

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ З МЕХАНІЧНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ НЕПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ

Ратчик В. М., Турицька Т. Г., Снісар О. С.

ВСТУП

За останній час в структурі гастроентерологічної патології істотно збільшилася питома вага хворих на механічну жовтяницю не пухлинного генезу (МЖНГ). Розповсюдженість даної патології, складність її діагностики і лікування, незадовільні віддалені результати визначають високу актуальність цієї неоднозначної та невирішеної проблеми, при цьому механічна жовтяниця (МЖ) різко обтяжує стан хворих і відноситься до найбільш серйозних ускладнень захворювань органів гепатопанкреатодуоденальної зони^{1, 2, 3}.

Порушення виділення білірубину в жовчні шляхи з розвитком жовчної гіпертензії надає токсичну дію на гепатоцити з порушенням їх функції та веде до зміни властивостей та структури клітинних мембран, що обумовлено зміною складу мембранних ліпідів, холестерину та жирних кислот, порушенням активності мембранозв'язаних ферментів, що беруть участь у процесах транспорту через мембрану⁴. Внаслідок порушення детоксикаційної функції гепатоцитів та руйнування печінкових клітин у периферичній крові накопичуються такі речовини, як аміак, білірубін, вільні жирні кислоти, поліпептиди середньої молекулярної маси, поліаміни, індолі та фенолові похідні, сечовина та креатинін. Метаболіти, які концентруються в крові при печінковій недостатності (ПН), дають також вторинний гепатотропний ефект:

¹ Десятерик В. І., Котов О. В., Мамчур Д. В. Шляхи поліпшення хірургічного лікування механічної жовтяниці на тлі жовчнокам'яної хвороби. Український журнал хірургії. 2017. № 32. С. 100–105.

² Ничитайло М. Е., Грубник В. В. Минимально инвазивная хирургия патологии желчных протоков. К. : Здоров'я, 2005: 422 с.

³ Qiong Gong, Peng Zhu, Binhao ZhangXiao-ping Chen et al. Safety and efficacy of n-3 fatty acid-based parenteral nutrition in patients with obstructive jaundice: a propensity-matched study *Eur. J Clin Nutr.* 2018; 72(8): 1159–1166.

⁴ Иоффе И. В., Потеряхин В. П. Динамика изменений биохимических показателей крови у больных при обтурационной желтухе, обусловленной холедохолитиазом, под влиянием плазмафереза. *Клин. Хирургия.* 2010; 4: 19–20.

вони блокують окислювальні ферментні системи печінки, що визначає виникнення гепатоцеребральної недостатності⁵.

Одним з універсальних механізмів пошкодження та загибелі клітин при МЖ є процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та зростаюча ендотоксемія^{6,7}. МЖ індукує інтестинальний оксидативний стрес, який може бути ключовим фактором, що сприяє інтестинальній бар'єрній недостатності та розвитку септичних ускладнень⁸.

Для МЖ як доброякісного, так і пухлинного генезу характерна гіпербілірубінемія до 150–200–300 мкмоль/л і вище, в основному за рахунок прямої фракції білірубину, тобто пов'язаного з глюкоуроновою кислотою. Але при тривалій – більше 1–1,5 місяців і інтенсивній жовтяниці через дегенеративні зміни печінкових клітин може підвищуватися і непрямий білірубін⁹. Кон'югована гіпербілірубінемія є специфічною для холестазу, якщо одночасно відзначається підвищення рівня дужної фосфатази (ЛФ). Однак гіпербілірубінемія виявляється не постійно і її наявність свідчить про тяжке ураження гепатоцитів або жовчних проток. У той же час нормальний рівень білірубину не виключає холестазу¹⁰. Порушення функції печінки та зміни клініко-лабораторних маркерів у хірургічній практиці зустрічаються часто, але інтерпретуються по-різному, тому що паралельно з прогресуванням жовтяниці розвиваються явища ПН¹¹. Вона розглядається як поняття клініко-лабораторне, яке виявляється, переважно, порушенням біохімічних показників та функціональних проб печінки і не має специфічних клінічних ознак, що призводить до суб'єктивної оцінки стану хворих. Складнощі у визначенні поняття ПН

⁵ Uslu A., Taşlı F. A., Nart A. et al. Human kidney histopathology in acute obstructive jaundice: a prospective study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22 (12): 1458–1465.

⁶ Yorganci K., Baykal A., Kologlu M. et al. Endotoxin challenge causes a proinflammatory state in obstructive jaundice. *J. Invest. Surg.* 2004; 17: 119–126.

⁷ Assimakopoulos S. F., Thomopoulos K. C., Patsoukis N. Evidence for intestinal oxidative stress in patients with obstructive jaundice. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36 (3): 181–187.

⁸ Болевич С. Б., Ступин В. А., Гахраманов Т. В. и др. Особенности течения свободнорадикальных процессов у больных с механической желтухой и методы их коррекции. *Хирургия.* 2010; 7: 65–70.

⁹ Рязанов Д. Ю., Шмігаль І. П. Зміни біохімічного складу жовчі у хворих на механічну жовтяницю. *Матеріали ХХ з'їзду хірургів України. Тернопіль, 2002; 2: 836–838.*

¹⁰ Натальский А. А., Тарасенко С. В., Зайцев О. В., Песков О. Д. Современные представления о печеночной недостаточности в хирургии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.* 2014; 4: 138–147.

¹¹ Безродний Б. Г., Колосович І. В., Сидоренко Р. А., Циганок А. М. Хірургічне лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів. Київ : LAT & K, 2019: 450 с.

обумовлені як різноманітням функцій печінки, так і відсутністю чітких критеріїв відмежування компенсації та декомпенсації.

Отже у хворих з МЖ наступаюча декомпенсація і прогресуюча ендогенна інтоксикація (ЕІ) визначаються тривалістю підпечінкового блоку і незворотними некробіотичними змінами, що формуються в печінці.

Мета роботи. Оцінка біохімічних маркерів ендогенної інтоксикації у хворих з механічною жовтяницею не пухлинного генезу в залежності від рівня білірубінемії

Матеріал і методи дослідження. В основу роботи покладений ретро- і проспективний аналіз обстеження та лікування 273 хворих з МЖНГ. Хворі розподілені за інтенсивністю МЖ в залежності від рівня білірубінемії, як інтегрального показника підпечінкового холестазу на три групи. Групу А склали 78 хворих (28,6%), у яких вміст білірубину не перевищував 100 мкмоль/л і становив в середньому – (53,4±14,9) мкмоль/л, групу Б – 122 пацієнти (44,7%) з білірубіном від 100 мкмоль/л до 200 мкмоль/л, середній показник становив (135,2±9,0) мкмоль/л, групу С склали 73 хворих (26,7%), у яких білірубін був вищий за 200 мкмоль/л (250,1±15,4) мкмоль/л.

З метою вивчення змін біохімічних показників крові, які характеризують фіброз, холестаз, ліпідний обмін у пацієнтів при порушенні прохідності проток панкреатобіліарної зони у сироватці крові визначали ліпідів, активність гамаглутамілтрансферази, використовуючи набори біотесту "Lachema", загальний вміст холестеролу – за методом Ілька, β-ліпопротеїни (β-ЛП) – за Бурштейном і Самаєм, Х-ліпопротеїни (Х-ЛП) – за Wehr, гексозаміни (ГА) – за Римінгтоном, жовчні кислоти – за Фрошем¹², антиокислювальну активність (АОА), активність церулоплазміну (ЦП) – за Ревіним¹³, оксипролін (ОП), оксипролін вільний (ОПВ), ОПБ – за Осадчуком¹⁴. Оцінку показників, які вивчалися, давали відповідно до їх змін від мінімальної та максимальної межі фізіологічної норми. Стан ПОЛ оцінювали за концентрацією тіобарбітурової кислоти – активних продуктів у плазмі та еритроцитах¹⁵. Вміст проміжних продуктів

¹² Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. Минск : Беларусь, 2000: 463 с.

¹³ Спектор Е. Б., Анапенко А. А., Политова Л. Н. Определение общей антиоксидантной активности плазмы крови и ликвора. Лабораторное дело. 1984; 1: 26–28.

¹⁴ Осадчук М. А., Капустин В. М. Белковосвязанный оксипролин плазмы крови при остром вирусном гепатите. Лабораторное дело. 1987: 7: 508–510.

¹⁵ Овсяннікова Л. М., Альохіна С. М., Дробінська О. В. та ін. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС: методичні рекомендації. К., 1999: 23 с.

ПОЛ оцінювали за поглинанням екстрагованими ліпідами монохроматичного світлового потоку в ультрафіолетовій області спектру¹⁶. Для оцінки рівноваги в системі ПОЛ-АОЗ був використаний коефіцієнт співвідношення ЦП/ МДА $\times 100$. Оптичну щільність гептанової фази екстрагованих ліпідів плазми крові ілізованих еритроцитів вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 220 нм, що відображає концентрацію ізолюваних подвійних зв'язків у ненасичених ліпідах, які є субстратами ПОЛ. Вміст ДК визначали при довжині хвилі 232 нм, оксидієнових кон'югатів (ОДК) – при 278 нм і при довжині хвилі 400 нм – так звані Шифові основи (ШО) – кінцеві продукти ПОЛ. Також розраховували індекси окислення E232/E220, E278/E220, E400/E220, які відображають відносний вміст, відповідно первинних, вторинних і кінцевих молекулярних продуктів ліпопероксидації.

Оцінка ендогенної інтоксикації проводилася за вмістом у крові молекул середньої маси (МСМ) і речовин середньої і низької молекулярної маси (РСiНММ)¹⁷.

Вивчення спектру ЖК у жовчі, компонентів ліпідного спектру в крові і жовчі проводили методом тонкошарової хроматографії на силікогелі. Жовчні кислоти в жовчі визначали методом Д. І. Лежаві¹⁸. Можливості даного методу дозволяли розподілити жовчні кислоти на такі фракції: таурохолева кислота (ТХ), тауродіоксихоланова кислота (ТДЮН), глікохолева кислота (ГХ) і глікодіоксихоланова кислота (ГДЮН). Ліпіди й ефіри ХС визначали методом В. Н. Ростовцева, Г. Е. Резник¹⁹. Спектр ЖК вивчали в жовчі, отриманій безпосередньо з жовчного міхура і загальної жовчної протоки (ЗЖП). Розділялись наступні основні ліпідні компоненти – фосфоліпіди (ФЛ), вільний холестерол (ВХС), неестерифіковані жирні кислоти (НЕЖК), тригліцеріди (ТГ), ефіри холестеролу (ЕХС). Ефіри холестеролу розподілялись в системі гептан-толуол (80:20), на ЕХС з полінасиченими і насиченими жирними кислотами.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, які реалізувалися стандартним

¹⁶ Аношина М. Ю., Сухавий М. В., Ющенко П. В. и др. Свободнорадикальное окисление липидов и стойкость к гемолизу эритроцитов у хворих с гемофилией в патогенезе развития осложненной болезни. Лабораторная диагностика. 2000; 1: 12–15.

¹⁷ Кузнецов Н. А., Шапошников М. В., Озерин А. Н. и др. Способ определения эндогенной интоксикации по содержанию в крови веществ низкой и средней молекулярной массы. Патент: RU 2 324 943 C2 2008.05.20. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2324943C2_20080520

¹⁸ Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. Минск : Беларусь, 2000: 463 с.

¹⁹ Ibid.

пакетом прикладних програм Statistica for Windows 10.0. Відмінності, отримані шляхом парних порівнянь, вважали можливими при $p < 0,05$.

1. Механізми розвитку синдрому ендогенної інтоксикації

в залежності від рівня механічної жовтяниці непухлинного генезу

Враховуючи, що основною ознакою МЖ є білірубінемія з накопиченням ЖК, що відображують ретенційний варіант синдрому ЕІ, для більш цілісного уявлення розвитку МЖНГ, прогнозування перебігу захворювання, досить важливим було вивчення МСМ, РСiНММ, продуктів ПОЛ. Важлива патогенетична роль в формуванні ЕІ належить середньомолекулярним пептидам, надлишкова продукція яких викликає розлад різних фізіологічних процесів. Тому вивчення рівня такого універсального біохімічного маркера ЕІ, як МСМ, є найбільш перспективним.

У результаті дослідження встановлено, що у 75,0% хворих, за середньогруповими даними, рівень МСМ був підвищений у 1,7 рази та складав (786,9±42,7) мг/мл ($P < 0,001$). Характеристика його змін наведена у табл. 1, дані якої свідчать в цілому про поступове зростання МСМ, в залежності від інтенсивності жовтяниці. У пацієнтів групи А підвищення концентрації МСМ в 1,6 рази ($P < 0,05$) відображувалося на клінічних показниках: зменшувався рівень гемоглобіну ($r = -0,42$; $P = 0,003$), збільшувалися рівень лейкоцитозу ($r = 0,43$; $P = 0,002$) та ШОЕ ($r = 0,56$; $P = 0,002$).

Таблиця 1

Характеристика синдрому ендогенної інтоксикації за біохімічними маркерами

Біохімічний показник, одиниця вимірювання	Контроль а група (n = 40)	група А (n = 78)	група Б (n = 122)	група С (n = 73)
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
МСМ, мг/л	445,60 ± 18,20	700,40 ± 43,38*	733,59 ± 52,52*	830,83 ± 64,05*
РСiНММ ₂₁₀ , од.	0,223 ± 0,020	0,401 ± 0,024*	0,402 ± 0,026*	0,435 ± 0,027*
РСiНММ ₂₅₄ , од.	0,0159 ± 0,0030	0,0390 ± 0,0020*	0,0419 ± 0,0030*	0,0446 ± 0,0037*.*
РСiНММ ₂₈₀ , од.	0,0333 ± 0,0030	0,0577 ± 0,0030*	0,0604 ± 0,0030*	0,0617 ± 0,0050*
ЖК, ммоль/л	0,144 ± 0,027	0,290 ± 0,014*	0,341 ± 0,040*	0,489 ± 0,036*.*.*

Примітки:

* – вірогідність змін порівняно з контролем ($P < 0,05$).

** – вірогідність змін порівняно з показниками хворих групи А ($P < 0,05$).

*** – вірогідність змін між показниками груп Б та С ($P < 0,05$).

Слід підкреслити, що у хворих, в яких порушення прохідності були пов'язані з obturaцією просвіту жовчних проток внаслідок жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), холедохолітіазу, резидуального холедохолітіазу синдром ЕІ, за рівнем МСМ, формувався вже на початковому етапі розвитку МЖ ($r = 0,78$; $P < 0,001$). Причому зі збільшенням кількості конкрементів рівень МСМ зростав ($r = 0,76$; $P < 0,05$).

У хворих групи Б підвищення вмісту середніх молекул в 1,7 рази ($P < 0,05$) також супроводжувалося зростанням лейкоцитозу ($r = 0,53$; $P = 0,036$).

У хворих групи С збільшення продукції МСМ супроводжувалося гіпертермією ($r = 0,57$; $P = 0,026$), зростанням ШЗЕ ($r = 0,54$; $P = 0,039$).

Традиційною характеристикою ендотоксинів визнана їх молекулярна маса, а показник її нижче 500 Д вважається своєрідною демаркаційною крапкою, за якою перебувають молекулярні маси дрібних “азотистих шлаків”. Тому досить важливим було вивчення вмісту інших фракцій РСiНММ. Як видно з табл. 1, з посиленням тяжкості жовтяниці найвищий рівень зростання мав пул токсичної фракції РСiНММ254, вміст якої збільшувався у пацієнтів групи С в 2,8 рази ($P < 0,05$) та корелював з гіпертермією ($r = 0,65$; $P = 0,017$), і ознобом ($r = 0,58$; $P = 0,048$).

У хворих груп А та Б концентрація РСiНММ254 була збільшеною в 2,5 ($P < 0,05$) та 2,6 ($P < 0,05$) рази, відповідно. З її зростанням посилювався біль в епігастрії ($r = 0,58$; $P = 0,048$).

Оскільки ця фракція складається з найбільш токсичних гідрофобних речовин, які володіють високою спорідненістю до біологічних структур, та перебувають в плазмі практично повністю у зв'язаному стані у вигляді комплексів з альбуміном або ліпопротеїнами низької щільності, слід передбачати, що зростання її рівня зв'язано, з активацією процесів вільнорадикального окислювання.

Крім того, приріст цієї фракції свідчив про активне залучення в катаболічні процеси не тільки білків, а й нуклеїнових кислот. Така закономірність була характерною для початкової стадії МЖ у хворих групи А, в яких підпечінковий холестаза був обумовлений obturaцією просвіту жовчних проток внаслідок ЖКХ, холедохолітіазу, резидуального холедохолітіазу ($r = 0,51$; $P < 0,01$) та у пацієнтів групи Б, особливо зі стриктурою холедоуху ($r = 0,81$; $P = 0,027$).

Рівень зростання вмісту РСiНММ280 був меншим, ніж РСiНММ254, тобто активація катаболічних процесів в організмі була менш вираженою, але закономірність її залежності від тяжкості холестазу зберігалася. Причому у хворих підгрупи А зростання вмісту РСiНММ280 в 1,7 рази ($P < 0,05$) супроводжувалося зниженим рівнем

еритроцитів ($r = -0,44$; $P = 0,02$), а у хворих підгрупи С явища ЕІ, з подвійним приростом РСiНММ280 ($P < 0,05$), супроводжувалися гіпертермічним синдромом ($r = 0,64$; $P = 0,024$).

Посилена активація процесів організації сполучної тканини спостерігалася у переважної кількості пацієнтів, незалежно від тяжкості жовтяниці (рис. 1, табл. 2).

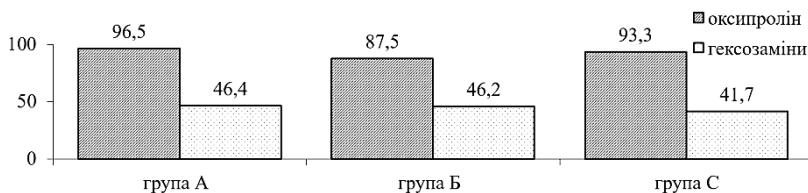


Рис. 1. Частота виявлення змін біохімічних маркерів, відображуючих процеси організації сполучної тканини

Про це свідчить підвищення вмісту ОПБ у хворих групи А в 1,5 рази ($207,14 \pm 9,86$) мкмоль/л ($P < 0,001$).

Таблиця 2

**Характеристика метаболізму колагену
в залежності від ступеня холестазу**

Біохімічний показник, одиниця вимірювання	Контрольна група (n = 40)	група А (n = 78)	група Б (n = 122)	група С (n = 73)
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
ОПБ, мкмоль/л	136,04±4,30	209,53±8,89*	207,21±15,20*	251,95±24,32*
ОПВ, мкмоль/л	10,92±2,10	10,87±1,11	7,71±0,70	12,36±2,91
ГА, ммоль/л	5,61±0,22	7,62±0,45*	7,92±0,23*	8,38±0,31*

Примітка. * – вірогідність змін порівняно з контролем ($P < 0,05$).

Пряма кореляція вмісту ОПБ, який у 87,5% пацієнтів групи Б зростав в 1,6 рази ($229,05 \pm 12,87$) мкмоль/л ($P < 0,001$) з множинними конкрементами в просвіті ЗЖП ($r = 0,66$; $P < 0,01$) вказує на причинну асоціацію розвитку фіброзу з холедохолітазом.

Аналогічна закономірність зберігалася і при більш тяжкому ступені холестазу. Так, в групі С майже у всіх пацієнтів вміст ОПБ підвищувався в 1,9 рази ($268,01 \pm 23,29$) мкмоль/л ($P < 0,001$) та корелював з наявністю конкрементів в просвіті холедоуху ($r = 0,99$; $P = 0,034$).

У пацієнтів груп Б та С процеси деструкції колагену посилювалися при наявності конкрементів в холедоуху ($r = 0,66$; $P < 0,01$ та $r = 1,0$; $P < 0,001$, відповідно).

Підвищення концентрації ГА в 1,4 рази, яка склала у пацієнтів групи А – (7,62±0,45) ммоль/л ($P < 0,001$), групи Б – (7,92±0,23) ммоль/л ($P < 0,01$), групи С – (8,38±0,31) ммоль/л ($P < 0,001$) підтверджувало розвиток фіброзу печінки майже у половини пацієнтів. Кореляційний зв'язок їх рівня із ШЗЕ у пацієнтів підгрупи А ($r = 0,42$; $P = 0,030$) дозволяє вважати ГА не тільки маркером холестазу, а й реактантом гострої фази запалення на початковому етапі розвитку холестазу.

Відомий взаємозв'язок синдрому ЕІ з порушенням обміну, в результаті чого метаболіти проявляють агресивність до власних тканин. Тому важливим було вивчити стан обміну ліпідів у обстежених хворих (табл. 3)

Таблиця 3

Характеристика показників ліпідного обміну у обстежених хворих

Біохімічний показник, одиниця вимірювання	Контроль на група (n = 20)	Підгрупи (M ± m)		
		А (n = 78)	Б (n = 122)	С (n = 73)
Ліпіди, г/л	6,00±0,70	6,21±0,42	7,19±0,84	8,36±0,83 ^{*,**}
ХС, ммоль/л	5,20±0,60	7,05±0,27 [*]	8,50±0,53 ^{*,**}	10,90±0,86 ^{*,**,*}
ТГ, ммоль/л	1,16±0,06	1,57±0,13 [*]	2,14±0,35 [*]	3,19±0,32 ^{*,**,*}
В-ЛП, од	45,00±2,25	57,23±3,76 [*]	73,96±9,11 [*]	93,68±8,10 ^{*,**}
Х-ЛП, од/мл	2,75±0,28	10,86±3,02 [*]	26,97±10,39 [*]	7,43±20,21 ^{*,**,*}
ФЛ, ммоль/л	83,12±4,16	77,39±4,55	81,26±4,20	115,56±16,4 ^{**}

Примітки:

* – вірогідність змін порівняно з контролем ($P < 0,05$).

** – вірогідність змін порівняно з показниками хворих групи А ($P < 0,05$).

*** – вірогідність змін між показниками груп Б та С ($P < 0,05$).

Ознаки дисліпідемії встановлені у більшості пацієнтів. Гіперліпідемія за рахунок достовірного збільшення рівня ЗЛ в 1,4 рази ($P < 0,05$) була характерною тільки для важкого ступеня холестазу, тоді як концентрація холестеролу та триацилгліцеринів поступово зростала по мірі підвищення тяжкості МЖ. При цьому досить логічно є кореляційна залежність між рівнем загальних ліпідів (ЗЛ) та ХС ($r = 0,73$; $P = 0,025$), ТГ ($r = 0,67$; $P = 0,049$), β-ЛП ($r = 0,90$; $P < 0,001$) та Х-ЛП ($r = 0,82$; $P = 0,007$).

Пряма кореляція, виявлена у хворих групи А між вмістом ТГ та МСМ ($r = 0,51$; $P = 0,035$) і РСІНММ₂₅₄ ($r = 0,52$; $P = 0,033$) свідчить, що активація катаболічних процесів на початковому етапі розвитку холестазу відбувалася за підтримкою надлишкового синтезу ТГ.

Поглиблення дисліпідемії при подальшому розвитку холестазу, тобто у хворих групи Б, підтверджувало крім зростання рівня ХС, прямою кореляцією між рівнем його з ЖК ($r = 0,68$; $P = 0,004$). Звертає увагу, що гіпертриацилгліцеринемія у цих пацієнтів корелювала саме з наявністю конкрементів у холедоку ($r = 0,61$; $P = 0,034$).

У підгрупі С ця закономірність підтверджувалася ($r = 0,65$; $P = 0,009$), особливо у пацієнтів з конкрементами в порожнині жовчного міхура ($r = 0,60$; $P < 0,05$). Крім того, у пацієнтів підгрупи С з підвищенням рівня ХС посилювалися процеси деградації колагену, на що вказує пряма кореляція між ХС та рівнем ОПВ ($r = 0,90$; $P = 0,037$).

Відомо, що ТГ відіграють провідну роль в утворенні ліпопротеїнів і підвищення його вмісту відображує підсилення продукції ліпопротеїнів дуже низької щільності, тобто пре- β -ліпопротеїнів, які у крові переутворюються в ліпопротеїни низької щільності, тобто β -ЛП.

Аналіз вмісту β -ЛП, дозволив встановити також надлишкове їх утворення, що залежало від тяжкості жовтяниці.

Вже на початковому етапі його розвитку (група А) рівень β -ЛП корелював з вмістом ЖК ($r = 0,47$; $P < 0,05$), особливо у пацієнтів з численними конкрементами ($r = 0,87$; $P = 0,012$).

Зростання холестазу (у групах Б та С) супроводжувалося підвищенням β -ЛП ($r = 0,72$; $P = 0,006$ та $r = 0,69$; $P = 0,019$, відповідно).

Підвищення рівня аномального Х-ЛП підтверджувало його участь у розвитку внутрішньопечінкового холестазу, про що свідчить прямий зв'язок його вмісту з концентрацією ЖК ($r = 0,67$; $P < 0,001$) та ГГТ ($r = 0,54$; $P = 0,005$) у пацієнтів групи А та у хворих групи С ($r = 0,55$; $P = 0,033$ та $r = 0,70$; $P = 0,004$, відповідно), а також з ГГТ ($r = 0,70$; $P = 0,005$) в групі Б. Крім того, виявлений у групі А прямий зв'язок між МСМ та Х-ЛП ($r = 0,63$; $P = 0,002$) свідчить про участь останнього в формуванні синдрому ЕІ.

Отже, гіперліпідемія за рахунок підвищеного рівня ЗЛ, ХС та ТГ свідчить про порушення механізмів утилізації жиру з крові, одним з яких є зміни транспорту ХС, на що вказує β -ліпопротеїнемія. Кореляційні взаємозв'язки, що встановлені між маркерами жовтяниці та дисліпідемії свідчать про чітку закономірність поглиблення біохімічних змін ліпідного обміну з посиленням рівня МЖ.

Синтез ФЛ при цьому суттєво не змінювався у хворих підгруп А та Б, а у пацієнтів підгрупи С рівень його навіть підвищувався, що може свідчити про напруженість компенсаторних механізмів в системі ліпідного обміну.

Негативний кореляційний зв'язок ОПВ з ХС, який є гідрофобним ендотоксином ($r = -0,86$; $P < 0,001$) та Х-ЛП ($r = -0,87$; $P < 0,05$)

у пацієнтів групи А вказує на причинну асоціацію розвитку фіброзу при синдромі ЕІ на початковій стадії розвитку МЖ.

Отже, синдром ЕІ на початковій стадії розвитку МЖ в підгрупі А формується при підтримці надлишкового синтезу ТГ та є причиною розвитку фібротичних процесів.

Порушення ліпідного обміну виявляються в безпосередньому взаємозв'язку з процесами ПОЛ, що розвиваються на рівні клітинних мембран, а активація цих процесів вважається важливим патофізіологічним механізмом розвитку ендотоксикозу. Тому вивчення стану оксидативного гомеостазу є необхідним для розуміння механізмів розвитку підпечінкового холестазу непухлинного генезу.

2. Стан перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту при МЖНГ

Зміни в системі окислювального гомеостазу спостерігалися у переважної кількості пацієнтів. Аналізуючи процеси вільнорадикального окислювання як у гептановій фракції ліпідного екстракту, яка відображує пероксидацію нейтральних ліпідів, так і в ізопропанольній, яка відбиває пероксидацію фосфоліпідів, встановлена тенденція до їх поступового посилення за рахунок підвищення вмісту субстратів та первинних і вторинних продуктів ПОЛ (табл. 4).

З підвищенням вмістом субстратів ПОЛ у гептановій фазі цілком закономірно зростає рівень первинних продуктів: у хворих групи А – ДК ($r = 0,93$; $P < 0,001$), ОДК ($r = 0,72$; $P < 0,001$), у хворих групи Б – ДК ($r = 0,91$; $P < 0,001$), у групі С – ДК ($r = 0,97$; $P < 0,001$).

В свою чергу з надлишковим рівнем ДК зростає продукція ОДК у пацієнтів групи А ($r = 0,70$; $P < 0,001$), а в групі Б підвищується вміст МДА у плазмі ($r = 0,82$; $P = 0,002$).

У хворих групи А саме надлишкове утворення вторинних продуктів ПОЛ, створює умови для розвитку синдрому ЕІ, що підтверджується прямою кореляцією концентрації МДА в еритроцитах з МСМ ($r = 0,47$; $P = 0,018$). В цих умовах встановлена також активна участь реакцій вільнорадикального окислювання в розвитку фіброзу, на що вказує прямий кореляційний зв'язок між вмістом ОПБ та МДА в еритроцитах ($r = 0,82$; $P = 0,002$).

У хворих групи Б з підвищенням рівня МДА в плазмі асоціюються порушення ліпідного обміну, що проявляється зростанням вмісту ТГ ($r = 0,69$; $P = 0,014$), β -ЛП ($r = 0,59$; $P = 0,042$), особливо у пацієнтів з холедохокалькульозом ($r = 0,87$; $P < 0,001$).

При подальшому прогресуванні холестазу (група С) зростання ГГТ асоціюється з МДА в еритроцитах ($r = 0,74$; $P < 0,01$), який в свою

чергу прямо корелює з Х-ЛП ($r = 0,67$; $P = 0,033$) та негативно – з ГА ($r = -0,71$; $P = 0,02$).

Таблиця 4

**Характеристика показників системи ПОЛ-АОЗ
в залежності від ступеня МЖ**

Показник, одиниця вимірювання	Фаза	Контрольна група (n = 20)	група А (n = 78)	група Б (n = 122)	група С (n = 73)
		M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
ПЗ, від.од./мл	α	0,99±0,04	1,40±0,07*	1,39±0,15*	1,51±0,12*
	β	3,12±0,12	4,94±0,69*	4,25±0,36*	4,43±0,28*
ДК, від.од./мл	α	0,67±0,03	0,92±0,07*	0,89±0,13	1,05±0,13*
	β	1,53±0,08	2,45±0,27*	2,06±0,22*	2,91±0,47*
ОДК, від.од./мл	α	0	0	0	0,05±0,03
	β	0,80±0,05	0,88±0,07	0,92±0,08	1,21±0,24
ШО, від.од./мл	α	0	0	0	0
	β	слідові кіл-ті	0,51±0,09	0,38±0,07	0,74±0,18
МДА, плаз., нмоль/мл		2,03±0,13	3,89±0,23*	6,11±1,10* **	13,25±2,19* **,***
МДА, ерит., нмоль/мл		32,75±1,06	38,69±1,17*	38,99±1,34*	35,26±2,40
СОД, ум.од.		30,30±1,92	42,29±4,56*	34,27±6,02	31,95±3,98
ЦП, мл/мг		308,08±8,73	491,10±26,64*	595,80±61,94*	554,26±37,23*
Су, мкмоль/л		17,70±0,57	29,36±0,91*	32,31±1,19*	30,80±1,27*
Су/ЦП		7,80±0,95	9,01±0,43	8,69±0,56	8,27±0,28

Примітки:

1. α – гептанова фаза.
2. β – ізопропанольна фаза.
3. * – вірогідність змін показників контролю та хворих ($P < 0,05$).
4. ** – вірогідність змін показників порівняно з групою А ($P < 0,05$).
5. *** – вірогідність змін показників хворих груп Б і С ($P < 0,05$).

Інтенсифікація процесів ліпопероксидації при збільшенні ступеня холестазу поглиблює рівень ендогенної інтоксикації. Цей факт підтверджується також наявністю позитивної кореляції між вмістом вторинного продукту ПОЛ – МДА в плазмі і показником ендотоксемії – МСМ при цьому ($r = 0,84$; $P < 0,001$).

Отже, в умовах підпечінкового холестазу непухлинного генезу нестерифіковані інтермедіанти пероксидації жирних кислот, екстрагованих гептановою фазою, зокрема, МДА, слід вважати ендогенними токсинами, які на початковій стадії розвитку холестазу індукують синдром ЕІ, посилюючи його вплив на процеси запалення та фіброзу.

Аналізуючи процеси пероксидації фосфоліпідів за вмістом продуктів ПОЛ в ізопропанольній фракції ліпідного екстракту, слід визначити надлишкове утворення ДК при підвищеному рівні субстрату ПОЛ – ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ): у хворих групи А ($r = 0,86$; $P < 0,001$), у хворих групи Б ($r = 0,89$; $P < 0,001$), у групі С ($r = 0,86$; $P = 0,007$). При підвищеному рівні ДК у хворих групи А з'являються кінцеві продукти ПОЛ – ШО ($r = 0,50$; $P = 0,007$), а в групі Б – зростає вміст ОДК ($r = 0,68$; $P = 0,021$).

Підвищення ОДК у пацієнтів групи А супроводжувалося продукцією ШО ($r = 0,38$; $P = 0,043$), та зростанням МСМ ($r = 0,49$; $P < 0,01$).

При прогресуванні холестазу (група С) ОДК проявляють себе як ендотоксини, індукуючи активацію катаболічних процесів, на що вказує пряма кореляція між їх вмістом та МСМ ($r = 0,67$; $P = 0,049$) та їх фракцією РСiНММ₂₈₀ ($r = 0,74$; $P = 0,022$).

Продукти пероксидації фосфоліпідів приймають активну участь у обміні ліпідів та процесах фіброзування: на початковому етапі (група А) розвитку холестазу вміст субстрату ПОЛ – ІПЗ та ДК негативно корелюють з рівнем ОПБ ($r = -0,46$; $P = 0,016$ та $r = -0,47$; $P = 0,013$).

У пацієнтів групи Б встановлена пряма кореляція між концентрацією ІПЗ та ЗЛ ($r = 0,72$; $P = 0,03$), ШО негативно корелюють з ОПБ ($r = -0,64$; $P = 0,034$).

Прогресування холестазу (супроводжується прямою кореляцією вмісту ДК та ТГ ($r = 0,73$; $P = 0,025$).

Таким чином, в умовах МЖНГ синдром ЕІ формується при впливі ендогенних токсичних субстанцій пероксидного походження, якими на початковому етапі розвитку жовтяниці слід вважати: ОДК в ізопропанольній фракції ліпідного екстракту та МДА в еритроцитах з наступним розвитком каскаду порушень метаболічних процесів. По мірі прогресування холестатичного процесу агресивна дія ОДК посилюється. Однією з причин розвитку ендотоксикозу є порушення функціонального стану фізіологічних систем організму, які відповідають за зв'язування, інактивацію та елімінацію токсичних продуктів. Однією з таких систем є антиоксидантна.

Ключовим механізмом захисту організму від окислювального стресу є ферменти церулоплазмін (ЦП), який оцінюється як головний циркулюючий фермент АОЗ плазми і СОД.

Активність антиоксидантного ферменту ЦП була підвищена у хворих групи А на 62,7%, активність СОД – на 41,0%. Зміна показників АОЗ – СОД та ЦП у цих хворих була односпрямованою. У 57,1% хворих активність СОД підвищена на 97,1% (59,72±3,42)

ум. од./мл ($P < 0,01$) та у 85,0 % активність ЦП підвищена на 69,7 % ($522,95 \pm 3,42$) мг/мл ($P < 0,001$).

Зважаючи на виявлені зміни показників системи ПОЛ–АОЗ, для оцінки рівноваги в ній, був проведений аналіз зміни коефіцієнту співвідношення ЦП/МДАх100, значення якого можна розцінювати як антиоксидантний ступінь захисту, який має сироватка крові (обидва показники визначали у плазмі крові). Встановлено, що при нормі ($1,48 \pm 0,03$), у 40,0 % хворих групи А він знижувався у 1,2 рази до ($1,42 \pm 0,13$) ($P < 0,05$) та у 60,0 % пацієнтів – у 1,7 рази до ($1,02 \pm 0,14$) ($P < 0,01$).

Оцінюючи в цілому вміст продуктів системи ПОЛ–АОЗ у групи А хворих, треба відзначити інтенсифікацію ліпопероксидації, накопичення вторинних і кінцевих продуктів ПОЛ на тлі компенсованих змін активності ферментів антиоксидантного захисту, призначених для усування надмірної кількості вільнорадикальних продуктів та їх метаболітів.

Зміна активності СОД у хворих підгрупи Б була різноспрямованою. У 45,5 % пацієнтів зниження активності СОД було меншим від контролю на 51,8 % ($14,59 \pm 2,11$) ум. од./мл ($P < 0,01$), тоді як підвищення 54,5 % хворих значно більшим на 67,2 % ($50,67 \pm 3,4$) ум. од./мл ($P < 0,001$). Активність ЦП була значно підвищена – до ($631,78 \pm 61,94$) мг/мл ($P < 0,01$) у 91,0 % хворих. Коефіцієнт ЦП/МДАх100 був значно знижений (у 1,9 рази) у 70,0 % пацієнтів і складав ($0,90 \pm 0,15$). Зміни вмісту продуктів ПОЛ у хворих групи Б визначаються на тлі декомпенсованих змін у ланці захисту від ПОЛ антиоксидантного ферменту першої лінії – СОД, активність якої у 45,5 % хворих знижена на відміну від хворих групи А, де зміни її носять компенсований характер, оскільки її активність підвищена у 97,1 % хворих. У хворих групи С коефіцієнт антиоксидантного захисту ЦП/МДАх100 був різко знижений в порівнянні з вище описаними і складав ($0,53 \pm 0,07$).

При аналізі особливостей стану ПОЛ–АОЗ, в залежності від ступеня холестазу було встановлено підвищення вторинного продукту ПОЛ – МДА у плазмі у групах Б і С на відміну від групи А в 1,6 та 3,4 рази, відповідно. Накопичення кінцевих продуктів ПОЛ – ШО було значно більшим у підгрупі С з більш вираженим ступенем холестазу. Коефіцієнт, що відображає ступінь антиоксидантного захисту ЦП/МДАх100 знижується при підвищенні ступеня жовтяниці. У хворих групи А він складав ($1,78 \pm 0,15$), групи Б – ($1,22 \pm 0,22$) і групи С – ($0,53 \pm 0,07$). Треба також відмітити, що на тлі недостатнього антиоксидантного захисту першої лінії у хворих групи Б, а, особливо групи С спостерігається підвищення продуктів ПОЛ – ДК

у 1,3 і 1,9 рази та МДА у 3,0 і 6,5 рази, відповідно, що вказує на наявність оксидантного стресу у цих хворих, який призводить до порушення структурно-функціональної стабільності мембран клітин.

3. Характер змін спектру жовчних кислот і ліпідних компонентів у хворих з механічною жовтяницею не пухлинного генезу

Дані про вміст ЖК в жовчі із жовчного міхура наведені в табл. 5

Таблиця 5

Спектр жовчних кислот в міхуровій жовчі хворих з різним ступенем МЖ

Підгрупа	Вміст окремих жовчних кислот, М±m					
	ТХ, г/л	ТДІОН, г/л	ГХ, г/л	ГДІОН, г/л	загальний вміст ЖК, г/л	Г/Г
А (n = 78)	2,60 ± 0,70*	3,68 ± 1,01*	6,18 ± 2,51	6,29 ± 2,45*	19,52 ± 7,21*	2,31 ± 0,57
Б (n = 122)	10,18 ± 4,32*	15,00 ± 3,30*	17,95 ± 8,37	19,71 ± 9,49	78,43 ± 18,16*	1,83 ± 0,38
С (n = 73)	0,18 ± 0,09	0,10 ± 0,01	1,22 ± 0,62	1,32 ± 0,14	2,75 ± 0,65	2,46 ± 0,55

Примітка. * – вірогідність змін показників порівняно з групою С ($P < 0,05$).

Як видно з представлених середньогрупових даних, жовч хворих групи С (з більш вираженим ступенем холестазу) характеризується дуже низькими значеннями загального вмісту ЖК і окремих їх фракцій в порівнянні з групами А та Б.

Різко знижений вміст окремих ЖК в жовчі хворих групи С свідчить про те, що більш виражений ступінь холестазу викликає значні зміни функціонального стану печінки, що призводить до зниження рівня ЖК і зміни їх складу. Ці зміни можуть бути пов'язані з пригніченням мікросомальної системи гідроксилування, яка забезпечує перетворення ХС в ЖК.

У хворих групи Б середньогрупове значення окремих ЖК відрізняється від групи А більш високим рівнем: ТХ кислота вище в 3,9 рази, ТДІОН – в 4,3 рази, ГХ – в 2,9 рази, ГДІОН – в 3,1 рази. Однак, не дивлячись на таку різницю, ці зміни не були вірогідними. Разом з цим, у 37,5 % хворих групи А вміст окремих фракцій ЖК також підвищений: ГХ вище в 2,1 рази, ГДІОН – в 2,7 рази, їх вміст дорівнював (12,80±1,10) г/л і (17,40±1,39) г/л в порівнянні з середньогруповими значеннями (6,18±1,51) г/л і (6,29±2,45) г/л. Вміст таурокон'югатів у цих хворих в меншій мірі відрізнявся від середньогрупових значень – ТХ і ТДІОН були підвищені однаково (в 1,8 рази) до (4,90±0,39) г/л і (6,80±0,54) г/л, відповідно.

Високий рівень окремих ЖК призводив до значного підвищення загального їх вмісту – (46,65±3,72) г/л, що вище в 2,4 рази. Таке значне підвищення рівня ЖК у хворих групи Б і у низки хворих групи А певно, можна пов'язати з порушенням обміну холестеролу – процесу його етерифікації внаслідок гальмування ферменту ЛХАТ, що каталізує процес утворення ЕХС. Аналогічні дані отримані і в протоковій жовчі (табл. 6).

З наведених в табл. 6 даних видно, що середньогрупові значення окремих ЖК у хворих групи С нижчі ніж в групах А і Б, однак не дивлячись на виражену різницю окремих жовчних кислот між підгрупами, статистична вірогідна різниця відмічена тільки між вмістом ТДІОН. Слід відмітити, що зміни вмісту ЖК в протоковій жовчі між підгрупами виражені в меншій мірі, ніж в міхуровій.

Таблиця 6

Спектр жовчних кислот в протоковій жовчі хворих з різним ступенем МЖ

Під-група	Вміст окремих жовчних кислот, М ± m					
	ТХ, г/л	ТДІОН, г/л	ГХ, г/л	ГДІОН, г/л	загальний вміст ЖК, г/л	Г/Т
А (n = 78)	1,51 ± 0,35	1,71 ± 0,28	4,22 ± 1,05	3,78 ± 0,83	12,37 ± 2,41	3,34 ± 0,62
Б (n = 122)	2,87 ± 0,64	2,10 ± 0,17	2,60 ± 0,72	3,07 ± 0,97	10,63 ± 0,69	0,85 ± 0,10*
С (n = 73)	1,36 ± 0,55	0,56 ± 0,19***	2,47 ± 0,65	2,55 ± 1,03	6,09 ± 1,44**	3,09 ± 1,37

Примітки:

* – достовірні зміни показників порівняно з групою А ($P < 0,05$).

** – достовірні зміни показників хворих груп Б і С ($P < 0,05$).

Протокова жовч хворих групи Б, на відміну від групи С, характеризується більш високим вмістом таурокон'югованих фракцій – ТХ кислота вище в 1,9 рази ($P > 0,05$), ТДІОН – в 1,2 рази ($P < 0,05$) в той час, як глікокон'юговані ЖК були нижче – ГХ в 1,6 рази ($P > 0,05$), ГДІОН – в 1,2 рази ($P > 0,05$), що обумовлює зміну співвідношень між гліко- і таурохолатами, яке знижено до (0,85±0,10) при нормі (3,50±0,28) ($P < 0,05$).

Зниження співвідношення глікохолати/таурохолати (Г/Т) вказує на принципове порушення глікокон'югації, що може відбуватися за рядом причин: обумовлене змінами механізмів кон'югації ЖК в печінці, недостатністю субстрату, зниженням активності ферментів, що забезпечують процес кон'югації.

Порівнюючи спектр ЖК жовчі, одержаної з жовчного міхура і жовчної протоки, які одночасно були отримані у хворих групи А, слід відмітити, що кількісний рівень окремих ЖК в міхуровій жовчі перевищував їх вміст у порівнянні з протоковою, причому це в більшій мірі стосується таурококон'югованих фракцій: ТХ вище в 1,3 рази, ТДІОН в 1,7 рази, що напевно відбувається при підвищенні всмоктування цих ЖК при запаленні жовчного міхура.

Таким чином, отримані при визначенні спектру ЖК дані показали відмінності кількісного їх рівня між хворими досліджених груп. В жовчі з жовчного міхура і з жовчної протоки у хворих з більш вираженим ступенем підпечінкового холестазу (група С) відмічено більш низький вміст окремих, особливо глікококон'югованих ЖК, що можна пояснити різким зниженням холатоутворюючої функції печінки внаслідок МЖ і пов'язано з пригніченням активності мікосомальної системи гідроокислення, яка забезпечує перетворення ХС в ЖК у хворих даної групи.

Характеристика спектру ліпідів в сироватці крові, представлена в табл. 7, свідчить, що середньогрупові значення показників окремих ліпідних компонентів хворих усіх груп відрізняються від показників, одержаних в контрольній групі.

Рівень ФЛ в групах А і Б вірогідно знижений в 1,4 рази в порівнянні з контрольними цифрами, а в групі С зниження ФЛ було більш значимим – в 1,6 рази ($P < 0,05$).

Таблиця 7

Спектр ліпідів в сироватці крові хворих з різним ступенем МЖ

Підгрупа	Вміст окремих ліпідних компонентів ($M \pm m$)				
	ФЛ	ВХС	НЕЖК	ТГ	ЕХС
Контроль (n = 12)	25,20 ± 1,89	14,51 ± 1,48	8,40 ± 0,83	16,10 ± 1,28	32,81 ± 2,93
А (n = 78)	17,38 ± 1,31*	24,12 ± 1,39*	7,40 ± 0,86	19,19 ± 1,27	30,95 ± 2,29
Б (n = 122)	17,88 ± 1,94*	24,58 ± 1,31*	10,88 ± 1,64	18,21 ± 2,28	28,44 ± 2,08
С (n = 73)	15,30 ± 1,04*	25,38 ± 1,33*	8,63 ± 1,61	22,08 ± 1,05*	31,69 ± 2,23

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$).

Рівень ВХС в усіх групах знаходився в однакових межах – його вміст був підвищеним в 1,7 рази в групах А і Б, в той час як в групі С підвищення ВХС було більше в 1,8 рази ($P < 0,05$).

Середньогруповий рівень НЕЖК залишався на рівні контрольних значень, а вміст ТГ був незначно підвищений в групах А і Б і вірогідно підвищений (в 1,4 рази) у хворих групи С ($P < 0,05$).

За оцінкою результатів вмісту ліпідів за основними їх компонентами у крові окремих хворих відзначені такі зміни їх рівня: в групі А – зниження рівня ФЛ (в 1,6 рази) відмічено у 81,5 % хворих і тільки у 11,1 % – їх підвищення, рівень вільного ЕХС підвищений (в 1,8 раз) у 92,6 % пацієнтів, зниження відносного вмісту НЕЖК (в 1,9 рази) відмічено у 59,3 % хворих, підвищені вони були тільки у 29,6 % випадків. На відміну від цього ТГ були підвищені (в 1,4 рази) у більшості – 66,7 %, а знижені (в 1,6 рази) тільки у 22,2 % хворих.

У хворих групи Б отримані аналогічні результати: ФЛ знижені (в 1,6 рази) у 83,3 % пацієнтів, ВХС підвищений у 100,0 % хворих, однак на відміну від групи А у більшості хворих групи Б відмічено підвищення як НЕЖК так і ТГ у однакової кількості (66,7 %) пацієнтів відповідно в 1,6 і 1,4 рази.

У окремих хворих групи С з боку ліпідних компонентів виявлені більш виражені зміни: зниження рівня ФЛ (в 1,6 рази, $P < 0,05$) та підвищення ВХС (в 1,8 рази) і ТГ (в 1,4 рази, $P < 0,05$) відмічено у 100,0 % хворих, а зміни НЕЖК були як у бік зниження (в 1,9 рази), так і підвищення (в 1,6 рази) і виявлені у однакової кількості хворих – 50,0 %.

Рівень середньогрупових значень загальних ЕХС не змінювався, разом з тим, знайдені зміни з боку їх окремих фракцій, які мали різноспрямований характер: відмічено зниження або підвищення відносного вмісту окремих їх фракцій в порівнянні з контрольними цифрами (табл. 8).

У хворих груп А і Б найбільш вираженим було суттєве зниження ЕХС, пов'язаних з ейкозопентаєною кислотою (в 4,4 і 3,8 рази, відповідно), в той час, як в групі С вміст цих ЕХС знижений менше – в 2,2 рази ($P < 0,05$)

Стійким до змін був ХС-олеат та ХС-лінолеат – в усіх підгрупах їх рівень мало відрізнявся від контролю. При цьому відмічається тенденція до підвищення фракцій ЕХС з насиченими жирними кислотами, більш виражена у хворих груп А і Б. При відзначенні молекулярних форм ХС в жовчі із жовчного міхура і жовчних проток ЕХС у більшості хворих (89,0 %) не виявлялись, і тільки у незначній кількості пацієнтів вони виявлялися в основному у вигляді ХС-олеата, що свідчить про те, що в жовчі практично весь ХС знаходиться у вільній формі.

Виявлені зміни показників ліпідного спектру у окремих хворих, хоча і носять різноспрямований характер, однак направленість змін більшості з них – ФЛ, ВХС, ЕХС однакова в усіх групах.

Спектр ЕХС в сироватці крові хворих з різним ступенем МЖ

Підгрупа	Вміст окремих ЕХС, М±m				
	ЕХС з ейкозопен-тасною кислотою	ХС-арахидонат	ХС-лінолеат	ХС-олеат	ЕХС з насиченими жирними кислотами
Контроль (n = 12)	2,35±0,18	13,80±1,23	42,40±3,65	24,42±1,95	14,81±1,41
А (n = 78)	0,53±0,29*	18,42±2,29	36,07±2,05	24,43±0,79	20,33±2,61
Б (n = 122)	0,28±0,12*	16,89±1,61	38,88±1,49	25,81±1,11	18,12±1,68
С (n = 73)	1,05±0,55*	16,64±2,19	40,31±2,30	25,45±1,02	16,64±1,24

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$).

Разом з цим рівень ТГ у хворих змінювався неоднаково – у хворих з більш суттєвим ступенем холестазу відзначений більш високий вміст ТГ ($P < 0,05$) і більш низький рівень НЕЖК.

Таким чином, результати, отримані при визначенні спектру ЖК, ліпідів і ЕХС свідчать, що у хворих з МЖ виявляються суттєві зміни окремих показників в порівнянні з контрольними величинами: вірогідно підвищений рівень ВХС, знижений рівень ФЛ в усіх групах хворих. В групі С відмічено вірогідне підвищення відносного вмісту ТГ, що свідчить про більш виражені зміни ліпідного спектру у хворих з більш вираженим ступенем холестазу.

Визначені відмінності між хворими досліджених груп виявлені з боку кількісного вмісту ЖК: в жовчі з жовчного міхура хворих групи С відмічений дуже низький вміст окремих фракцій ЖК, що свідчить про значні зміни функціонального стану печінки у цих хворих.

Вивчення взаємозв'язків окремих ЖК спектру з іншими компонентами жовчі, а також встановлення зв'язків між окремими ліпідними показниками дозволило виявити наявність позитивного зв'язку ЖК з ХС жовчі, при тому більш висока ступінь вірогідності знайдена між ДІОН кислотами та ХС (для ТДІОН – $r = 0,90$; $P < 0,05$; для ГДІОН – $r = 1,0$; $P < 0,05$), у той же час, зв'язок ЖК з ЕХС негативний, що свідчить про вплив саме ВХС, а не його ефірів на рівень ЖК у жовчі ($r = -0,67$; $P < 0,05$). Так як ДІОН кислоти є важкорозчинні сполуки та швидше, ніж триОН випадають в осад, їх зв'язок з ХС свідчить про важливу роль їх сполук у розвитку патологічного процесу в жовчних шляхах. Роль цих факторів в розвитку патологічного процесу підтверджується також тим, що ДІОН кислоти являються детергентами ферментних мембран клітин печінки й призводять до їх дистрофічних змін.

Високий ступінь кореляції встановлений між окремими, особливо, глікоконьюгованими ЖК та білком жовчі (для ГХ – $r = 0,85$; $P < 0,05$; для ГДІОН – $r = 0,88$; $P < 0,05$), що може свідчити про долю цих з'єднань у виникненні запального процесу в жовчних протоках, так як білок жовчі є основним діагностичним критерієм запалення.

Всі ЖК пов'язані позитивним зв'язком з ФЛ жовчі (для тауроконьюгатів – $r = 0,99$; $P < 0,05$; для гліконьюгатів – $r = 0,87$; $P < 0,05$), що свідчить про залежність виділення в жовч ФЛ від секреції ЖК та вказує на те, що зміна вмісту в жовчі ФЛ, як і ЖК, веде до зниження розчинності ХС і є одним із факторів дестабілізації жовчі, що сприяє утворенню жовчних каменів. У хворих групи А встановлений позитивний зв'язок між рівнем ВХС та НЕЖК, що свідчить про максимальний вплив ХС на рівень НЕЖК.

Однак у хворих групи Б на рівень НЕЖК сильний вплив має жовтяниця. Цей вплив призводить до того, що коефіцієнт кореляції між ВХС та НЕЖК набуває негативного характеру ($r = -0,40$; $P < 0,05$). У хворих цієї групи на рівень НЕЖК впливають інші фактори: знайдена спрямованість між НЕЖК та ТГ ($r = 0,35$; $P < 0,05$), яка мабуть спостерігається внаслідок підвищення синтезу ТГ і зниження процесів окислення НЕЖК. Так як, НЕЖК являють собою субстрат ПОЛ, продукти яких порушують цілісність клітинних мембран, то підвищення НЕЖК та продуктів ПОЛ в сироватці крові хворих можуть бути причиною розладів синтетичної та секреторної функції гепатоцитів. Крім того, встановлено присутність позитивного кореляційного зв'язку продуктів ПОЛ та ЕХС з поліі мононенасиченими жирними кислотами ($r = 0,61$; $P < 0,05$), що свідчить про інтенсифікацію перекисного окислення ненасичених жирних кислот у хворих групи Б, яка викликає глибоку дезорганізацію внутрішньоклітинних структур.

4. Узагальнення

Аналіз отриманих даних при оцінці особливостей функціонального стану печінки визначався порушенням обміну ліпідів та процесами фіброзування на тлі ендотоксемії. З посиленням МЖ спостерігалася чітка закономірність в підвищенні вмісту Х-ЛП, ЖК, Х – яка була найбільш значною у хворих групи С. Також, з посиленням жовтяниці простежувалось поглиблення порушень ліпідного обміну між підгрупами: гіперхолестеринемія, гіпер- β -ліпопротеїнемія та гіпертриацилгліцеринемія, виявлена інтенсифікація процесів ліпопероксидації, при цьому збільшення ступеня холестазу призводило до посилення перекисного окислення і накопичення вторинних і кінцевих продуктів ПОЛ (вміст МДА і ШО значно збільшувався

у хворих групи Б і особливо С). У хворих з найбільш вираженою МЖ (група С) на тлі недостатнього антиоксидантного захисту спостерігалось значне підвищення рівня первинних продуктів ПОЛ фосфоліпідного походження вторинних продуктів ПОЛ – МДА і кінцевих – ШО, що значно посилювало процеси ПОЛ, які набували характеру оксидантного стресу. Коефіцієнт, що відображає ступінь антиоксидантного захисту (ЦП/МДАх100), перебував в зворотній залежності від ступеня холестазу. У хворих групи А він складав $(1,78 \pm 0,15)$, групи Б – $(1,22 \pm 0,22)$ і групи С – $(0,53 \pm 0,07)$. Встановлено значне порушення спектру ЖК, яке супроводжувалося кількісними та якісними його змінами в міхуровій та протоковій жовчі. Встановлені особливості зміни ЖК в залежності від ступеню МЖ: зростання жовтяниці характеризувалося більш низькими значеннями окремих ЖК, особливо глікокон'югованих фракцій, що свідчить про виявлені порушення функціонального стану печінки.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що в умовах МЖ не пухлинного генезу ендогенними токсинами є неетерифіковані інтермедіанти пероксидації жирних кислот, екстрагованих гептановою фазою, які на стадіях розвитку холестазу індукують синдром ендогенної інтоксикації і стимулюють процеси запалення та фіброзу, на що вказує позитивна кореляція між вмістом МДА в плазмі крові та МСМ ($r = 0,84$; $P < 0,05$) і прямий кореляційний зв'язок між вмістом білковозв'язаного оксипроліну та МДА в еритроцитах ($r = 0,82$; $P = 0,002$).

2. З'ясовано, що порушення ліпідного обміну виявлялися в безпосередньому взаємозв'язку з процесами ПОЛ, що розвивалися на рівні клітинних мембран, а активація цих процесів вважалася важливим патофізіологічним механізмом розвитку ендотоксикозу, при цьому посилена активація процесів організації сполучної тканини спостерігалася у переважній кількості пацієнтів, незалежно від тяжкості жовтяниці.

3. Доведено, що величина коефіцієнту співвідношення МСМ/МДА ($180,2 \pm 16,0$) відповідає легкому ступеню печінкової недостатності, ($116,2 \pm 18,1$) – середньому ступеню, ($62,7 \pm 12,9$) – тяжкому ступеню печінкової недостатності.

АНОТАЦІЯ

Серед доброякісної патології гепатобіліарної зони частим та несприятливим ускладненням є механічна або обструктивна жовтяниця, при цьому наступаюча декомпенсація і прогресуюча ендогенна інтоксикація (ЕІ) визначаються тривалістю підпечінкового

блоку і незворотними некробіотичними змінами, що формуються в печінці.

Мета роботи: Оцінка біохімічних маркерів ендогенної інтоксикації у хворих з механічною жовтяницею не пухлинного генезу в залежності від рівня білірубінемії

Матеріал і методи: обстежено 273 хворих з МЖ не пухлинного генезу (МЖНГ). Хворі розподілені за інтенсивністю МЖ в залежності від рівня білірубінемії, як інтегрального показника підпечінкового холестазу на три групи. Групу А склали 78 хворих (28,6%), у яких вміст білірубину не перевищував 100 мкмоль/л, групу Б – 122 пацієнти (44,7%) з білірубіном від 100 мкмоль/л до 200 мкмоль/л, групу С склали 73 хворих (26,7%), у яких білірубін був вищий за 200 мкмоль/л.

Результати: У результаті дослідження встановлено поступове зростання МСМ, в залежності від інтенсивності жовтяниці. З посиленням тяжкості жовтяниці найвищий рівень зростання мав пул токсичної фракції РСiНММ254, вміст якої збільшувався у пацієнтів групи С в 2,8 рази ($P < 0,05$)

В умовах підпечінкового холестазу непухлинного генезу синдром ЕІ формується при впливі ендогенних токсичних субстанцій пероксидного походження, якими на початковому етапі розвитку холестазу слід вважати: ОДК в ізопропанольній фракції ліпідного екстракту та МДА в еритроцитах з наступним розвитком каскаду порушень метаболічних процесів. По мірі прогресування холестатичного процесу агресивна дія ОДК посилюється.

ЛІТЕРАТУРА

1. Десятерик В. І., Котов О. В., Мамчур Д. В. Шляхи поліпшення хірургічного лікування механічної жовтяниці на тлі жовчнокам'яної хвороби. *Український журнал хірургії*. 2017. Вип. 32. С. 100–105. DOI: 10.22141/1997-2938.1.32.2017.98500

2. Ничитайло М. Е. Минимально инвазивная хирургия патологии желчных протоков / М. Е. Ничитайло, В. В. Грубник. К. : Здоров'я, 2005. 422 с.

3. Qiong Gong, Peng Zhu, Binhao ZhangXiao-ping Chen et al. Safety and efficacy of n-3 fatty acid-based parenteral nutrition in patients with obstructive jaundice: a propensity-matched study *Eur. J Clin Nutr.* 2018; 72 (8): 1159–1166. DOI: 10.1038/s41430-018-0256-1

4. Иоффе И. В., Потеряхин В. П. Динамика изменений биохимических показателей крови у больных при обтурационной желтухе, обусловленной холедохолитиазом, под влиянием плазмафереза. *Клин. Хирургия*. 2010; 4: 19–20.

5. Uslu A., Taşlı F. A., Nart A. et al. Human kidney histopathology in acute obstructive jaundice: a prospective study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22 (12): 1458–1465.

6. Yorganci K., Baykal A., Kologlu M. et al. Endotoxin challenge causes a proinflammatory state in obstructive jaundice. *J. Invest. Surg.* 2004; 17: 119–126.

7. Assimakopoulos S. F., Thomopoulos K. C., Patsoukis N. Evidence for intestinal oxidative stress in patients with obstructive jaundice. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36 (3): 181–187.

8. Болевич С. Б., Ступин В. А., Гахраманов Т. В. и др. Особенности течения свободнорадикальных процессов у больных с механической желтухой и методы их коррекции. *Хирургия.* 2010; 7: 65–70.

9. Рязанов Д. Ю., Шмігаль І. П. Зміни біохімічного складу жовчі у хворих на механічну жовтяницю. *Матеріали ХХ з'їзду хірургів України.* Тернопіль, 2002; 2: 836–838.

10. Натальский А. А., Тарасенко С. В., Зайцев О. В., Песков О. Д. Современные представления о печеночной недостаточности в хирургии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.* 2014; 4: 138–147.

11. Безродний Б. Г., Колосович І. В., Сидоренко Р. А., Циганок А. М. Хірургічне лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів. Київ : LAT & K, 2019: 450 с.

12. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. Минск : Беларусь, 2000. 463 с.

13. Спектор Е. Б., Анапенко А. А., Политова Л. Н. Определение общей антиоксидантной активности плазмы крови и ликвора. *Лабораторное дело.* 1984; 1: 26–28.

14. Осадчук М. А., Капустин В. М. Белковосвязанный оксипролин плазмы крови при остром вирусном гепатите. *Лабораторное дело.* 1987; 7: 508–510.

15. Овсяннікова Л. М., Альохіна С. М., Дробінська О. В. та ін. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС : методичні рекомендації. К., 1999: 23 с.

16. Аношина М. Ю., Сухавий М. В., Ющенко П. В. и др. Свободнорадикальное окисление липидов и стойкость к гемолизу эритроцитов у больных с гемофилией в патогенезе развития осложненной болезни. *Лабораторная диагностика.* 2000; 1: 12–15.

17. Кузнецов Н. А., Шапошников М. В., Озерин А. Н. и др. Способ определения эндогенной интоксикации по содержанию в крови веществ низкой и средней молекулярной массы. Патент: RU 2 324 943 C2 2008.05.20. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2324943C2_20080520

**Перелік умовних позначень символів, одиниць,
скорочень і термінів**

АОА – антиокислювальна активність;
АОЗ – антиоксидантний захист;
ВХС – вільний холестерол;
ГА – гексозаміни;
ГГТ – гамаглутамілтрансфераза;
ГДІОН – глікодіоксихоланові кислоти;
ГХ – глікохолева кислота;
ДК – дієнові кон'югати;
ЕІ – ендогенна інтоксикація;
ЕХС – ефіри холестеролу;
ЖК – жовчні кислоти;
ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба;
ЗЖП – загальна жовчна протока;
ЗЛ – загальні ліпіди;
ІПЗ – ізольовані подвійні зв'язки;
ЛП – ліпопротеїни;
ЛФ – лужна фосфатаза;
МДА – малоновий діальдегід
МЖ – механічна жовтяниця;
МСМ – молекули середньої маси;
НЕЖК – неестерифіковані жирні кислоти;
ОДК – оксидієнові кон'югати;
ОП – оксипролін;
ОПБ – оксипролін білковозв'язаний;
ОПВ – оксипролін вільний;
ПН – печінкова недостатність;
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів;
РСІНММ – речовини середньої і низької молекулярної маси;
СОД – супероксиддисмутаза;
ТГ – триацилгліцерини;
ТДІОН – тауродіоксихоланові кислоти;
ТХ – таурохолева кислота;
ТШХ – тонкошарова хроматографія;
ФЛ – фосфоліпіди;
ХС – холестерол;
ЦП – церулоплазмін
ШО – шифові основи;
ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів
β-ЛП – β-ліпопротеїни.

Information about the authors:

Ratchyk Vadym Myhailovych,

Doctor of Medical Sciences,
Professor at the Department of General Medicine
with a Course of Physical Therapy
Oles Honchar Dnipro National University
72, Gagarin ave., Dnipro, 49010, Ukraine

Turytska Tetiana Hryhorivna,

Candidate of Biological Sciences.
Associate Professor at the Department of General Medicine
with a Course of Physical Therapy
Oles Honchar Dnipro National University
72, Gagarin ave., Dnipro, 49010, Ukraine

Snisar Olena Serhiivna,

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor at the Department of General Medicine
with a Course of Physical Therapy
Oles Honchar Dnipro National University
72, Gagarin ave., Dnipro, 49010, Ukraine