

УРОВЕНЬ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

А.Х. Кодиров, Н.Ю. Самандаров, Х.С. Рахимова, Г.З. Пиров, Н.Б. Бораджабова

Гастроэнтерология, Душанбе, Таджикистан

АМН МЗ и СЗН Республики Таджикистан, Душанбе, Таджикистан

Институт химии им. В.И. Никитина, Душанбе, Таджикистан

В последние годы неуклонно возрастает число исследований, посвященных роли желчных кислот в организме человека. Так как от нехватки или повышенного содержания желчных кислот в сыворотке крови всегда наблюдается обострение различных патологических состояний больных.

Многие исследования затруднялись в объяснении развития многих заболеваний особенно при неврологии [1], пульмонологии [2], гематологии [3], кардиологии [4], эндокринологии [5] и ряда других болезней печени [6].

Особенно изменения содержания желчных кислот наблюдается при неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). В данном случае поражение печени протекает с развитием стеатоза, стеатогепатита, фиброза и цирроза, что касается механизма поведения желчных кислот в этом направлении неизвестно.

В связи с этим, цель и задачи нашего исследования были направлены на оценку содержания желчных кислот в крови при различных патологиях печени. Целью исследования было установление содержания желчных кислот в сыворотке крови 30-здоровых людей, 15 больных хроническим холециститом, 15 больных хроническим активным гепатитом, 10 больных хроническим персистирующим гепатитом, 28 больных циррозом печени, 24 больных стеатозом печени I-стадии, 40 больных стеатозом II-стадии, 18 больных стеатозом III-стадии и 30 больных стеатогепатитом. Анализ проводился методом газожидкостной хроматографией. В качестве внутреннего стандарта использована 3 α , 7 α -дигидрокси-12-кето-5 β -холановая кислота.

Для выполнения этой задачи, нами была исследована сыворотка крови 30 практически здоровых людей в возрасте от 22 до 52 лет, среди которых 18 женщин и 12 мужчин.

Содержание сывороточных желчных кислот определяли газохроматографическим методом – дом. У здоровых людей составило ЛХК – 0,0010; ДХК – 0,0033; ХДХК – 0,0066; ХК – 0,0068 мг/мл.

Далее рассматривали содержание желчных кислот сыворотки крови больных холециститом в зависимости от особенности сократительной функции желчного пузыря, в сравнении, с данными у здоровых лиц.

Больным и здоровым лицам проводили полное клиническое обследование, диагноз был документирован другими методами и исследованиями.

Газохроматографический анализ содержания желчных кислот в сыворотке крови у больных с хроническим холециститом, с нарушением сократительной способности желчного состава желчных кислот показал, что в данном случае концентрация желчных кислот больных с указанной патологией оказались значительно выше, чем у лиц контрольной группы.

Надо отметить, что причина повышения желчных кислот – это попадание их в системный кровоток путем экстрапортальной циркуляции вследствие абсорбции через воспаленную стенку желчного пузыря.

В данном случае общая концентрация желчных кислот достоверно повышается ($P < 0,001$) и составляет: (ЛХК – $0,039 \pm 0,006$; ДХК – $0,10 \pm 0,008$; ХДХК – $0,09 \pm 0,01$; Дег. ХК – $0,029 \pm 0,006$; ХК – $0,18$ мг/мл) (Таблица).

Эти данные показывают, что в условиях застоя желчных кислот при образовании холевой кислоты, как правило, преобладает над синтезом хенодезоксихолевой кислоты. Повышение концентрации холевой кислоты способствует в печени резинтезу дезоксихолевой кислоты и переходу его к холевой.

Известно, что дезоксихолевая кислота синтезируется в кишечнике из холевой [7]. Уровень дезоксихолевой кислоты у больных хроническим холециститом, с уменьшением моторной функции желчного пузыря увеличивается из-за возрастания выброса холевой кислоты в кишечник, в связи с синтезом дезоксихолевой кислоты в самой печени.

Из приведенных анализов можно отметить, что при холециститах нарушается процесс холатообразующей функции печени, при такой ситуации степень нарушения ее коррелирует с нарушительным поведением моторной функции желчного пузыря. Такой вариант изменения содержания желчных кислот у больных холециститом свидетельствует о функциональном состоянии гепатоцитов. Далее, нами, было исследовано содержание желчных кислот в зависимости от поражения печени при гепатитах.

Определение содержания желчных кислот и их соотношение в сыворотке крови имеет важное диагностическое значение в оценке функционального состояния гепатоцитов [8]. При проведении газохроматографического исследования выявлено, что выраженное повышение содержания желчных кислот в сыворотке крови наблюдалось у больных хронически активным гепатитом.

В этом случае, суммарное количество желчных кислот составило $0,22 \pm 0,02$ мг/мл. (ХК – $0,071 \pm 0,017$, ХДХК – $0,048 \pm 0,001$; ДХК – $0,072 \pm 0,07$; Дег. ХК – $0,016 \pm 0,005$; ЛХК – $0,013 \pm 0,03$ мг/мл).

Повышение содержания желчных кислот в сыворотке крови у пациентов хронически активным гепатитом произошло за счет увеличения всех фракций кислот, по-видимому, вследствие нарушения синтетической и секреторной деятельности гепатоцитов. Установление концентрации желчных кислот является самый высокочувствительным тестом в распознавании раннего периода поражения печени. (табл. и рис).

Таблица. Содержание желчных кислот ($M \pm m$) в сыворотке крови при различной патологии печени мг/мл.

Больные									
Желчные кислоты	Контроль (n = 30)	Хронический холецистит (n = 25)	Хронически актив гепатит (n = 15)	Хронически персистирующий гепатит (n = 6)	Цирроз печени (n = 28)	Стеатоз			Стеатогепатит n = 31
						I Стадия (n = 24)	II Стадия (n = 39)	III Стадия (n = 13)	
ЛХК	0,0010	0,039 ± 0,006	0,013 ± 0,003	0,011 ± 0,003	0,009 ± 0,001	0,19 ± 0,03	0,28 ± 0,04	0,31 ± 0,04	0,38 ± 0,04
ДХК	0,0030	0,10 ± 0,008	0,072 ± 0,07	0,038 ± 0,004	0,064 ± 0,005	0,48 ± 0,04	0,59 ± 0,04	0,89 ± 0,04	0,41 ± 0,03
ХДХК	0,0066	0,089 ± 0,001	0,048 ± 0,02	0,037 ± 0,005	0,052 ± 0,005	0,95 ± 0,07	0,88 ± 0,01	0,93 ± 0,1	1.1 ± 0,1
Дег. ХК	0,003	0,029 ± 0,006	0,015 ± 0,005	0,015 ± 0,009	0,012 ± 0,002	0,09 ± 0,02	0,22 ± 0,04	0,85 ± 0,01	0,15 ± 0,001
ХК	0,0068	0,18 ± 0,03	0,071 ± 0,01	0,036 ± 0,006	0,091 ± 0,001	5,5 ± 0,4	6,0 ± 0,04	7,3 ± 0,09	11.7 ± 0,8

Что касается пациентов с диагнозом хроническим персистирующим гепатитом, то содержание сывороточных желчных кислот оказалось сравнительно низким $-0,13 \pm 0,001$ мг / мл (ХК – $0,036 \pm 0,006$; ХДХК – $0,037 \pm 0,004$; ДХК – $0,038 \pm 0,005$; Дег. ХК – $0,015 \pm 0,009$ и ЛХК $0,011 \pm 0,003$ мг/мл).

Исследовано содержание желчных кислот в сыворотке крови у 28 больных циррозом печени различной этиологии. Наряду с этим проводилось исследование по определению функционального потенциала печени.

В дальнейшем, нами, был проведён анализ желчных кислот в сыворотке крови у больных с циррозом печени. Результаты исследования показали, что содержание желчных кислот повышалось и составило: (ХК – $0,091 \pm 0,01$; ХДХК – $0,052 \pm 0,005$; ДХК – $0,064 \pm 0,005$; Дег. ХК – $0,012 \pm 0,002$ и ЛХК – $0,009 \pm 0,001$ мг/мл.).

Надо отметить, что газохроматографическое определение содержания желчных кислот в сыворотке крови даёт ценную информацию о функциональном состоянии гепатоцитов и в том, что уровень их в периферической крови во многом зависит от степени выраженности патологического процесса в печени при гепатите и циррозе. Дальнейшее, наше, исследование посвящено определению содержания желчных кислот в сыворотке крови у больных жировой болезнью печени.

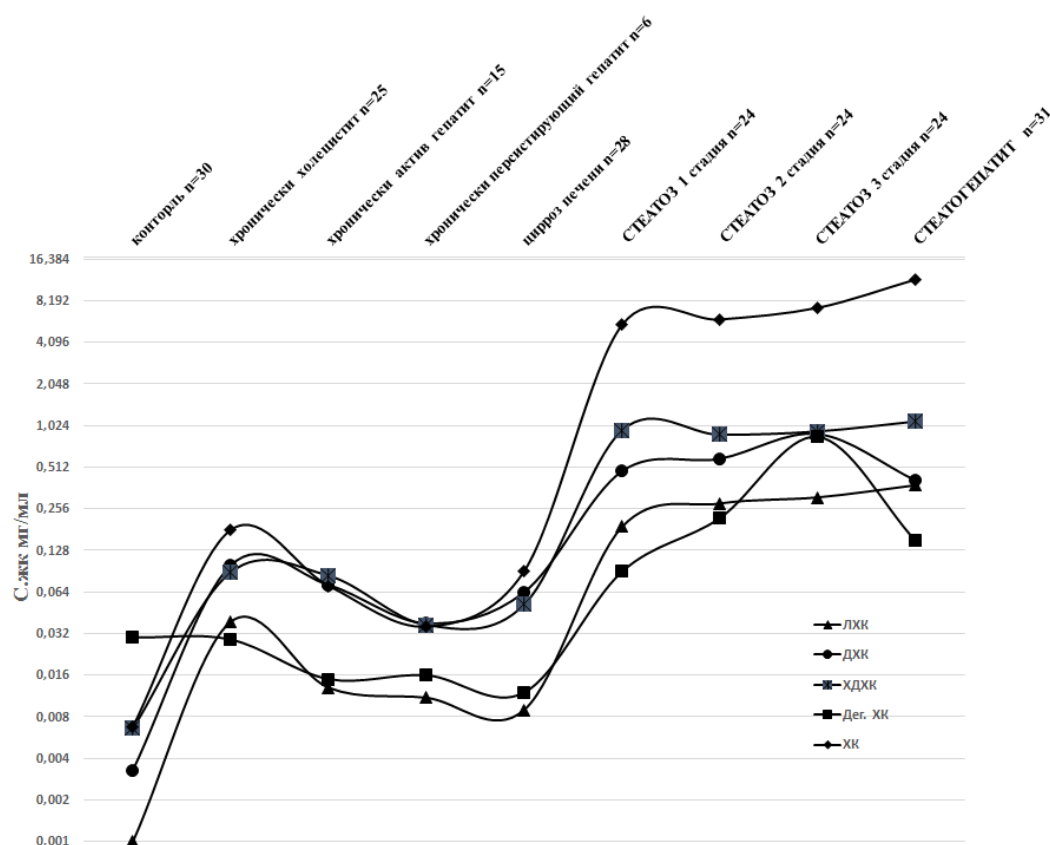


Рис. График зависимости содержания желчных кислот от заболеваемости

Известно, что неалкогольная жировая болезнь печени это систематическое развитие поражения печени начиная от стеатоза, стеатогепатита, фиброза до цирроза. [9]

Существует мнение о том, что при усилении синтеза высших жирных кислот в печени и при злоупотреблении алкоголем происходит уменьшение резерва желчных кислот на фоне лечения рядом препаратов. [10]

Надо отметить, что при жировой болезни печени увеличивается литогенность желчи. Это происходит при недостаточной секреции фосфолипидов или объясняется тем, что нарушается синтез первичных желчных кислот из холестерина и одновременно происходит изменение пропорции первичных и вторичных желчных кислот в сторону повышения пула малорастворимой дезоксихолевой кислоты.

Это мнение обусловлено перспективностью развития широких исследований по выявлению существующей связи между химическими свойствами холестерина, желчных и жирных кислот, а также других компонентов желчи на примере триглицеридов желчи и сыворотки крови, включая их трансформацию и методы определения.

В связи с этим, наши исследования направлены на определение содержания желчных кислот в сыворотке крови у больных жировой болезнью печени с целью того, что морфология жировой болезни печени не позволяет конкретно определить степень участия желчных кислот в развитии этой болезни.

Важно отметить, что преимущество данного подхода к диагностике жировой болезни печени заключается в том, что сдвиги в содержании желчных кислот в сыворотке крови у больных стеатозом на различных стадиях и стеатогепатитом наступают раньше, чем другие показатели изменения функционального потенциала печени, в связи с чем, они являются более информативными тестами. Материалом исследования служили данные клинко-биохимических исследований 107 больных ЖБП, из которых были женщины и 47 мужчин в возрасте от 45 до 70 лет. У 78 больных установлен диагноз стеатоза печени на различных стадиях его развития, и у 31-больного стеатогепатит [11].

Содержание желчных кислот в сыворотке крови у больных стеатозом печени и стеатогепатитом приведены в таблице.

Как видно из таблицы содержание всех пяти желчных кислот у больных с различными стадиями стеатоза печени оказался значительно выше. При этом содержание литохолевой кислоты составляет $0,19 \pm 0,03$; дезоксихолевой кислоты $0,48 \pm 0,004$, ХДХК – $0,95 \pm 0,07$; дегидрохолевой кислоты $0,09 \pm 0,02$ и холевой кислоты $5,5 \pm 0,4$ мг/мл по сравнению с контрольной группой (табл).

Газохроматографический анализ желчных кислот показывает, что при второй стадии стеатоза печени происходит увеличение содержания вторичных желчных кислот. Составляет: литохолевая кислота $0,28 \pm 0,04$; дезоксихолевая $0,59$ мг/мл, а холевая кислота повышается до $6,0 \pm 0,04$ мг/мл. в тоже время содержание хенодезоксихолевая кислота умеренно снижается до $0,88 \pm 0,1$ мг/мл. что касается дегидрохолевой кислоты, то уровень достигает до $0,22 \pm 0,04$ мг/мл.

На третьей стадии стеатоза по сравнению с контрольной группой, происходит повышение концентрации литохолевой – $0,31 \pm 0,04$; дезоксихолевой – $0,89 \pm 0,07$; хенодезоксихолевой – $0,93 \pm 0,1$; дегидрохолевой – $0,85 \pm 0,02$ и холевой кислот повышается до $7,3 \pm 0,09$ мг/мл.

Эти данные свидетельствуют о том, что на стадии стеатоза печени желчь всегда пересыщается холестерином. При жировой болезни печени увеличивается литогенность желчи.

Надо отметить, что при недостаточной секреции фосфолипидов происходит перенасыщение холестерина и это способствует повышению уровня холестерина. При этом идет нарушение синтеза первичных желчных кислот из холестерина и происходит баланс соотношения первичных и вторичных желчных кислот, в сторону малорастворимой дезоксихолевой кислоты.

Из проведенных исследований можно отметить, что на стадии стеатоза печени происходит нарушение синтеза желчных кислот в зависимости от тяжести заболеваемости и их содержание действительно влияет на развитие жировой болезни печени. При увеличении содержания натриевых солей желчных кислот и фосфатидилхолина уровень холестерина повышается, при этом усиливается от него синтез первичных желчных кислот особенно холевой и хенодезоксихолевой кислот. Это дает возможность повышению концентрации холевой и хенодезоксихолевой кислот в сыворотке крови у больных стеатозом печени на третьей стадии.

Другая причина повышения уровня желчных кислот в сыворотке крови у больных стеатозом печени и стеатогепатитом можно обосновать тем, что желчные кислоты соединяются с высшими жирными кислотами, образуя растворимые в воде комплексы (холиеновые кислоты), которые поступают в стенку кишечника и в эпителиальные клетки кишечных ворсинок, вновь распадаются на желчные и жирные кислоты.

Теперь рассмотрим результаты газохроматографического анализа содержания желчных кислот в сыворотке крови у больных стеатогепатитом, уровень которых продолжает расти по мере прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени.

Как видно из данных таблицы, содержание литохолевой кислоты немного увеличивается и доходит до $0,38 \pm 0,04$ мг/мл. Дезоксихолевая кислота составляет $0,41 \pm 0,03$ мг/мл. Что касается холевой и хенодезоксихолевых кислот, то их содержание намного повышается и составляет $1,1 \pm 0,1$; $11,7 \pm 0,8$ мг/мл.

Причиной незначительного присутствия содержания дезоксихолевой и литохолевой кислот, а также повышение концентрации первичных желчных кислот на примере холевой и хенодезоксихолевой кислот при развитии жировой болезни печени можно объяснить следующим образом. Свободный или этерифицированный холестерин секретируется активно, в желчь, а в желчные каналы его переносит специальный насос [12].

Известно, что холестерин не растворим в воде, его присутствие в жидкой фракции желчи однозначно зависит от концентрации эмульгирующих солей желчных кислот и фосфолипидов, особенно фосфатидилхолина. Эти процессы способствуют увеличению содержания растворенного холестерина и легко переходит, в русло крови больных жировой болезнью печени.

При жировой болезни печени, начиная от стадии стеатоза печени до стеатогепатита нарушается процесс энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

В последние десятилетия доказана роль энтерогепатической циркуляции желчных кислот в развитии жировой болезни печени. В данном случае особое значение в нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот придается кишечной микрофлоре. При нарушенной

ЭГЦ желчных кислот лишь небольшая их часть теряется с фекалиями. Поэтому содержание вторичных желчных кислот на примере литохолевой и дезоксихолевой кислот при ЖБП в случае стеатогепатита незначительны.

На основе полученных газохроматографических данных получен график зависимости содержания желчных кислот от различных стадиях поражения печени. (Рис.)

Таким образом, газохроматографическим методом определено содержание желчных кислот в сыворотке крови пациентов различной патологии печени и установлено, что у них статистически значимо выше, чем у здоровых людей. В результате проведенных анализов, нами, установлено, что в сыворотке крови у больных холециститом содержание желчных кислот составляет: ЛХК – $0,039 \pm 0,0006$; ДХК – $0,10 \pm 0,008$; ХДХК – $0,089 \pm 0,01$; Дег. ХК – $0,029 \pm 0,006$; ХК – $0,18 \pm 0,18 \pm 0,03$ мг/мл. Всесторонне изучено содержание желчных кислот в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. Выявлено, что при хронически активном гепатите содержание желчных кислот составляет: ЛХК – $0,013 \pm 0,003$; ДХК – $0,072 \pm 0,07$; ХДХК – $0,048 \pm 0,01$; Дег. ХК – $0,015 \pm 0,005$; ХК – $0,071 \pm 0,01$ мг/мл., у больных хронически персистирующий гепатитом составляет: ЛХК – $0,011 \pm 0,003$; ДХК – $0,038 \pm 0,005$; ХДХК – $0,037 \pm 0,004$; Дег. ХК – $0,016 \pm 0,005$; ХК – $0,0036 \pm 0,006$ мг/мл. У больных циррозом составляет: ЛХК – $0,009 \pm 0,001$; ДХК – $0,064 \pm 0,005$; ХДХК – $0,052 \pm 0,005$; Дег. ХК – $0,012 \pm 0,002$; ХК – $0,091 \pm 0,01$ мг/мл. Статистически значимая разница в содержании желчных кислот в сыворотке крови между пациентами со стеатозом печени на различных стадиях и стеатогепатитом существует в отношении первичных, вторичных и третичных желчных кислот. Так, при стеатозе печени в сравнении со стеатогепатитом уровень всех желчных кислот повышается. Концентрация первичных желчных кислот при стеатогепатите заметно увеличивается.

ЛИТЕРАТУРА

Parry G.J. Safety, tolerability and cerebrospinal fluid penetration of ursodeoxycholic acid in patients with amyotrophic lateral sclerosis / G.J. Parry, C.M. Rodriguez. M.M. Aranha et.al // *Clin Neuropharmacol.* 2010 – Vol.33, #1 / P.17–21.

Wang F., Zhao C., Tian Y., Yin Y., Effect of high blood levels of bile acid on respiratory functions of New Zealand rabbits // *Nan Fang Yi Ke Da Xue, Xue Bao*-2013-Vol 33, № 8. – P.1181–1184.

Magnusson M., Fischer B., Svensson J. et, al. Bile acids and coagulation factors: paradoxical association in children with chronic liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*-2013-Vol.25, N2. – P-152–158.

Rainar P.P. Primessing U., Harenkamp S. et.al. Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium-implications for serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation // *Heart* – 2013 – Vol.99, N22. – P.1685–1692.

Taylor D.R. Alaghband – Zadeh J, Cross G.F. et.al. Urine bile acids relate to glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index below $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ // *PLoS One* – 2014 – Vol.9, N4. – P.93 540

Буеверов А.О., Богомоллов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // *Тер.архив* – 2007 – Т 79. № 8 – С. 88–92.

Ильченко А.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке этиология, патогенез клинические проявления. А.А. Ильченко, Т.А. Мечетина // *Эксперим и клин. гастроэнтерол*-2009 № 5 – С. 99–109.

Fischer B., Bodin K., Stjernman H., et.al. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis // *J. Intern. Med.* – 2007 – Vol. 262-P. 254–262.

Абдурахмонов Д.Т. Алкогольная болезнь печени // *Российский журнал гастроэнтерол, гепатол., колопроктол.* – 2007 – Т-17 – № 6 с. 1–11.

Вовк, Е.И. Жировая болезнь печени в практике терапевта (Е.И. Вовк, Е.Ю. Тихоновская, А.Н. Комаровский // *Терапевт*, 2010 – № 4 – С. 5–17.

Мироджов Г.К. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на содержание желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени / Г.К. Мироджов, Н.А. Алимова, А.Х. Кадыров, З.Н. Расулова, // *Здравоохранение Таджикистана* 2017. – № 4. – С. 19–24.

Marschall H.U. Gallston disease / H.U. Marschall, C. Einarsson // *Journal of internal Medicine*, 2007 2 // P/529–542.