

Э. Д. Сурдина, М. Я. Малахова, А. И. Каспина

КОНЦЕНТРАЦИЯ ОБЩИХ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В КРОВИ БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ РТА

Красный плоский лишай (КПЛ) — хроническое заболевание кожи и слизистых оболочек, в том числе слизистой оболочки рта (СОР). Характеризуется образованием папул: на коже красноватого, на слизистых оболочках голубовато-перламутрового цвета; при осложнениях процесса — на фоне нарастающего воспаления — на СОР могут появляться отек, гиперемия, эрозии, пузыри. Этиология и патогенез КПЛ до настоящего времени изучены недостаточно. Между тем большинство авторов отмечают, что КПЛ часто появляется у женщин в постменопаузальный период на фоне различных хронических заболеваний — гипертонической болезни, сахарного диабета, гипотиреоза, хронического гастрита, холецистита, острых и хронических гепатитов и др. [1–7].

В результате анализа историй болезни в сплошной выборке 420 пациентов с различными формами КПЛ на СОР за период с 2000 по 2012 гг. нами выявлено, что среди больных было 85% женщин в возрасте от 45 до 72 лет и 15% мужчин в возрасте от 25 до 55 лет. Сопутствующими заболеваниями у 45% пациентов являлись гипертоническая болезнь и сахарный диабет, у 40% — аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом. Однако мы обратили внимание на то, что объединяет всех больных КПЛ СОР: в 96,6% случаев у больных выявляли гиперхолестеринемию с повышением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и расстройства билиарного тракта в виде дискинезии желчного пузыря и желчных путей, желчнокаменной болезни или перенесенной холецистэктомии, стеатоза печени, в ряде случаев алкогольного или инфекционного гепатитов (В или С), хронического панкреатита. Данные патологические состояния, как правило, сопровождались у наших больных дисбиозом кишечника.

Понятие «расстройства билиарного тракта» было принято на основании решений II (1999) и III (2006) Римских консенсусов гастроэнтерологов [8]. Чаше расстройства билиарного тракта бывают вторичными — на фоне возникновения воспалительных или обменных процессов (холецистита, панкреатита, гепатита, стеатоза печени и т.д.). Авторы указывают, что данные состояния характеризуются дискоординацией работы желчного пузыря и сфинктера Одди — фиброзно-мышечного футляра, окружающего конечные участки общего желчного и панкреатического протоков, а также общего канала в месте их прохождения через стенку 12-перстной кишки, поэтому билиарные расстройства условно подразделяют на **билиарные**

Сурдина Элина Давидовна — кандидат медицинских наук, доцент, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: surelina@mail.ru

Малахова Маргарита Яковлевна — доктор медицинских наук, профессор, Северо-Западный государственный университет им. И. И. Мечникова; e-mail: prof-malachova@mail.ru

Каспина Алевтина Игнатьевна — кандидат медицинских наук, доцент, Северо-Западный государственный университет им. И. И. Мечникова; e-mail: kasp-doc@yandex.ru

© Э. Д. Сурдина, М. Я. Малахова, А. И. Каспина, 2013

и **панкреатические**. В результате формируется стаз желчи или (и) ухудшается отток панкреатического сока.

Между тем известно, что одной из главных составляющих желчи являются желчные кислоты (ЖК), которые, помимо желчеобразования и желчевыведения, повышают эффективность панкреатической липазы, эмульгируют жиры в кишечнике, регулируют синтез холестерина, влияют на функциональное состояние нервной системы и т. д. [9, 10]. Производство ЖК начинается в печени гепатоцитами из неэстерифицированного (свободного) холестерина при воздействии холестерин-7 α -гидроксилазы, поэтому функциональное состояние гепатоцитов и желчных канальцев влияет на концентрацию ЖК и состав желчи. Сначала синтезируются первичные — холевая и хенодезоксихолевая — ЖК. В печени же происходит их конъюгация с аминокислотами глицином и таурином с последующим сульфатированием, глюкуронированием и гликозированием. Далее первичные ЖК выделяются в желчь и становятся ее составной частью наряду с холестерином, фосфолипидами, билирубином и органическими электролитами. Вне приема пищи ЖК в составе желчи поступают в желчный пузырь. После приема пищи, особенно жирной, происходит сокращение желчного пузыря, после чего основная часть ЖК поступает в тонкий кишечник, где осуществляет свои функции по переработке жиров. Здесь первичные ЖК через стадию вторичных (дезоксихолевой и литохолевой) превращаются в третичную форму — урсодезоксихолевую кислоту (которая затем пополняет общий состав ЖК в желчи). Кровью воротной вены ЖК в соединении с альбуминами из кишечника (совместно с кровью от желчного пузыря, поджелудочной железы и селезенки) транспортируются обратно в печень. Незначительная часть ЖК попадает в слепую кишку, обрабатывается ферментами микроорганизмов кишечника и дегидроксилируется. Такой энтерогепатический цикл всего запаса ЖК повторяется несколько раз в сутки в зависимости от приема и вида пищи [11, 12].

Небольшая часть **общих ЖК** из воротной вены поступает в венозную кровь. После приема пищи, особенно жирной, показатели общих ЖК, определенных натощак в норме, должны увеличиваться в 2–6 раз [13].

Нарушения синтеза ЖК и изменения их количества могут сопровождаться различной симптоматикой. Так, постоянное повышение уровня общих желчных кислот в крови выявили у больных псориазом кожи [14].

Учитывая, что у больных с КПЛ СОР, как правило, определяются различные билиарные расстройства, мы предположили, что и в патогенезе КПЛ также есть нарушения энтерогепатической циркуляции ЖК, одним из диагностических методов выявления которых является определение в крови концентрации общих ЖК.

Таким образом, для объективного подтверждения наличия нарушений энтерогепатической циркуляции ЖК на фоне билиарных расстройств у больных КПЛ с проявлениями на СОР нами было проведено исследование у них концентрации общих ЖК в крови.

Материалы и методы исследования. После предварительного всестороннего обследования больных КПЛ СОР из исследования были исключены пациенты с желчнокаменной болезнью и подострыми формами гепатитов и панкреатитов из-за возможных осложнений после жировой нагрузки.

Объектом исследования концентрации общих ЖК в крови стали 40 больных с разными формами КПЛ СОР, среди них — 31 женщина и 9 мужчин. Возраст обследуемых составил 25–72 года.

Жалобы общего характера у больных КПЛ СОР, как правило, были на периодическую болезненность в правом подреберье, сопровождающуюся запорами или, реже, в левом подреберье, часто с диареей.

Обратили на себя внимание особенности анамнеза жизни больных, которые могли влиять на состояние гепатобилиарной системы. Так, все пациенты перед появлением КПЛ на СОР длительно принимали различные лекарственные препараты (антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, сульфаниламиды, статины, различные БАДы) или отмечали регулярное, длительное употребление в пищу жирных сортов рыбы, сыра и др.

Методами УЗИ и, в ряде случаев, ЯМРТ органов брюшной полости у обследуемых больных были выявлены: в 42,5% случаев — дискинезия желчных путей и (или) изгиб шейки желчного пузыря (при этом часто отмечали густую, вязкую желчь); в 3,6% — удаленный желчный пузырь, в 27,5% — гепатоз печени, в 10% случаев (у 2-х мужчин и 2-х женщин) были определены признаки хронических гепатитов и в 27,5% — хронический панкреатит.

Кроме того, в данной группе у всех обследованных больных была выявлена гиперхолестеринемия с повышением ХС ЛПНП. Также при копрологическом исследовании у всех больных определены жирные кислоты (и) или нейтральный жир.

Исследование концентрации общих ЖК в крови проводили колориметрическим методом на анализаторе фирмы RANDOX (Великобритания). Принцип анализа основан на взаимодействии сыворотки крови с реагентами (реактивы 1 и 2), при котором происходит изменение цвета бланк-реагента. Данное изменение фиксируется, затем осуществляется линейное вычисление результата. Для предусмотренных химических параметров используются единицы измерения системы SI. Диапазон нормальных значений концентрации общих желчных кислот в сыворотке крови производителем данных реагентов фирмой RANDOX обозначен — 2–10 мкмоль/л.

Учитывая, что повышение активности выработки желчных кислот в норме должно происходить в процессе усвоения жира, концентрацию общих ЖК исследовали дважды: натощак и, в среднем, через 2 часа после жировой нагрузки (200 грамм сметаны 20% жирности).

Результаты и обсуждение. Полученные данные концентрации общих ЖК в крови 40 больных КПЛ СОР мы систематизировали с учетом типов билиарных расстройств и установленных заболеваний. В результате были выделены 2 группы (табл. 1).

В первую группу вошли 25 больных (62,5%) КПЛ СОР — все женщины в возрасте, в среднем $54,43 \pm 0,7$ лет, у которых, наряду с гиперхолестеринемией, выявлен условно билиарный тип билиарных расстройств (дискинезия желчных путей и желчного пузыря, удаленный желчный пузырь, хронический холецистит, стеатоз печени и др.).

Показатели концентрации общих ЖК в крови натощак в первой группе исследования были, в среднем, $2,35 \pm 0,06$ мкмоль/л. Через 2 ч после приема жирной пищи вместо ожидаемого повышения концентрация общих ЖК уменьшилась почти до нижней границы нормы — в среднем, до $2,05 \pm 0,08$ мкмоль/л.

Таблица 1. Концентрация общих желчных кислот в сыворотке крови больных КПЛ с проявлениями на СОР (норма 2–10 мкмоль/л)

№ группы	Количество больных в группе $n = 40$ (100%)	Пол		Средний возраст (лет)	Вид билиарных расстройств	Средние показатели ОЖК (мкмоль/л)	
		Жен.	Муж.			натощак	после жировой нагрузки
1	25 (62,5%)	25 (62,5%)	0	54,4±0,7	Условно — билиарный тип	2,35±0,06	2,0±0,08
2	15 (37,5%)	10 (25%)	5 (12,5%)	35,2±0,9	Условно — панкреатический тип	5,55±0,11 $P_{1,2} \leq 0,05$	226,1±2,81 $P_{1,2} \leq 0,001$

Вторая группа больных КПЛ СОР составила 15 человек (37,5%), из них 10 женщин и 5 мужчин. Средний возраст всех пациентов — 35,2±0,99 лет. По результатам предварительного обследования у них, кроме гиперхолестеринемии, был выявлен условно панкреатический тип билиарных расстройств, в том числе, у 4-х человек хронический панкреатит был в сочетании с ранее перенесенным гепатитом (В, С и алкогольным), но с нормальными показателями АЛТ и АСТ. Особенностью результатов исследования этой группы явилось то, что концентрация общих ЖК до приема пищи у них была, в среднем, 5,5±0,11 мкмоль/л. Однако через 2 ч после жировой нагрузки определялось резкое повышение ЖК в крови — в среднем, до 226,1±2,81 мкмоль/л.

В первой группе с условно билиарным типом билиарных расстройств уменьшение концентрации общих ЖК через 2 ч после жировой нагрузки почти до нижней границы нормы может свидетельствовать о снижении функций желчевыделения и желчевыведения в гепатобилиарной системе при переработке жирной пищи у данных больных.

Во второй группе с условно панкреатическим типом билиарных расстройств через 2 ч после жировой нагрузки определялось резкое повышение ЖК в крови — в среднем, до 226,1±2,81 мкмоль/л. Данные показатели указывают на то, что у больных КПЛ СОР с подобным типом билиарных расстройств после приема жирной пищи на фоне повышенной выработки ЖК на какое-то время резко снижается их поступление в общий желчный проток, вследствие чего развиваются явления транзиторного холестаза. Причиной этому может быть кратковременное нарушение функции сфинктера Одди и его спазмирование, а также снижение способности гепатоцитов печени, особенно на фоне перенесенных гепатитов, быстро абсорбировать большое количество ЖК из портальной вены.

Таким образом, в результате проведенного исследования мы установили:

1. Все больные КПЛ СОР действительно страдают билиарными расстройствами — условно билиарного типа в 62,5% случаев (все женщины, в среднем $54,4 \pm 0,7$ лет); условно панкреатического типа в 37,5% случаев (25% мужчин и 12,5% женщин, в среднем, $35,2 \pm 0,9$ лет).

2. У больных КПЛ СОР как с билиарным, так и панкреатическим типами билиарных расстройств после жировой нагрузки определяются нарушения энтеро-гепатической циркуляции ЖК (у больных с условно билиарным типом — снижение уровня ЖК, у больных с условно панкреатическим типом — временное транзиторное явление холестаза). Обе причины создают затруднения в поступлении холестерина, желчных кислот и ферментов в желчные капилляры.

3. Несмотря на неоднозначность результатов исследования, в одном и другом случае они указывают на недостаточное поступление ЖК в кишечник при переработке жира, что объясняет постоянное выявление в копрограмме больных КПЛ СОР жирных кислот и (или) нейтрального жира, а также является одной из причин нарушений у них липидного обмена.

4. Учитывая особенности анамнеза обследованных больных, нельзя исключить, что индуктором в развитии билиарных расстройств явился длительный бесконтрольный прием различных лекарственных препаратов или БАДов или неограниченный прием жирных продуктов, которые могут, как известно, воздействовать на функцию гепатоцитов печени и липидный обмен больных [15].

Обобщая результаты нашего исследования, можно утверждать, что билиарные расстройства условно билиарного и условно панкреатического типов с нарушениями энтеро-гепатической циркуляции ЖК, играющих определенную роль в патогенезе липидного обмена, следует относить к факторам риска развития КПЛ СОР, что должно быть учтено при патогенетическом лечении этого заболевания.

Литература

1. Машикеллейсон А. Л. Красный плоский лишай // Заболевания слизистой оболочки рта и губ. М., 1984. С. 190–204.
2. Рабинович О. Ф. Применение иммунокорригирующего препарата «Ликопид» в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Рабинович О. Ф., Рабинович И. М., Пинегин Б. В. // Клиническая стоматология. 2001. № 3. С. 37–40.
3. Шумский А. В., Трунина Л. П. Красный плоский лишай. Самара, 2004. 162 с.
4. Hornstein O. P. Lichen ruber and diabetes mellitus — pathogenetic relations? / Hornstein O. P., Stühler C., Schirner E, Simon M. Jr. // Hautarzt. 1984. Jun. Vol. 35 (6). P. 287–291.
5. Harden D. et al. Lichen planus associated with hepatitis C virus: no viral transcripts are found in the lichen planus, and effective therapy for hepatitis C virus does not clear lichen planus // J. Am. Acad. Dermatol. 2003. N 49. P. 847–852.
6. Lehman J. et al. Lichen planus // Int. J. Dermatol. 2009. N 46. P. 682–694.
7. Сурдина Э. Д. Современные представления о ведущих факторах развития и лечении красного плоского лишая с проявлениями на слизистой оболочке рта / Сурдина Э. Д., Цимбалистов А. В., Кравчук Ю. А., Каспина А. И. // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. 2011. Вып. 4. С. 112–118.
8. Пиманов С. И. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии: пособие для врачей. Витебск: Изд-во ВГМУ, 2006. 160 с.
9. Смирнов К. В. Пищеварение и гипокinezия. М.: Медицина, 1990. 224 с.
10. Физиология человека / под редакцией В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько. М.: Медицина, 2007. 656 с.
11. Герок В., Блюм Х. Е. Заболевания печени и желчевыделительной системы. М.: МЕД пресс-информ, 2009. 200 с.

12. Радченко В. Г. Заболевания печени и желчевыводящих путей / Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н., Ситкин С. И. СПб.: Спецлит, 2011. 550 с.
13. Ливищ В. М., Сидельникова В. Н. Лабораторные тесты при заболеваниях человека: справочник для врачей. М.: Триада-Х, 2003. 352 с.
14. Балтабаев М. К. Псориаз и метаболизм желчных кислот / Балтабаев М. К., Хамидов Ш. А., Валиханов У. А., Хамидов Ф. Ш. // Вестник дерматологии и венерологии. 2005. № 4. С. 25–28.
15. Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей / под ред. В. Т. Ивашкина. М.: ООО «Издательский дом «Вести», 2002. 416 с.

Статья поступила в редакцию 21 мая 2013 г.