

helial shear stress, volumetric blood flow velocity in the brachial artery and increased concentrations in plasma endothelin-1 are detected in patients with arterial blood hypertension who are under the long-term influence of electromagnetic fields of high intensity in a Doppler of arteries of upper limbs, in endothelium dependent vasodilatation test, in enzyme-linked immuno sorbent assay. This fact indicate the presence of severe endothelial dysfunction in these persons.

**Key words:** *arterial blood hypertension, high intensity electromagnetic field, endothelial dysfunction, sensitivity of brachial artery to endothelial shear stress, the rate of blood flow in the brachial artery, Endothelin, left ventricular hypertrophy.*

Надійшла 06.02.2012 року.

УДК: 547.93+616.36-008.5+616-089+616.361

Ткачук О.Л., Шабат Г.І., Яновський В.Р., Пасічник В.І.

### Вплив тривалості холестази на спектр жовчних кислот

Кафедра хірургії факультету післядипломної освіти (зав. каф. - проф. О.Л.Ткачук)  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** З метою вивчення впливу тривалості обтураційної жовтяниці на зміну сироваткової концентрації фракцій жовчних кислот проведено обстеження 68 хворих на холелітіаз, ускладнений обтураційною жовтяницею. Виявлено, що при тривалому холестазі збільшується кількість токсичних гідрофобних фракцій жовчних кислот. Натомість концентрація гідрофільних фракцій, які мають гепатопротекторні властивості, зростає помірно.

**Ключові слова:** *обтураційна жовтяниця (холестаз), жовчні кислоти, біохімічні методи обстеження.*

### Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Виразеність лабораторних і клінічних змін при позапечінковому холестазі залежить від тривалості й ступеня біліарної обструкції. Умовно виділяють три фази зміни гомеостазу печінки при обтураційній жовтяниці (ОЖ): - I фаза (що виникає протягом 1-3 діб непрохідності жовчних проток) характеризується виснаженням термінових адаптаційних реакцій і виникненням тяжких метаболічних порушень у зв'язку з критичним порушенням гомеостазу; - II фаза (при тривалому холестазі протягом 4 – 13 діб) характеризується стабілізацією патологічного процесу, деяким покращенням функціонального стану печінки. До 14 – 21 доби настає генералізація дистрофічних та некротичних змін у паренхімі печінки, різке погіршення її функціонального стану; - III фаза (після 21-ї доби неліквованого холестази) характеризується подальшим поширенням зон деструкції паренхіми і виснаженням функціональних резервів печінки

[4].

Порушення прохідності жовчних шляхів приводить до біліарної гіпертензії, значних біохімічних та морфологічних змін в печінці [5]. В основі порушення її морфо-функціонального стану при ОЖ виділяють 2 взаємопов'язані механізми патогенетичних реакцій: вплив компонентів застійної жовчі і гемодинамічна дисфункція, що зумовлює гіпоксію клітин і порушення енергетичного обміну гепатоцитів. Згідно із сучасними уявленнями, печінкова недостатність (ПН) на клітинному рівні реалізується через активацію мітохондріальних факторів загибелі клітини та індукції апоптозу гепатоцитів. Тривалий час в патогенезі ОЖ велике значення надавали підвищенню рівня білірубину і його токсичним ефектам. Однак, в міру вивчення даної проблеми стало зрозумілим, що, крім гіпербілірубінемії, є ще й інші предиктори цитолізу. Висока кореляція між гіпербілірубінемією і цитолітичною активністю не може бути обумовлена цитотоксичною дією тільки білірубину. Існує думка про те, що білірубин є природним антиоксидантом. Будучи акцептором активних форм кисню, він виявляє гепатопротекторну дію, а цитотоксичний вплив здійснюють жовчні кислоти (ЖК) [1].

Жовчні кислоти (ЖК) - монокарбонові гідроксикислоти з класу стероїдів. ЖК - похідні холанової кислоти  $C_{23}H_{39}COOH$ , які відрізняються гідроксильними групами, що приєднані до її кільцевої структури [2]. ЖК утворюються

виключно в печінці. Щоденно 250–500 мг ЖК синтезуються і виводяться з калом. Синтез ЖК регулюється за механізмом зворотнього зв'язку [5]. На основі гідрофільно-гідрофобного індексу ЖК поділяються на гідрофільні та гідрофобні. Гідрофільно-гідрофобний індекс деяких жовчних кислот у людини становить: холевої кислоти (ХК) +0.23; хенодезоксихолевой кислоти (ХДХК) +0.83; дезоксихолевой кислоти (ДХК) +0.98; літохолевой кислоти (ЛХК) +1.80. Якщо гідрофільно-гідрофобний індекс менший від гідрофільно-гідрофобного індексу холевої кислоти (ХК), то такі ЖК відносять до гідрофільних, якщо більший – то до гідрофобних. Первинні ЖК більш гідрофільні, ніж вторинні, а тауринові кон'югати ЖК більш гідрофільні, ніж гліцинові. Найбільш гідрофобні ЖК (незв'язні моно- і дигідроски жовчні кислоти), імовірно, проникають в гепатоцит шляхом простої дифузії через ліпідну мембрану. При холестази в крові накопичуються тригідроксикислоти. Деякі ЖК, що накопичуються при холестази, можуть пошкоджувати клітини і посилювати холестаз [3].

Патологічний вплив холатів пов'язаний з безпосереднім пошкодженням мембран клітин, активацією процесів перекисного окислення ліпідів мембран, активацією клітин Купфера ще остаточно не вивчений. Однак відомо, що жовчні кислоти спричиняють деструкцію мітохондрій гепатоцитів через порушення переносу електронів. Зокрема, порушуються процеси електронного транспорту і окисного фосфорилування в мітохондріях клітин печінки, що супроводжується нестачею енергетичних субстратів. Змінюється окисновідновний потенціал клітини і генерація активних форм кисню. Підвищується проникність мембран мітохондрій та відбувається вивільнення факторів апоптозу. Все це приводить до реорганізації цитоскелету та розпаду клітин на апоптозні тілця. Отже, накопичення жовчі (Ж), і, зокрема, ЖК в гепатоциті під час холестазу приводить до апоптозу гепатоцитів. Хоча механізми апоптозу гепатоцитів при холестази є складними і багатофакторними, гідрофобні ЖК є особливо гепато-токсичними, і вони накопичуються в печінці при захворюваннях, що супроводжуються холестазом [6].

Гідрофільні ЖК мають гепатопротекторні властивості, причому більш гідрофільні – у більшій мірі (мурихолева (МХК) > урсодезоксихолева (УДХК) > ХК). Гідрофобні ЖК є гепатотоксичними (літохолева (ЛХК) > дезоксихолева (ДХК) > хенодезоксихолева (ХДХК) > ХК). Залежно від концентрації вони викликають дистрофію (ЛХК > ДХК), некроз (ЛХК > ДХК) або апоптоз гепатоцитів (ЛХК > ДХК > ХДХК). ДХК крім того володіє канцерогенними властивостями. В експерименті на тваринах продемонстровано, що вона викликає рак товстого кишечника. Гідрофільні ЖК попереджують розвиток холестазу або некрозу/апоптозу гепатоцитів (УДХК, МХК), а також рак товстого кишечника (УДХК). Літохолева кислота екскретується переважно з калом, і тільки незначна її частина всмоктується. Її введення викликає цироз печінки у експериментальних тварин і використовується для моделювання жовчнокам'яної хвороби. Таурохолева кислота також викликає внутрішньо-печінковий холестаз, мабуть, внаслідок порушення виділення Ж, що не залежить від ЖК. Вживання менш токсичних ЖК (таурурсодезоксихолевой) впливає як захисний фактор [3].

Тривалий холестаз на фоні біліарної обструкції і, відповідно, гіпертензії в жовчевих капілярах приводить до зміни складу Ж, яка змінює свої фізико-хімічні властивості, призводячи до глибоких морфологічних і функціональних змін печінки, розвивається важка інтоксикація продуктами незавершеного білкового обміну, порушення гемостазу, зниження імунітету та інші прояви недостатності печінкових

функцій [4]. Незалежно від причини розвитку ОЖ при запізнілому хірургічному відновленні жовчевідтоку хворі гинуть від ускладнень, що розвиваються на фоні біліарної обструкції [1].

**Метою дослідження** було проаналізувати зміни спектру жовчних кислот сироватки крові у хворих обтураційними жовтяницями різного генезу з різною тривалістю холестазу.

### Матеріал і методи дослідження

Проведено обстеження 68 хворих на обтураційну жовтяницю, спричинену холедохолітазом.

Крім загально-клінічних та спеціальних лабораторних методів обстеження, хворим проводився забір крові для визначення спектру кон'югованих та некон'югованих жовчних кислот в плазмі крові. Кількісне визначення рівня жовчних кислот проводилося за модифікованою методикою D. Tagliacozzi [7] за допомогою газового хроматографа та мас-спектрометра, лабораторії ЗАТ “Барва”. Для дослідження використали набори реактивів для визначення кон'югованих жовчних кислот фірми QMX Laboratories, Thaxted, UK та для некон'югованих жовчних кислот фірми Sigma-Aldrich. Проводилося визначення жовчних кислот у сироватці крові в день поступлення до стаціонару. Для контролю використано показники рівня жовчних кислот сироватки у практично здорових осіб-добровольців з відсутністю патології гепато-біліарної системи.

### Результати дослідження

На базі хірургічного відділення та центру мініінвазивної хірургії обласної клінічної лікарні обстежено 68 хворих на жовчекам'яну хворобу, хронічний калькульозний холецистит, холедохолітаз ускладнений обтураційною жовтяницею. З них жінок – 49 (72%), чоловіків – 19 (28%). Середній вік хворих  $58 \pm 1,2$  роки.

Враховуючи фазність гомеостазу печінки при холестази, хворих, в залежності від тривалості холестазу умовно було поділено на три групи: I – з тривалістю холестазу від 1 до 3 діб, II – 4-13-21 доба та III – з тривалістю холестазу понад 21 добу. Серед обстежених першу групу склали 30 хворих (44%), другу – 28 хворих (41%) та третю – 10 хворих (15%).

Рівень жовчних кислот сироватки обстежених хворих розподілився порівняно з контрольною групою наступним

**Таблиця 1. Кількісні показники жовчних кислот в сироватці крові (Ммоль/л)**

ЖК	КТ (n=10)	I (1-3 д) (n=30)	II (4-13-21 д) (n=28)	III (>21 д) (n=10)
УДХК	0,119±0,05	0,280±0,01*	0,342±0,03*	0,344±0,07*
ХК	0,112±0,03	0,890±0,04*	1,161±0,04*	1,281±0,14*
ТХК	0,071±0,04	12,558±0,07*	14,442±0,08*	15,782±0,09*
ГХК	0,232±0,02	4,128±0,04*	31,971±0,06*	31,984±0,14*
ТХДК	0,229±0,03	3,112±0,05*	5,985±0,03*	5,988±0,07*
ТДХК	0,018±0,04	0,112±0,03*	0,575±0,05*	0,598±0,12*
ГХДХК	0,696±0,02	2,148±0,06*	17,714±0,06*	18,980±0,14*
ГДХК	0,082±0,03	0,982±0,06*	1,962±0,03*	1,978±0,02*
ГЛХК	0,007±0,03	0,012±0,03*	0,181±0,05*	0,192±0,14*
ХДХК	0,200±0,01	0,312±0,06*	0,772±0,03*	0,788±0,13*
ЛХК	0,011±0,05	0,016±0,03*	0,019±0,05*	0,022±0,06*

Примітки: \* – відмінність з контролем достовірна ( $P \leq 0,05$ ); курсивом виділені показники, відмінність між якими недостовірна ( $P > 0,05$ )

ЖК – жовчні кислоти; КТ – контрольна група; УДХК – урсодезоксихолева кислота; ХК – холева кислота; ТХК – таурохолева кислота; ГХК – глікохолева кислота; ТХДК – таурохенодезоксихолева кислота; ТДХК – тауродезоксихолева кислота; ГХДХК – глікохенодезоксихолева кислота; ГДХК – глікодезоксихолева кислота; ГЛХК – гліколітохолева кислота; ХДХК – хенодезоксихолева кислота; ЛХК – літохолева кислота

чином (табл. 1).

Різниця між показниками II та III груп хворих виявилася переважно недостовірною, можливо в зв'язку з малою кількістю хворих.

### Обговорення

Дослідження показало, що при жовчекам'яній хворобі з хронічним калькульозним холециститом та холедохолітазом, ускладненими обтураційною жовтяницею, збільшується кількісний рівень жовчних кислот сироватки крові, переважно за рахунок кон'югованих. Привертає увагу, те що в загальному пулі жовчних кислот збільшується кількість токсичних фракцій, зокрема, якщо порівнювати хворих з тривалістю холестаза понад 21 добу з групою контролю, то вдвічі збільшується ЛХК, ХДХК збільшується майже в 4 рази, ГДХК – в 23 рази, ГЛХК – в 27 разів, ГХДХК – в 27 разів, ТХК – в 68 разів, та ГХВ – аж майже в 138 разів. Водночас сироваткова концентрація гідрофільних фракцій ЖК, які характеризуються у літературі як менш токсичні і навіть такі, що мають гепатопротекторні властивості з триваючою обтурацією жовчних проток, зростає у меншій мірі.

### Висновки

Обтурація жовчних проток внаслідок холедохолітазу вже через 3 дні після початку веде до зміни якісного складу спектру жовчних кислот сироватки крові. У більшій мірі зростає концентрація гідрофобних фракцій ЖК. Гідрофільні фракції ЖК збільшуються у сироватці крові помірно.

### Перспективи подальших досліджень

Враховуючи, що хірургічна корекція обтураційної жовтяниці може бути здійснена як шляхом зовнішнього жовчевідведення, так і відновленням гепатоентерального пасажу жовчі, є актуальним вибір хірургічної тактики з урахуванням виявлених закономірностей якісної зміни пулу жовчних кислот. Крім того, цінним для практичної хірургії було б визначення відносної кількості різних фракцій ЖК безпосередньо у протоковій жовчі.

### Література

1. Елисеєв С.М. Обоснование хирургической тактики при механической желтухе (аналитический обзор литературы) / Елисеєв С.М. Корнилов Н.Г., Чикотеев С.П., Гумеров Р.Р. – БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН, 2010. – №5 (75).
2. Клінічна біохімія: підручник / [Д.П. Бойків, Т.І. Бондарчук, О.Л. Іванків та ін.; за ред. О.Я. Склярєва]. – К.: Медицина, 2006.

– 432 с.

3. Тюрюмин Яков Леонидович. Новый взгляд на старые проблемы [Электронный ресурс]: www.drturumin.com

4. Шевчук М.Г. Постдекомпресійні дисфункції печінки у хворих на обтураційні жовтяниці / Шевчук М.Г., Ткачук О.Л., Шевчук І.М. – Івано-Франківськ: в-во Івано-Франківського медичного університету, 2006–212с.

5. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: [Практич. рук.: Пер. с англ.] / Ш. Шерлок, Дж. Дули [под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина]. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864с.

6. Perez M.J. Bile-acid-induced cell injury and protection / Perez M.J., Briz O. // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15 (14). – P. 1677–1689.

7. Tagliacozzi D. Quantitative Analysis of Bile Acids in Human Plasma by Liquid Chromatography-Electrospray Tandem Mass Spectrometry: A Simple and Rapid One-Step Method / Debora Tagliacozzi, Alessia F. Mozzi, Bruno Casetta, Pierfrancesco Bertucci, Sergio Bernardini, Carmine Di Ilio, Andrea Urbani and Giorgio Federici I // Clin Chem Lab Med – 2003; 41(12): 1633–1641.

Ткачук О.Л., Шабат Г.І., Яновський В.Р., Пасичный В.І.

### Влияние продолжительности холестаза на спектр желчных кислот

**Резюме.** С целью изучения влияния длительности обтурационной желтухи на изменение сывороточной концентрации желчных кислот проведено обследование 68 больных холелитиазом, осложненным обтурационной желтухой. Установлено что при длительном холестазе увеличивается Исследования обнаружили изменения спектра желчных кислот в зависимости от длительности холестаза и показали, что при длительном холестазе увеличивается количество токсических гидрофобных фракций желчных кислот, а концентрация гидрофильных фракций, которые имеют гепатопротекторные свойства увеличивается умеренно.

**Ключевые слова:** обтурационная желтуха (холестаз), желчные кислоты, биохимические методы обследования.

Tkachuk O.L., Shabat G.I., Yanovskyi V.R., Pasichnyk V.I.

### Influence of Cholestasis Duration on the Bile Acids Spectrum

**Summary.** In order to study the effect of duration of mechanical jaundice on the change of serum concentration of bile acid fractions examined 68 patients with cholelithiasis complicated by mechanical jaundice. Found that prolonged cholestasis increasing number of toxic hydrophobic bile acid fractions. Instead, the concentration of hydrophilic fractions that have hepatoprotective properties is growing moderately.

**Key words:** mechanical jaundice (cholestasis), bile acids, biochemical research methods.

Надійшла 06.02.2012 року.