73***
Гипербилирубинемия Жильбера (n = 29 чел)	33.45± 1.22***	3.5 ± 1.19	6.33± 0.89 ^x	215.5± 17.72	192.2± 18.46**	1615.0± 324.6***	97.7± 10.35
Склерозир. холангит (n=5 чел)	105.92± 17.18**	12.18± 1.74**	15.42± 1.22**	1140.0± 55.97	790.8± 85.51***	2350.0± 224.7***	579.9± 78.32**
ЖКБ11-3 с обструктивн. синдромом (n=28 чел)	79.89± 5.77***	4.80± 1.33	10.50± 1.84**	325.4± 17.75***	330.9± 49.33***	1880.0± 115.50**	218.4± 38.64**
Практически здоровые люди (n= 30 чел)	10.5± 3.4	3.0± 0.57	3.8± 0.44	110.5± 7.18	60.7± 9.41	650.0± 85.72	46.6± 67.75

Примечание: звездочками обозначена достоверность по отношению контролю: одна – P< 0.05, две – P<0.01, три – P< 0.001.

Высокие уровни билирубина и холестерина являются важными, но не постоянными признаками холестатического поражения. Оба показателя оказались высокими в сыворотке крови больных ПБЦ, склерозирующим холангитом и желчнокаменной болезнью с обструктивным синдромом.

Значительное повышение концентрации общего билирубина при низком значении холестерина отмечено в сыворотке крови больных хроническим гепатитом и циррозом печени с холестазом. В группе больных гепатоканаликулярным холестазом манифестировали показатели больных первичным билиарным циррозом и склерозирующим холангитом.

В группе больных механической обструктивной желтухой высокий уровень билирубина коррелировал с содержанием общих липидов, холестерина, ГГТП и ЛАП. Активности ЩФ и 5-НТ превысили контрольные значения в 5 раз. Концентрация ГГТП возросла в 3.5 раза и количество ЛАП – в 10 раз у больных ПБЦ и склерозирующим холангитом. Полученные данные коррелировали с уровнем накопления продуктов перекисного окисления липидов (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в крови 186 больных гепатоцеллюлярным холестазом имело место увеличение количества продуктов ПОЛ на фоне снижения активности каталазы. В случае хронического HBV вирусного гепатита накопление продуктов пероксидации достигло 6.88 ± 1.11 нмоль/мл при сравнении с 3.36 ± 0.11 нмоль/мл в сыворотке крови практически здоровых лиц, которое способствует тяжелому поражению паренхимы печени.

Активность каталазы в сыворотке крови больных оказалась сниженной и составила 83.92 ± 3.17 мкмоль/мл. В сыворотке крови больных ХГ HCV вирусной этиологии количество продуктов ПОЛ составило 5.97 ± 1.08 нмоль/мл и активность каталазы – 88.24 ± 3.45 мкмоль/мл. HBV-вирусный цирроз печени характеризуется значительным увеличением содержания МДА (7.52 ± 1.23 нмоль/мл) и резким снижением активности каталазы (72.78 ± 2.14 мкмоль/мл).

Еще более тяжелое поражение системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ/АОЗ) наблюдалось у больных ПБЦ и первичным склерозирующим холангитом: количество МДА в сыворотке крови больных составило 8.96 ± 0.83 нмоль/мл и 9.14 ± 0.95 нмоль/мл, при одновременном снижении активности каталазы до 65.33 ± 2.55 мкмоль/мл и 73.52 ± 1.71 мкмоль/мл соответственно. При гипербилирубинемии типа ра количество продуктов ПОЛ было повышено умеренно – 6.14 ± 0.88 нмоль/мл и активность каталазы составила 89.15 ± 3.12 мкмоль/мл. Количество МДА в сыворотке крови больных ЖКБ П-3 оказалось повышенным в 2 раза, активность каталазы была заметно снижена (83.47 ± 2.18 мкмоль/мл). Таким образом, полученные результаты процесса перекисного

ления у больных гепатоцеллюлярными холестазом свидетельствуют о глубоких деструктивных нарушениях паренхимы печени.

Таблица 2

Содержание МДА и активности каталазы в сыворотке крови
больных гепатоцеллюлярным холестазом

Группы больных (n = 188 чел.)	Биохимические показатели (M±m)	
	Малоновый диальдегид Нмоль/мл	Каталаза Мкмоль/мл
Б-ные ХГ НВУ с холестазом (n = 35 чел)	6.88 ±1.11*	83.92 ±3.17**
Б-ные ХГ НСВ с холестазом (n = 30 чел)	5.97 ±1.08*	88.24 ±3.45*
Б-ные алкогольным ХГ с холестазом (n = 22 чел)	5.76 ±0.76*	78.46 ±3.28**
Б-ные НВУ циррозом печени с холестазом (n = 28 чел)	7.52 ±1.23*	72.78 ±2.14**
Б-ные ПБЦ (n = 9 чел.)	8.96 ±0.83**	65.33 ±2.55**
Гипербилирубинемия Жильбера (n = 29 чел)	6.14 ±0.88**	89.15 ±3.12**
Первичный склерозир. холангит (n=5 чел.)	9.14 ±0.95**	73.52 ±1.71**
Б-ные ЖКБ П-3 с обструктивным синд. (n = 28 чел.)	6.79 ±1.25**	83.47 ±2.18**
Практически здоровые люди (n = 30 чел.)	3.36 ±0.11	131.0 ±4.81

Звездочкой обозначены различия, достоверные по сравнению с контролем: одна – P<0.01, две – P< 0.001.

Это происходит потому, что в результате свободнорадикального окисления липидов в клетках накапливаются различные продукты, оказывающие отрицательное действие на риклеточные компоненты клеток: инактивация и солубилизация мембранных ферментов, разрушение белково-липидных взаимодействий в мембранах, образование межмолекулярных сшивок; иными словами, происходят повреждения как на молекулярном, так и на клеточном уровнях. За периодом усиления скорости окислительных реакций липидов мембран ет период накопления в них холестерина и изменение жирно-кислотного состава

дов, что приводит к увеличению соотношения в мембранах холестерина/фосфолипиды. В этот период в клетке превалируют синтетические репаративные процессы и снижена экскреторная функция.

Независимо от причины холестаза, в ткани печени наблюдается определенное сочетание микроскопических изменений, сходное при внутри- и внепеченочном холестазе. Морфологическими признаками застоя желчи являются расширенные внутридольковые желчные каналы, содержащие коагуляты желчи, наличие желчного пигмента в цитоплазме печеночных и купферовых клеток, пролиферация желчных протоков (в связи с митогенным эффектом желчных кислот), баллонная дистрофия гепатоцитов, наличие лимфогистиоцитарной инфильтрации и некрозов печеночных клеток.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о заметных нарушениях в ферментных системах гепатоцитов у больных хроническим диффузным поражением печени с холестазом и объясняют степень формирования билиарного сладжа при различной патологии печени.

*Институт гастроэнтерологии
АН Республики Таджикистан*

Поступило 8.09.2006 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мансуров Х.Х., Шелепин А.С. - Актуальные вопросы патологии печени, выпуск V. – Душанбе, 1969.
2. Allocca M., Crosignani A., Gritti A., Ghilardi G. Et al. – Gut, 2006, Apr, 21
3. Колб В.Г., Камышников В.С. - Справочник по клинической биохимии. – Минск, 1982, с.366.
4. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. - Вопросы. мед. химии, 1987, №1, с.118-122.

Ф.Х.Мансурова, С.А.Авезов, Н.С.Тухтаева, Х.Ш.Мутихова

МАҲАҚҶОИ БИОКИМИЁВИИ ХОЛЕСТАЗ ДАР СИРУМИ ХУН ҲАНГОМИ БЕМОРИҶОИ МУЗМИНИ ДИФФУЗИИ ЦИГАР

Маълум гардид, ки нишондодҳои холестази дар сируми хун ҳангоми гепатити музмини В ва сиррози билиарии цигар бештар ва ҳангоми гепатити вирусии музмини С ва сиррози алкоғоли камтар мушоҳида мешавад.

Ба маҳаққоии биохимии холестази ва имконияти пайдоиши слачи билиари ҳангоми бемориҳои цигар афзоиши миқдори билирубин, холестерин, липидҳо, афзоиши фаъолнокии ЩФ, 5-НТ, ГГТП, лейцинаминопетидаза, инчунин ҷаъмшавии зиёди моддаҳои оксидшавии перекиси липидҳо мансуб мебошанд.

F.H.Mansurova, S.A.Avezov, N.S.Tuchtaeva, H.Sh.Mutichova

**ABOUT BIOCHEMICAL CRITERIA BILIARI SLADGE IN SERUM OF BLOOD
OF THE PATIENTS WITH CHRONIC DIFUSSE DEFEAT OF LIVER WITH
CHOLESTASIS**

With the purpose of study of biochemical criteria of biliary sladge in serum of blood of the patients with chronic difuse the defeat of a liver with cholestasis have been examined 188 patients. We found that the expressed changes of parameters of whey of blood of the patients were marked at the patients having chronic hepatits and cirrosis of HBV virus etiology with choleastasis, and are a little less expressed in serum of the patients with HCV virus and alcoholic hepatitis, that correlated with a high level of activity of GGTP, accumulation of MDA and decrease of katalasa. The highest parameters are marked in blood of the patients with primary biliary cirrosis and sclerosing cholangitis. Biochemical criteria of formation of biliary sladge among the patients having chronic diffuse defeats of liver are the parameters of general bilirubin, cholesterol, general lipids, SH F, 5-NT, GGTP, leucineaminopeptidaze and accumulation of products of peroxidation lipids on a background of low activity of antiradical protection.