



Е.М. Мостюк

Харьковская медицинская  
академия последипломного  
образования

© Е.М. Мостюк

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ПЕЧЕНИ КАК КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

**Резюме.** У 128 больных с доброкачественной механической желтухой проведены морфофункциональные исследования с изучением ультраструктуры печеночной ткани, цитокинов Ил-2, -8, ФНО $\alpha$ , фактора роста фибробластов FGF, что позволило систематизировать критерии риска развития печеночной недостаточности у больных механической желтухой. Благодаря этому, распределение больных с осложненным и неосложненным течением механической желтухи во II-й (основной) группе было более адекватным, чем в I-й группе (сравнения). Это позволило провести оптимальный выбор хирургической тактики с использованием этапного подхода, снизить количество послеоперационных осложнений, связанных с развитием печеночной недостаточности, сократить летальность.

**Ключевые слова:** механическая желтуха, морфофункциональные нарушения, печеночная недостаточность, этапная хирургическая тактика.

### Введение

Несмотря на высокий технический уровень современных средств диагностики, установление правильного диагноза с определением глубины морфофункциональных нарушений печени при осложненной механической желтухе (МЖ), способствующих развитию ПН, остается сложной проблемой [2, 4]. Совершенствуются способы исследования этиопатогенеза ПН при МЖ, однако важные аспекты повреждения ткани печени, приводящие к активации патологических процессов с участием системы СТ, остаются малоизученными [3, 5, 6, 7, 8, 9].

Лечение МЖ, требующей хирургических вмешательств, эффективно тогда, когда за счет минимизации оперативных действий в сочетании с этиопатогенетической терапией не происходит значительных морфологических изменений в ткани печени, приводящих к развитию ПН [1].

Актуальность данной проблемы определило **цель** нашего исследования – изучение морфофункциональных нарушений в ткани печени с определением маркеров воспалительного процесса и фиброгенеза, что позволит оценить эффективность как проведенных оперативных вмешательств, так и определиться с тактикой хирургического лечения МЖ.

### Материалы и методы исследования

В работе представлены результаты лечения 128 больных с внепеченочным холестазом доброкачественного генеза, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях Харьковской городской клинической

больницы скорой и неотложной медицинской помощи им. проф. А.И. Мещанинова с 2005 по 2012 г. Для объективизации обследования больных были выделены две группы: I-я группа (группа сравнения) – больные МЖ доброкачественного генеза (82 человека), которым проведены стандартные исследования в предоперационном периоде с традиционным подходом к лечению.

II-я группа (исследуемая) – больные МЖ доброкачественного генеза (46 человек), которым применялся дифференцированный подход к выбору хирургической тактики с применением малоинвазивных методик с учетом морфофункциональных нарушений в печени при внепеченочном холестазах.

В каждой группе выделено по две подгруппы больных: 1) – с низким риском развития ПН; 2) – с высоким риском развития ПН.

В группе сравнения (I-я группа) данное разделение проводилось в соответствии со стандартными диагностическими критериями: клиническими, биохимическими, анамнестическими данными (уровень и сроки желтухи, наличие сопутствующих заболеваний).

В основной группе (II-я группа) были разработаны собственные критерии разделения больных на основании проведения корреляции между стандартными критериями и данными о морфофункциональных нарушениях в печени.

Проведен сравнительный анализ результатов лечения с применением одно-, двухэтапной тактики у данных групп больных с учетом их тяжести и прогнозирования развития ПН.



Мужчин было 52 человека (40,6%), женщин – 76 человек (59,4%).

Основной причиной развития МЖ у исследуемых больных был холедохолитиаз. У 111 (78,7 %) больных МЖ носила осложненный характер.

При осложненном течении МЖ риск развития ПН оценивался по данным морфофункциональных нарушений печени. Критериями оценки служили результаты клиничко-лабораторных и инструментальных исследований (УЗИ, ЭРХПГ, спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). Всем больным проводилось общеклиническое обследование, которое включало клинический анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови, определение показателей интоксикации: ЛИИ, ГПИ, ПСММ. Выраженность воспалительной реакции в основной группе оценивали с помощью определения содержания провоспалительных цитокинов – ФНО $\alpha$ , Ил-2, Ил-8, фактора роста фибробластов FGF в сыворотке крови.

Изучение клиничко-лабораторных данных проводилось непосредственно перед операцией, на 1сутки, 3 сутки, 10 сутки после операции.

В группе сравнения выделили 46 (56,1 %) больных (2 подгруппа I группы), у которых было сочетание признаков, выделенных как традиционные критерии высокого риска развития ПН: лабораторные – билирубинемия свыше 200 мкмоль/л, повышенная активность трансаминаз и ЩФ, гипопроотеинемия, выраженная интоксикация с гиперазотемией, повышением маркеров интоксикации (ЛИИ, ГПИ); клинические критерии; анамнестические данные: длительность желтухи 10 сут.

Для выделения подгруппы с высоким риском ПН у больных (2 подгруппа II группы) основной группы наряду с желтушной интоксикацией учитывали наличие воспалительного процесса в ГПДЗ, сопровождаемого СЭИ, что приводило к развитию ССВО, напряжение которого и уровень ЭИ оценивали у больных основной группы с помощью ЛИИ, ГПИ и дополнительных лабораторных исследований: Ил – 2, 8, ФНО $\alpha$ , фактора роста фибробластов FGF.

При этом у 24 (52,2 %) больных (1 подгруппа) данные показатели находились в пределах нормы, что соответствовало клиничко-анамнестическим данным. У 22 (47,8 %) больных (2 подгруппа) основной группы данные показатели были повышены. Полученные данные говорили о достаточно высоком уровне развития воспалительной реакции в зоне билиарной обструкции, что подтверждалось клиниччески развитием холангита, билиарного панкреатита и ПН у больных с длительными и высокими уровнями билирубинемии.

У больных основной группы применяли оригинальную методику лапароскопической биопсии ткани печени с последующей электронной микроскопией. Биопсийный материал забирали также интраоперационно во время открытых лапаротомных вмешательств, а также с помощью чрескожной УЗИ-контролируемой тонкоигольной пункции в предоперационном периоде.

#### Результаты исследований и их обсуждение

При электронно-микроскопическом исследовании биопсийного материала у 22 (47,8 %) больных (2 подгруппа II группы) с длительной и высокой желтухой, а также у больных с признаками гнойного холангита были выявлены дистрофические изменения в ткани печени. При этом, при проведении электронной микроскопии было обнаружено повышение активности СТ в зоне воспаления, с рубцовыми и фиброзными изменениями в паренхиме, появлением большого количества активных миофибробластов – звездчатых клеток (рис.1, 2). Морфологические данные об активности процессов фиброгенеза в ткани печени подтверждали указанные выше данные о высоком уровне FGF в сыворотке крови данных больных основной группы.

В свою очередь, развитие дистрофических изменений в ткани печени способствовало прогрессированию холестаза, сгущению желчи, повышению ее литогенных свойств, прогрессированию воспалительных и инфекционных процессов в ГПДЗ, что подтверждалось значительным повышением уровней цитокинов: Ил – 2, 8, ФНО $\alpha$  (табл. 1). Это позволило сделать вывод о высоком риске развития ПН в послеоперационном периоде у данных больных.

В подгруппе с низким риском развития ПН у 24 (52,2 %) больных (1 подгруппа II группы) ультраструктурные изменения субмикроскопической архитектоники гепатоцитов, звездчатых макрофагов и эндотелиоцитов носили исключительно дистрофический характер и находились в пределах физиологической компенсации.

Таблица 1

#### Исходные иммунологические показатели у больных основной группы

Показатель	Единицы измерения	Норма	1 подгруппа (n=24)	2 подгруппа (n=22)
Ил – 2	пг/мл	> 50	51,7 $\pm$ 2,36	17,4 $\pm$ 0,85
ФНО $\alpha$	пг/мл	0 – 5,9	3,41 $\pm$ 0,12	6,82 $\pm$ 0,19
Ил – 8	пг/мл	0	18,29 $\pm$ 1,12	81,6 $\pm$ 3,91
FGF	пг/мл	49,0 $\pm$ 1,45	15,39 $\pm$ 0,76	76,71 $\pm$ 1,84

Примечание. Расхождения между группами статистически достоверны ( $p < 0,05$ , относительно критерия  $\chi^2$ ).

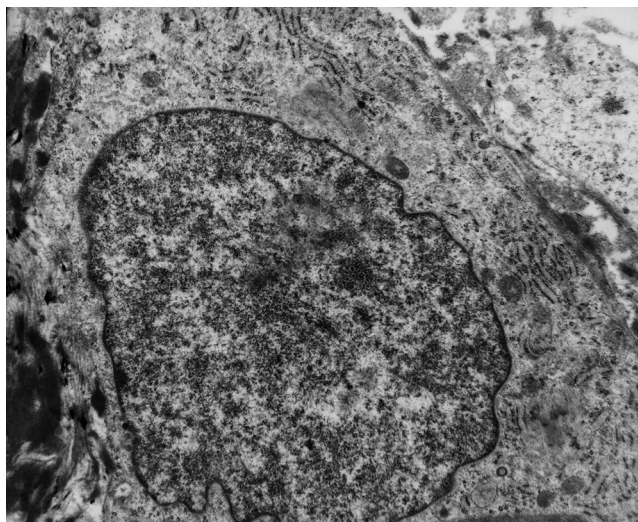


Рис. 1. Фрагмент активированной звездчатой клетки печени с крупным эухромным ядром и множеством канальцев гЭПС. Перичеллюлярная локализация коллагеновых фибрилл и пучков коллагеновых волокон. Контрастирование по Рейнольдсу. Ув. 10000.

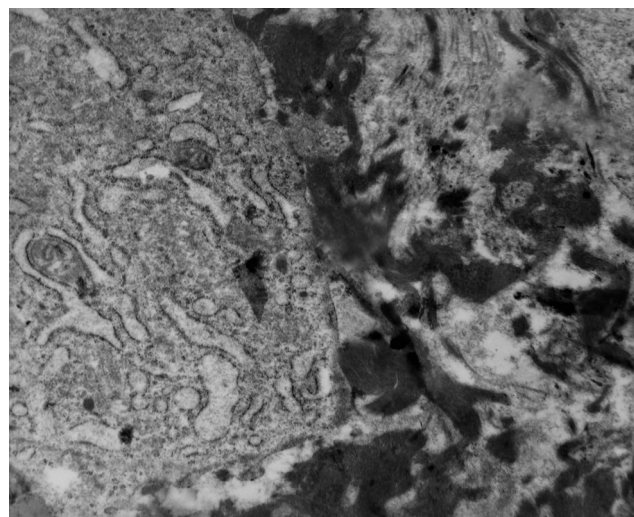


Рис. 2. Фрагмент активированной звездчатой с множеством канальцев гЭПС. Электронноплотные пучки коллагеновых волокон в матриксе. Контрастирование по Рейнольдсу. Ув. 10000.

Центральное место в комплексе лечебных мероприятий отводилось хирургическому лечению, которое у больных группы сравнения проводилось одномоментно.

Несмотря на благоприятное течение послеоперационного периода, в целом, у больных 1-й подгруппы группы сравнения, у 3-х (8,3 %) больных после операции появились признаки ПН. Последняя прогрессировала, несмотря на интенсивную терапию, с переходом в ПОН и 2 летальными исходами (5,6 %).

Проведенные исследования показали, что после оперативных вмешательств у больных 2 подгруппы группы сравнения увеличивалась интоксикация, ухудшалось общее состояние на фоне усиления печеночной дисфункции. В связи с этим повышался риск ПН, что подтверждалось динамикой лабораторных пока-

зателей, ни один из которых к 10-м суткам не достиг нормы. Несмотря на проводимую комплексную терапию, у 10 больных (21,7 %) на 1-3 сутки после операции развилась ПН, в результате которой умерло 5 человек (10,9%).

Таким образом, в I-й группе (82 больных) ПН развилась у 13 больных (15,85%), в результате которой у 7 больных наблюдался летальный исход (8,4%).

Во II-й (основной) группе было выделено 24 больных с невыраженными морфофункциональными сдвигами. Иммунологические показатели воспалительного процесса (Ил-2, Ил-8, ФНО $\alpha$ ), а также фибриллогенеза (FGF) у данных больных были в пределах нормы, что соответствовало данным электронномикроскопического исследования, клиническим и биохимическим показателям, что позволило выделить подгруппу больных с низким риском развития ПН (1 подгруппа II группы). Изменения биохимических показателей крови у больных 1-й подгруппы характеризовались незначительными нарушениями пигментной, белково-синтетической, ферментной, выделительной, дезинтоксикационной и других функций печени.

Из анализа полученных данных видно, что у больных 1 подгруппы II группы в предоперационном периоде отсутствовало токсическое диффузное поражение печени, не были нарушены основные функции органа, что и определило комплекс лечебных мероприятий. Больным данной подгруппы хотя и проводили ЖД, однако не с целью дезинтоксикации. У 20 больных 1-й подгруппы была проведена ЭПСТ, во время которой была произведена холедохолитоэкстракция или ликвидация стеноза Фатерова сосочка с полной ликвидацией МЖ. При этом у 2-х больных с ПХЭС и МЖ была выполнена ЭПСТ, проведенная в два этапа, была радикальной операцией. Остальным 20-и больным через 3-5 суток была проведена ЛХЭ в виде 2-го этапа лечения ЖКБ II-й стадии.

У больных 1-й подгруппы не наблюдалось значительных нарушений обмена веществ с развитием ПН, что подтверждалось клиническими данными. Все больные нормально перенесли операцию, летальных исходов или серьезных осложнений во 1-й подгруппе II группы не наблюдалось.

У больных 2 подгруппы II группы наблюдалось значительное повышение содержания цитокинов ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО $\alpha$  (таблица 1). Полученные данные свидетельствовали о высокой активности провоспалительных медиаторов при длительной или высокой МЖ. Значительное повышение уровня фактора роста фибробластов – FGF свидетельствовало о деструктивных, дистрофических и фиброгенетических нарушениях при высокой воспали-



тельной активности в этой зоне, что подтверждалось морфологическими исследованиями.

При электронной микроскопии биоптатов печени выявлено нарушение условий функционирования ПК, некроз большого количества гепатоцитов при одновременном перенапряжении оставшихся клеток на фоне холестаза, что вело к значительному нарушению детоксикационной функции печени, развитию синдрома ЭИ. Воспалительный процесс в ткани печени на фоне холестаза приводил к развитию ССВО.

Полученные данные говорили о достаточно высоком уровне развития воспалительной реакции в зоне обструкции, что подтверждалось клинически развитием холангита и билиарного панкреатита у больных с длительными и высокими уровнями билирубинемии. Изменения биохимических показателей крови у больных 2-й подгруппы характеризовались значительными нарушениями пигментной, белково-синтетической, ферментной, выделительной, дезинтоксикационной и других функций печени.

Однако уровень интоксикации у больных 2-й подгруппы (с высоким риском развития ПН) II-й (основной) группы был, в среднем, ниже, чем во 2-й подгруппе (с высоким риском развития ПН) I-й группы (группы сравнения). Это было связано с тем, что во 2-ю подгруппу II-й (основной) группы вошли больные не только с традиционными критериями риска, но с выраженными морфофункциональными нарушениями.

Центральное место в предоперационной подготовке отводили ЖД, которую проводили всем больным 2-й подгруппы. Мы использовали следующие виды ЖД: ЭПСТ – 12 больных, ХС – 6 больных, ЛХС – 4 больных.

ХС производилась в том случае, когда ЭПСТ не была возможна по техническим причинам (в основном, из-за сложностей проведения дуоденоскопа в ДПК или трудностей при канюляции БСДК), а также в urgentных случаях при деструктивных процессах в желчном пузыре у лиц пожилого возраста. ХС проводилась

под местной анестезией в виде подвесной стомы или ЛХС.

После проведения ЖД всем больным с высоким риском развития ПН проводилась терапия, направленная на улучшение функции ПК и улучшение кровообращения в печени, согласно проведенным морфофункциональным исследованиям.

С этой целью применялись гепатопротекторы (гептрал, гепа-мерц, гепадиф, глутаргин), сосудистые препараты (пентоксифиллин).

Несмотря на применение этапной хирургической тактики, а также на проведение интенсивной комплексной терапии, у 3-х (13,6%) больных 2-й подгруппы после операции развилась ПН.

В результате прогрессирования ПН в ПОН умерли 2 больных из 2 подгруппы II-й группы – летальность 9,1%.

Таким образом, у 46 больных II-й группы (основной) в послеоперационном периоде ПН развилась у 3-х больных только 2-й подгруппы (с высоким риском развития ПН), что в общей сложности составило 6,5%.

В результате прогрессирования ПН в ПОН летальный исход наступил у 2-х больных, т.е. летальность составила 4,3%.

### Выводы

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что проведение морфофункциональных исследований позволило систематизировать традиционные критерии риска развития ПН у больных МЖ. Благодаря этому, перераспределение больных с осложненным и неосложненным течением МЖ во II-й (основной) группе было более адекватным, чем в I-й группе (сравнения). Это позволило провести оптимальный выбор хирургической тактики с использованием этапного подхода. Данный подход к лечению больных МЖ позволил снизить количество послеоперационных осложнений, связанных с развитием ПН, на 9,35 % ( $\chi^2=4,9$ ,  $p<0,05$ ), а летальность – сократить на 4,1 % ( $\chi^2=3,7$ ,  $p<0,05$ ).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин Э.И. Механическая желтуха: состояние "мнимой стабильности", последствия "второго удара", принципы лечения / Э.И. Гальперин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2011. - № 3. - С.16.
2. Зубарева Н.А. Диагностика печеночной недостаточности при холангиогенном сепсисе / Н.А. Зубарева, Д.Ю. Соснин, А.А.Чудинов, А.П.Рыжиков, П.Я.Сандаков, В.А.Самарцев, М.И.Дьяченко // *Матер. XI съезда хирургов России*. – 2011. – С. 42-43.
3. Катанов Е.С. Угнетение функции печени после операций по поводу желчнокаменной болезни / Е.С. Катанов, А.А. Вазанов, С.А. Анюров, А.Н. Майруков, В.Ф.

Карсаков, С.В. Тараканов // *Матер. XI съезда хирургов России*. – 2011. – С. 45-46.

4. Паршиков В.В. Морфологическое обоснование хирургической тактики при механической желтухе различной этиологии / В.В. Паршиков, А.В. Самсонов, П.П. Потехин // *В сб. Акт. вопр. не-отложной хирургии*. – Ярославль, 2003. – С. 150.

5. Berthou J.Ch. Laparoscopic management of common bile duct stones in 346 patients / J.Ch. Berthou, F. Drouard, Ph. Charbonneau // *8<sup>th</sup> International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery*. – Nice-France, 2000. – P. 11.



6. Bose S.M. Evaluation of the predictors of choledocholithiasis: comparative analysis of clinical, biochemical, radio-nuclear and intraoperative parameters / S.M. Bose, A. Mazumdar, V.S. Prakash // Surg. Today. - 2001. - Vol. 31, Suppl. 2. - P. 117-122.

7. Liu X. Therapeutic strategies against TGF-beta signaling pathway in hepatic fibrosis / X. Liu, H. Hu, J.Q. Yin // Liver. Int. - 2006. - Vol. 26. - P. 8-22.

8. Omary M. B. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases / M.B. Omary, A. Lugea,

A.W. Lowe, S. J. Pandol // The Journal of Clinical Investigation. - 2007. - Vol. 117. - N. 1. - P. 50-59.

9. Paulson E.K. Acute cholecystitis: CT findings / E.K. Paulson // Semin. Ultrasound CT MR. - 2000. - Vol 21, № 1. - P. 56-63.

10. Sewnath M.E. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumours causing obstructive jaundice / M.E. Sewnath, Th.M. Karsten, M.H. Prins, E.J. Rauws, H. Obertop, D.J. Gouma // Ann. Surg. - 2002. - V. 236, N 1. - P. 17-27.

### МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ В ПЕЧІНЦІ ЯК КРИТЕРІЇ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ ЖОВТЯНИЦІ

*Е.М. Мостюк*

**Резюме.** У 128 хворих з доброякісною механічною жовтяницею проведені морфофункціональні дослідження з вивченням ультраструктури печінкової тканини, цитокінів Іл-2, -8, ФНО $\alpha$ , фактора росту фібробластів FGF, що дозволило систематизувати критерії ризику розвитку печінкової недостатності у хворих на механічну жовтяницю. Завдяки цьому, розподіл хворих з ускладненим і неускладненим перебігом механічної жовтяниці у II (основній) групі було більш адекватним, ніж в I групі (порівняння). Це дозволило провести оптимальний вибір хірургічної тактики з використанням етапного підходу, знизити кількість післяопераційних ускладнень, пов'язаних з розвитком печінкової недостатності, скоротити летальність.

**Ключові слова:** механічна жовтяниця, морфофункціональні порушення, печінкова недостатність, етапна хірургічна тактика.

### MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL DISORDERS OF THE LIVER AS THE CRITERIA FOR PREDICTION OF LIVER FAILURE IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE

*Е.М. Mostyuk*

**Summary.** In 128 patients with benign obstructive jaundice morphofunctional studies conducted to study the ultrastructure of hepatic tissue cytokines IL-2, -8, TNF $\alpha$ , fibroblast growth factor FGF, which made it possible to organize the criteria for risk of liver failure in patients with obstructive jaundice. Because of this, the distribution of patients with complicated and uncomplicated jaundice in the II nd (main) group was more appropriate than in the I-th group (comparison). This allowed the optimal choice of surgical approach using a phased approach, to reduce the number of postoperative complications associated with the development of liver failure and reduce mortality.

**Key words:** obstructive jaundice, morphofunctional disorders, hepatic nedosatochnost, stages surgical approach.