



Дж. Н. Гаджиев, Н. Дж. Гаджиев, Ш. Х. Гасимова
Азербайджанский медицинский университет, Баку

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЭНДОГЕННЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ ПРИ ОСТРОМ КАЛЬКУЛЕЗНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

Цель работы — изучить содержание некоторых антимикробных пептидов при разных формах острого калькулезного холецистита (ОКХ).

Материалы и методы. У 69 больных с катаральной ($n = 26$), флегмонозной ($n = 24$) и гангренозной ($n = 19$) формами ОКХ изучены уровни HNP α , ВРІ, эндотоксина, нейтрофильной эластазы, лактоферрина, гепсидина в плазме крови, а также гепсидина в ткани печени, взятой во время операции.

Результаты и обсуждение. Установлено значительное повышение содержания всех изученных антимикробных пептидов в плазме крови, а гепсидина — также в ткани печени по сравнению с показателями контрольной группы. При деструктивных формах ОКХ отмечена наибольшая концентрация всех белков. Выявлены прямо пропорциональные связи между уровнями изученных антимикробных пептидов.

Выводы. Дооперационный уровень изученных антимикробных пептидов можно использовать для ранней диагностики деструктивных форм ОКХ.

■

Ключевые слова: острый калькулезный холецистит, антимикробные пептиды, гепсидин.

В развитых странах холелитиаз встречается примерно у 40 % населения [6, 8, 9]. На фоне неуклонного роста частоты заболеваемости с каждым годом увеличивается количество осложненных форм. Холелитиаз в 82,5—90,0 % наблюдений осложняется острым холециститом, поэтому холецистэктомия занимает второе место после аппендэктомии в структуре оперативных вмешательств [1, 2, 5, 7].

Несмотря на внедрение новых технологий и применение современных антибактериальных средств при хирургическом лечении острого калькулезного холецистита (ОКХ), доля послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений большая, особенно при деструктивных формах.

В связи с тем, что в развитии гнойно-воспалительных процессов важную роль играют изменения в иммунной системе, в последние годы проведено изучение нарушения иммунного и цитокинового статуса у больных с ОКХ [3, 4, 10]. Однако исследований уровня секреции антимикробных пептидов (АМП) при данной патологии очень мало.

Цель работы — изучить содержание некоторых антимикробных пептидов при разных формах острого калькулезного холецистита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В плазме крови 69 больных с ОКХ в возрасте от 18 до 71 года определяли концентрацию α -дефенина (HNP α), эндотоксина, нейтрофильной эластазы с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора Hucult-Biotech (Нидерланды), ВРІ (белка, увеличивающего проницаемость мембран) — с помощью набора ВРІ-ИФА-Тест (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), гепсидина — прямым иммуноферментным методом с моноспецифическими антисыворотками и моноклональных антител против антигенов АВСАМ (США), лактоферрина — с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), содержание гепсидина в ткани печени, взятой во время операции, — также методом ИФА.

В зависимости от формы воспаления желчного пузыря больных распределили на три группы:

Т а б л и ц а

Содержание антимикробных пептидов при разных формах острого калькулезного холецистита

Пептид	Контрольная группа (n = 10)	Катаральная форма (n = 26)	Флегмонозная форма (n = 24)	Гангренозная форма (n = 19)
α -Дефензин (HNP α), нг/мл	97,4 \pm 6,9	162,1 \pm 6,6*	216,5 \pm 10,7**	344,1 \pm 11,6**&
ВР1, нг/мл	0,35 \pm 0,03	1,03 \pm 0,04*	3,10 \pm 0,17**	3,61 \pm 0,19**&&
Эндотоксин, нг/мл	0,38 \pm 0,15	2,23 \pm 0,11*	3,32 \pm 0,08**	4,59 \pm 0,24**&&
Нейтрофильная эластаза, нг/мл	53,1 \pm 3,5	122,6 \pm 4,7*	163,5 \pm 8,6**	233,3 \pm 11,7**&
Лактоферрин, нг/мл	774,5 \pm 75,6	1327,5 \pm 36,5*	1625,8 \pm 54,5**	2242,1 \pm 42,5**&
Гепсидин, пг/мл	62,1 \pm 6,2	184,1 \pm 12,2*	206,4 \pm 9,7*	284,2 \pm 16,2**&
Гепсидин (ткань печени), пг/мл белка	18,3 \pm 2,4	34,4 \pm 3,4**	38,5 \pm 3,5*	43,2 \pm 3,7*

Статистически значимые различия относительно контрольной группы: * p < 0,001; ** p < 0,01.

Статистически значимые различия относительно группы с катаральной формой калькулезного холецистита: # p < 0,001.

Статистически значимые различия относительно группы с флегмонозной формой калькулезного холецистита: & p < 0,001; && p < 0,05.

катаральная — 26, флегмонозная — 24 и гангренозная — 19. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц.

Полученные данные обрабатывали с использованием метода вариационной статистики (таблица). Для оценки различий между контрольной группой и группами больных применяли U-критерий Манна—Уитни. Значение p < 0,05 приняли за статистически значимый критерий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении у больных отмечено повышение содержания в плазме крови всех исследуемых АМП по сравнению с показателями здоровых лиц. Так, статистически значимо концентрация дефензина была в 2,4 раза больше, ВР1 — в 6,9 раза, эндотоксина — в 8,6 раза, нейтрофильной эластазы — в 3,2 раза, лактоферрина — в 2,2 раза и гепсидина — в 3,5 раза. Содержание гепсидина в ткани печени в среднем составило (38,7 \pm 2,1) пг/мл белка, то есть на 112,0 % (p < 0,001) превышало показатель контрольной группы ((18,3 \pm 2,4) пг/мл белка).

При катаральной форме ОКХ концентрация дефензина на 66,4 % (p < 0,001) была выше показателя контрольной группы, при флегмонозной — в 2,2 раза, при гангренозной — в 3,5 раза (p < 0,001).

Повышение количества дефензинов в плазме крови способствует усилению микробицидного потенциала, что свидетельствует о повышении степени активации нейтрофилов. Дефензины обеспечивают эффекторную фазу адаптивного иммунитета, а также являются мощными хемоаттрактантами для моноцитов.

Сравнительная оценка содержания ВР1 показала, что при деструктивных формах ОКХ увеличивается его секреция.

Уровень эндотоксина был повышен при всех формах ОКХ. Наибольший показатель у больных с деструктивными формами ОКХ, вероятно, объясняется функциональным состоянием печени, поскольку в ней происходит метаболизм эндотоксина.

При всех формах ОКХ содержание нейтрофильной эластазы в плазме крови было статистически значимо больше по сравнению с контрольным показателем. Уровень в крови данного АМП зависел от формы воспаления желчного пузыря. Наибольший показатель отмечен у больных с гангренозной формой воспаления (рис. 1).

Анализ уровня лактоферрина выявил аналогичную закономерность. Повышение уровня этого белка, который является одним из информативных биомаркеров воспаления, свидетельствует о повышении активности нейтрофилов. Содержание лактоферрина в плазме крови было наиболее высоким при гангренозной форме ОКХ — в 2,9 раза по срав-

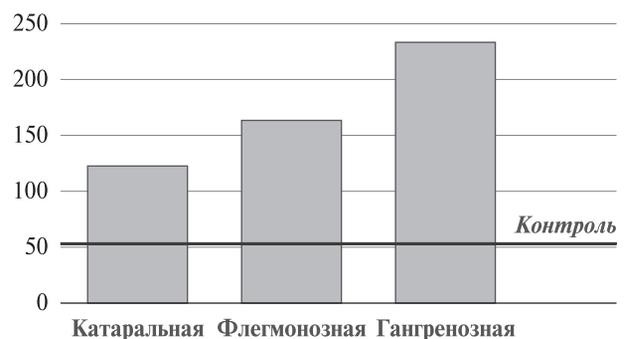


Рис. 1. Сравнительная оценка содержания нейтрофильной эластазы в плазме крови в зависимости от формы острого калькулезного холецистита, нг/мл

нению с контрольным показателем ($p < 0,001$), а самое низкое значение зафиксировано у больных с катаральной формой воспаления — на 71,4% ($p < 0,001$) больше, чем в контрольной группе.

При всех формах ОКХ отмечено статистически значимое повышение уровня гепсидина в плазме крови и ткани печени по сравнению с контрольными показателями (рис. 2). Наибольшее содержание этого АМП как в крови, так и в ткани печени, выявлено у больных с гангренозной формой ОКХ.

Установлены сильные прямо пропорциональные статистические значимые связи между уровнями α -дефензина и ВРІ ($r = 0,56$; $p < 0,001$), α -дефензина и эндотоксина ($r = 0,69$; $p < 0,001$), α -дефензина и нейтрофильной эластазы ($r = 0,55$; $p < 0,001$), α -дефензина и лактоферрина ($r = 0,71$; $p < 0,001$), α -дефензина и гепсидина ($r = 0,41$; $p < 0,001$), ВРІ и эндотоксина ($r = 0,61$; $p < 0,001$), ВРІ и нейтрофильной эластазы ($r = 0,58$; $p < 0,001$), ВРІ и лактоферрина ($r = 0,61$; $p < 0,001$), ВРІ и гепсидина ($r = 0,48$; $p < 0,001$), эндотоксина и нейтрофильной эластазы ($r = 0,59$; $p < 0,001$), эндотоксина и лактоферрина ($r = 0,71$; $p < 0,001$), эндотоксина и гепсидина ($r = 0,40$; $p < 0,001$), нейтрофильной эластазы и лактоферрина ($r = 0,59$; $p < 0,001$).

ВЫВОДЫ

При остром калькулезном холецистите повышено содержание эндогенных антимикробных пептидов в плазме крови (а также гепсидина

Конфликта интересов нет.

Статья финансируется исключительно за собственный счет авторов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Дж. Г., Н. Г.;

сбор и обработка материала — Ш. Г.;

написание текста — Н. Г.; редактирование — Дж. Г.

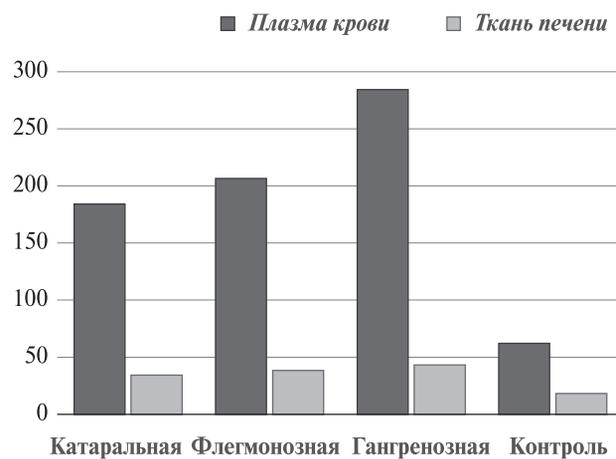


Рис. 2. Сравнительная оценка уровня гепсидина в плазме крови и ткани печени в зависимости от формы острого калькулезного холецистита, нг/мл

в ткани печени), которое зависит от формы воспаления желчного пузыря и свидетельствует об активации врожденного иммунитета при данной патологии.

Высокий уровень изученных антимикробных пептидов характерен для деструктивного процесса в желчном пузыре. Это можно использовать для раннего выявления деструктивных форм острого холецистита.

Литература

- Алиев Ю. Г., Курбанов Ф. С., Попович В. К. и др. Малоинвазивное хирургическое лечение острого и осложненного калькулезного холецистита // *Москов. хир. журн.* — 2014. — № 2. — С. 35—38.
- Быстров С. В., Горх П. И., Чирьев А. И. и др. Морфологические особенности течения хронического холецистита при желчнокаменной болезни // *Вопр. реконструктивной и пластической хирургии.* — 2015. — № 4. — С. 43—45. [https:// doi. org/10.17223/1814147/55/7](https://doi.org/10.17223/1814147/55/7).
- Гаджиев Дж.Н., Гусейналиев А.Г., Тагиев Э.Г. и др. Оценка цитокинового профиля у больных с острым калькулезным холециститом // *Вестн. СПбГУ.* — 2012. — Сер. 11. — № 3. — С. 102—108.
- Гаджиев Дж.Н., Тагиев Э.Г., Гусейналиев А.Г. и др. Профиль цитокинов у больных при остром калькулезном холецистите и коррекция его нарушений // *Клин. хирургия.* — 2013. — № 4. — С. 17—19.
- Данзанов Б. С., Цырендоржиев Д. Д., Хитрихеев В. Е., Бальхаев М. И. Хирургический стресс при лечении острого калькулезного холецистита и прогнозирование течения послеоперационного периода // *Бюллетень ВСНЦсоРАМН // Клиническая медицина.* — 2010. — № 2. — С. 23—29.
- Дибиров М. Д., Тарасенко С. В., Копейкин А. А., Кочуков В. П. Лечебная тактика при остром холецистите, осложненном механической желтухой, у больных пожилого и старческого возраста // *Хир. практика.* — 2011. — № 2. — С. 19—24.
- Леонтьев А. С. Профилактика и лечение постхолецистэктомического синдрома при лапароскопической холецистэктомии с обоснованием роли изменений области большого дуоденального сосочка: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2017. — 42 с.
- Хоконов М. А., Силина Е. В., Ступин В. А. и др. Свободнорадикальные процессы у больных с острым калькулезным холециститом // *Хирургия.* — 2011. — № 2. — С. 58—64.
- Bulian D., Trump L., Knuth J. et al. Long-term results of transvaginal/transumbilical versus classical laparoscopic cholecystectomy — an analysis of 88 patients // *Langenbeck Arch Surg.* — 2013. — Vol. 398. — P. 571—579.
- Hüseynəliyev A. H. Kəskin daşlı xolesistit zamanı orqanizmin sitokin statusu vəziyyətinin qiymətləndirilməsi və onun tənzimlənməsi: T.ü.f.d. alimlik dərəcəsi almaq üçün təqdim olunmuş diss. — nın avtoreferatı. — Bakı, 2015. — 22 s.

Дж. Н. Гаджієв, Н. Дж. Гаджієв, Ш. Х. Гасимова

Азербайджанський медичний університет, Баку

ВИЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ ЕНДОГЕННИХ АНТИМІКРОБНИХ ПЕПТИДІВ ПРИ ГОСТРОМУ КАЛЬКУЛЬОЗНОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ

Мета роботи — вивчити рівень деяких антимікробних пептидів при різних формах гострого калькульозного холецистититу (ГКХ).

Матеріали і методи. У 69 хворих з катаральною (n = 26), флегмонозною (n = 24) і гангренозною (n = 19) формами ГКХ вивчено рівні HNP α , BPI, ендотоксину, нейтрофільної еластази, лактоферину, гепсидину в плазмі крові, а також гепсидину в тканині печінки, взятої під час операції.

Результати та обговорення. Встановлено значне підвищення вмісту всіх вивчених антимікробних пептидів у плазмі крові, а гепсидину також у печінці порівняно з показниками контрольної групи. При деструктивних формах ГКХ відзначено найбільшу концентрацію усіх білків. Виявлено прямо пропорційні зв'язки між рівнями вивчених антимікробних пептидів.

Висновки. Доопераційний рівень вивчених антимікробних пептидів можна використовувати для ранньої діагностики деструктивних форм ГКХ.

Ключові слова: гострий калькульозний холецистит, антимікробні пептиди, гепсидин.

J. N. Hajiyev, N. J. Hajiyev, Sh. H. Gasymova

Azerbaijan Medical University, Baku

THE DETERMINATION OF THE ENDOGENOUS ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS

The aim — to perform comparative study of some antimicrobial peptides level in various forms of acute calculous cholecystitis (ACC).

Materials and methods. The levels of HNP α , BPI, endotoxin, neutrophil elastase, lactoferrin, hepcidin in blood plasma, as well as hepcidin in liver tissue taken during surgery were studied in 69 patients with catarrhal (n = 26), phlegmonous (n = 24) and gangrenous form (n = 19).

Results and discussion. There was a significant increase in the rates of all antimicrobial peptides studied in plasma, and hepcidin in liver compared to the control group ones. It was found that the destructive ACC forms caused the highest content of all the studied indicators. Positive correlations between the levels of antimicrobial peptides studied were found.

Conclusions. The preoperative level of some antimicrobial peptides studied can be used in the early diagnosis of destructive forms of ACC.

Key words: acute calculous cholecystitis, antimicrobial peptides, hepcidin.