

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХОЛЕСТАЗА И ФЕРМЕНТАТИВНОГО ПРОФИЛЯ ТРАНСАМИНАЗ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ БАКТЕРИОХОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

А. Л. Коркин, Е. А. Угорелова, А. В. Грибачева

Целью исследования явилось изучение роли показателей холестаза и ферментативного профиля трансаминаз в развитии бактериохолии у пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей. У пациентов с транзиторной бактериохолией $< 10^3$ КОЭ/мл выявлена положительная корреляционная зависимость степени бактериохолии и лабораторных маркеров холестаза. У пациентов с заболеваниями желчных путей и бактериохолией $> 10^3$ КОЭ/мл диагностировано превышение абсолютных уровней маркеров холестаза, цитолиза и частоты их встречаемости при сопоставлении с группой пациентов без бактериохолии.

Ключевые слова: бактериохолия, желчь, холестаз, ферментативный профиль трансаминаз.

ВВЕДЕНИЕ

Бактериохолия является достаточно частым, но не обязательным компонентом заболеваний желчного пузыря и желчных протоков [1; 2]. Показана связь микробного спектра желчи и клинико-морфологической формы холецистита [3; 4], стадии и остроты заболевания желчевыводящих путей [5], роль бактериохолии в формировании желчнокаменной болезни [6], функциональных и органических изменений билиарной системы [7].

Вариативность микробного спектра в желчи связана с многообразием представлений о путях и условиях проникновения бактерий в желчевыводящие пути. В некоторых научных работах обсуждается возможность проникновения бактерий через воротную вену и печеночную артерию – в печень и желчные пути (ЖП) [8; 9]. Ряд авторов отмечает значимость проникновения бактерий в желчные протоки из кишечника восходящим – дуоденобилиарным путем [10; 11]. Экзогенный путь реализуется при наружном дренировании желчных путей в послеоперационном периоде при хирургической коррекции патологии желчевыводящих путей [3; 4].

Цель работы – изучение роли показателей холестаза и ферментативного профиля трансаминаз в развитии бактериохолии у пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов обследования 117 пациентов с заболеваниями ЖП в БУ – Югры «Окружная клиническая больница» в 2013–2015 гг.

Первую группу составили пациенты с заболеваниями ЖП и бактериохолией. При этом 1а подгруппа была представлена пациентами со степенью бактериохолии $< 10^3$ КОЭ/мл; в 1б подгруппу включены пациенты со степенью бактериохолии $> 10^3$ КОЭ/мл. Группу сравнения составили пациенты с заболеваниями ЖП с 2-кратными отрицательными посевами желчи на микрофлору.

Исследование микробного спектра желчи проведено согласно методическим указаниям [12], культивированием на 5 %-м кровяном огаре и среде Эндо.

Биохимическое исследование сыворотки крови на общий билирубин (ОБ), прямой билирубин (ПБ), определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинамино-трансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) проведено на автоматическом анализаторе Synchron CX 5 Delta фирмы Beckman Coulter по стандартным унифицированным методикам [13].

Синдром холестаза верифицировали при повышении активности ЩФ в сыворотке крови > 92 IU/l, прямого билирубина $> 3,4$ мкмоль/л.

DIAGNOSTIC VALUE OF CHOLESTASIS AND TRANSAMINASE ENZYMATIC PROFILE LAB TEST FOR BACTERIOCHOLIA LEVEL ASSESSMENT IN PATIENTS WITH BILIARY TRACT DISEASE

A. L. Korkin, E. A. Ugorelova, A. V. Gribachyova

The objective is studying the contribution of cholestasis and transaminase enzymatic profile to bacteriocholia development in patients with biliary tract disease. The patients with transient bacteriocholia $< 10^3$ KOE/ml have revealed a positive correlation between bacteriocholia level and laboratory markers of cholestasis. In the patients with biliary tract diseases and bacteriocholia $> 10^3$ KOE/ml an excess of absolute cholestasis marker levels, cytolysis, and higher occurrence rate have been found as compared to a group of patients without bacteriocholia.

Keywords: bacteriocholia, bile, cholestasis, transaminase enzyme profile.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica' 99 Edition (Statsoft). Достоверность отличий количественных показателей в исследуемых группах определяли непараметрическими методами с помощью Mann-Whitney U-test с расчетом уровня статистической значимости отличий в сравниваемых группах – p .

Для определения статистически значимых отличий качественных показателей в исследуемых группах использовали критерий согласия Пирсона – χ^2 [14].

Проведенное исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации о защите прав человека, рассмотрено и одобрено членами локального этического комитета БУ ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что в группе сравнения медианы маркеров холестаза и ферментативного профиля трансаминаз не превышают существующие нормативы [13] (табл.1).

Количество случаев превышения маркеров холестаза: ПБ и ЩФ в группе сравнения составило 26 % и 28 % соответственно (табл. 2). Случаи превышения лабораторных маркеров цитолиза в группе сравнения составили менее 30 %. При этом превышение коэффициента де Ритиса, свидетельствующее о существенном повреждении гепатоцитов, выявлено лишь у 11 % пациентов.

У пациентов с бактериохолией на фоне заболеваний ЖП выявлено статистически значимое превыше-

Таблица 1

Лабораторные маркеры холестаза и ферментативного профиля трансаминаз у жителей ХМАО-Югры с заболеваниями желчных путей, Ме (Q1–Q3)

Показатели	Группа сравнения (n = 54)	Пациенты с бактериохолией без описторхоза (n = 63)		
		1-я группа (n = 63)	1а подгруппа (n = 24)	1б подгруппа (n = 39)
Лабораторные маркеры холестаза				
Общий билирубин (мкмоль/л)	14,9 (11,8–22,5)	16,0 (12,2–36,4)	14,7 (9,5–23,3)	19,4 (12,5–80,5)**
Прямой билирубин (мкмоль/л)	2,7 (1,6–4,7)	3,2 (2,0–16,6)*	3,0 (2,0–10,0)	6,9 (2,1–43,9)
Щелочная фосфатаза (IU/L)	59,5 (46,0–107,0)	70,0 (50,0–158,5)*	61,0 (50,0–80,0)	94,5 (61,0–180,0)
ГГТ (IU/L)	25,0 (15,0–44,0)	55,5 (24,1–150,0)*	47,5 (20,0–67,0)	95,0 (28,1–300,0)**
Маркеры ферментативного профиля трансаминаз				
АлТ (U/L)	28,0 (17,0–58,1)	27,0 (19,5–47,5)	26,0 (19,0–43,0)	28,5 (21,0–75,0)
АсТ (U/L)	24,0 (18,0–48,0)	35,0 (23,5–60,5)*	28,5 (20,0–50,0)	40,0 (28,5–111,8)*
Коэффициент де Ритиса – АСТ/АЛТ	0,9 (0,7–1,2)	1,4 (1,1–1,4)*	1,1 (0,9–1,3)	1,4 (1,31,5)
Результаты корреляционного анализа бактериохолии и лабораторных маркеров холестаза и ферментативного профиля траснаминаз				
Показатели	r ^ в 1а подгруппе		r в 1в подгруппе	
Общий билирубин	- 0,08		+ 0,14	
Прямой билирубин	+ 0,41^^		+ 0,06	
Щелочная фосфатаза	+ 0,30^^		- 0,04	
ГГТ	+ 0,53^^		+ 0,48^^	
АЛТ	+ 0,33		+ 0,21	
АСТ	+ 0,27		+ 0,24	
- коэффициент де Ритиса	+ 0,41^^		+ 0,59 ^^	

Примечание: * – достоверность отличий у пациентов 1-й группы при сопоставлении с группой сравнения по результатам Mann – Whitney U-test при $p < 0,05$;

** – достоверность отличий у пациентов 1а и 1б подгрупп по результатам Mann – Whitney U-test при $p < 0,05$;

$\wedge$ – коэффициент корреляции; $\wedge\wedge$ – статистически значимая положительная корреляционная зависимость степени бактериохолии и лабораторного показателя: $r > 0,30$ при $p < 0,05$.

ние уровней таких лабораторных маркеров холестаза как ПБ, ЩФ и ГГТ ($p < 0,05$; табл. 1). При этом медианы показателей не превышают существующие нормативы в обеих группах (табл. 1). Частота превышения ПБ – лабораторного маркера холестаза в 1-й группе статистически значимо превышает значения показателя в группе сравнения ($p < 0,05$; табл. 1).

При оценке состояния ферментативного профиля трансаминаз выявлено превышение абсолютных значений активности АСТ и частоты гиперферментемии у пациентов 1-й группы при сопоставлении с группой сравнения, что свидетельствует о более выраженном повреждении гепатоцитов у пациентов с бактериохолией. Это заключение подтверждается превышением значений коэффициента де Ритиса у пациентов с бактериохолией при сопоставлении с пациентами без нее ($p < 0,05$; табл. 1).

В ходе анализа показателей у пациентов с бактериохолией $< 10^3$ КОЭ/мл не выявлено статистически значимого превышения абсолютных значений лабораторных маркеров холестаза: ПБ, ЩФ, ГГТ (табл. 1).

Однако при сопоставлении степени бактериохолии и уровней ЩФ, ПБ и ГГТ в ходе корреляционного анализа выявлена положительная зависимость данных показателей ($r = + 0,30$, $r = + 0,41$ и $r = + 0,53$ при $p < 0,05$; табл. 2).

Отличий показателей ферментативного профиля трансаминаз в 1а подгруппе при сопоставлении с группой сравнения не выявлено ($p > 0,05$; табл. 1). У пациентов с бактериохолией $> 10^3$ КОЭ/мл медианы показателей ПБ, ЩФ, ГГТ превышают существующие нормативы и значения данных показателей в группе сравнения (табл. 1). При этом лабораторные проявления холестаза в 1б подгруппе выявлены у 49 % пациентов, что значительно выше, чем в группе сравнения ($\chi^2 > 3,75$ при $p < 0,05$; табл. 2).

При анализе показателей ферментативного профиля трансаминаз выявлено статистически значимое превышение частоты повышенного уровня АСТ и коэффициента де Ритиса в 1б подгруппе при сопоставлении с группой сравнения ($p < 0,05$; табл. 2).

Таблица 2

Частота превышения нормативов [13] лабораторных маркеров холестаза и ферментативного профиля трансаминаз у жителей ХМАО – Югры с заболеваниями желчных путей

Показатели	Группа сравнения (n = 54)	Пациенты с бактериохолией без описторхоза (n = 63)						
		1-я группа (n = 63)		1а подгруппа (n = 24)		Сравнение 1а – 1б	1б подгруппа (n = 39)	
Маркеры холестаза	Частота превышения нормативов	Частота превышения нормативов	χ^2 p	Частота превышения нормативов	χ^2 p	χ^2 p	Частота превышения нормативов	χ^2 p
общий билирубин	14 (26 %)	21 (33 %)	1,1 0,29	8 (33 %)	0,45 0,50	0,00 1,0	13 (33 %)	0,60 0,44
прямой билирубин	14 (26 %)	27 (43 %)*	4,49 0,03	8 (33 %)	0,45 0,50	1,44 0,23	19 (49 %)*	5,14 0,02
щёлочная фосфатаза	15 (28 %)	21 (33 %)	0,69 0,41	2 (8 %)**	3,69 0,05	10,9 0,00	19 (49 %)*	4,28 0,04
- ГГТ (IU/L)	9 (17 %)	25 (40 %)*	8,49 0,00	5 (21 %)**	0,20 0,66	5,75 0,02	20 (51 %)*	12,6 0,00
маркеры ферментативного профиля трансаминаз								
- АлТ	16 (30 %)	21 (33 %)	0,37 0,54	5 (21 %)	0,65 0,42	2,73 0,10	16 (41 %)	1,30 0,25
- АсТ	10 (19 %)	23 (37 %)*	5,43 0,02	6 (25 %)	0,43 0,51	2,22 0,14	17 (44 %)*	6,91 0,01
коэффициент де Ритиса АСТ/АЛТ	6 (11 %)	16 (25 %)*	4,42 0,04	1 (4 %)**	0,98 0,32	9,65 0,00	15 (38 %)*	9,69 0,00

Примечание: * – статистически значимое превышение частоты встречаемости критерия при сопоставлении 1-й группы и группы сравнения ($p < 0,05$; $\chi^2 > 3,75$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В развитии транзиторной бактериохолии $< 10^3$ КОЭ/мл у пациентов с заболеваниями желчных путей имеет значение уровень лабораторных показателей холестаза на фоне нарушения ферментативного профиля трансаминаз. Об этом свидетельствует положительная корреляционная зависимость степени бактериохолии и ПБ, ЩФ, АСТ и коэффициента де Ритиса.

2. У пациентов с заболеваниями желчных путей и бактериохолией $> 10^3$ КОЭ/мл выявлено превышение абсолютных уровней маркеров холестаза, цито-

лиза и частоты их встречаемости при сопоставлении с группой сравнения.

3. Концентрация прямого билирубина и/или щелочной фосфатазы в сыворотке крови, превышающая существующие нормативы, на фоне нарушения ферментативного профиля трансаминаз с преобладанием АСТ у пациентов с заболеваниями желчных путей является основанием для проведения мероприятий по диагностике микробного спектра желчи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поздеев О. К., Валеева Ю. В., Поздеева А. О. Микрофлора желчевыводящих путей больных некалькулезным холециститом // Мед. альманах. Эпидемиология. 2011. № 4. Т. 17. С. 133–136.

2. Винник Ю. С., Сергеева Е. В., Пахомова Р. А. Значение микробного фактора в развитии острого калькулезного холецистита // Новости хирургии. 2012. № 2. Т. 2. С. 20–24.

3. Бородач В. А., Штофин С. Г., Бородач А. В. Бактериальная флора и гистологическое строение общего желчного протока у больных холедохолитиазом и холангитом // Анналы хирург. гепатологии. 2006. № 1. Т. 11. С. 54–59.

4. Рукосуева Т. В. Микробиологический аспект желчнокаменной болезни и ее осложнений воспалительного характера // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2011. № 4. Т. 80. С. 325–330.

5. Жулев С. А. Инфицированность протоковой желчи у больных острым и хроническим холангитом // Анналы хирург. гепатологии. 1999. № 2. Т. 4. С. 100.

6. Kochar R., Banerjee S. Infections of the biliary tract // Gastrointest Endoscopy. 2013. № 23. Р. 199–218.

7. Исаева Г. К. Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. № 4. Т. 18. С. 14–22.

8. Ахаладзе Г. Г. Гнойный холангит: вопросы патофизиологии и лечения // Consilium Medicum. 2003. № 4. Т. 5. С. 40–60.

9. Лоранская И. Д., Ракитская Л. Г., Малахова Е. В., Мамедова Л. Д. Лечение хронических холециститов // Лечащий врач. 2006. № 6. С. 12–17.

10. Липницкий Е. М., Котовский А. Е., Чжао А. В. Оптимизация комплексного лечения печеночной недостаточности при механической желтухе // Дальневосточ. мед. журн. 2012. № 1. С. 40–43.

11. Семенюк Л. А., Бычкова Н. К. Внутривенная гемодинамика у детей с функциональными и воспалительными холепатиями // Бюл. сибир. медицины. 2010. № 3. С. 98–101.

12. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам : метод. указания 4.2.1890-04 4 марта 2004 г. // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2004. № 6 (4). С. 306–359.

13. Медведев В. В., Волчек Ю. З. Клиническая лабораторная диагностика : справ. для врачей / под ред. В. А. Яковлева. СПб. : Гиппократ, 2006. 360 с.

14. Медик В. А., Токмачев М. С., Фишман Б. Б. Статистика в медицине и биологии : рук-во в 2 тт. / под ред. Ю. М. Комарова. М. : Медицина, 2000. 412 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коркин Андрей Леонидович – д. м. н., доцент, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; e-mail: korkinal2009@mail.ru.

Угорелова Елена Анатольевна – заведующая лабораторией клинической биохимии и иммунологии, Окружная клиническая больница, г. Ханты-Мансийск.

Грибачева Анастасия Владимировна – врач-гастроэнтеролог, консультативно-диагностической поликлиники, Окружная клиническая больница, г. Ханты-Мансийск.

ABOUT THE AUTHORS

Korkin Andrey Leonidovich – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor, Dean of the Therapy Faculty, Head, Hospital Therapy Department, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; e-mail: korkinal2009@mail.ru.

Ugorelova Elena Anatolievna – Head, Laboratory of Clinical Biochemistry and Immunology, Regional Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk.

Gribachyova Anastasiya Vladimirovna – Gastroenterologist, Consultative and Diagnostic Polyclinic, Regional Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk.