УДК 616.36-008.811.4-089.168.1-06:616.32

© Л.Я. КОВАЛЬЧУК, В.І. МАКСИМЛЮК, І.І. СМАЧИЛО, В.Б. ДОБРОРОДНІЙ, І.В. СМАЧИЛО, О.І. ДЗЮБАНОВСЬКИЙ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Ішемічно-реперфузійне пошкодження печінки та його корекція берлітіоном

L.YA. KOVALCHUK, V.I. MAKSYMLYUK, I.I. SMACHYLO, V.B. DOBRORODNY, I.V. SMACHYLO, O.I. DZYUBANOVSKY

Temopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

ISCHEMIC AND REPERFUSIVE LIVER DAMAGE AND ITS CORRECTION BY BERLITHION

Обстежено 40 хворих на обтураційну жовтяницю. Усім хворим оцінювали тяжкість холестатичного синдрому за рівнем білірубінемії, цитолітичного синдрому та маркера пошкодження гепатоцитів (L-FABP). Результати обстежень вказують на активацію синдрому цитолізу в ранньому післяопераційному періоді, причиною якого є реперфузійний синдром, викликаний декомпресією жовчних проток. Виходячи з цього, розроблено лікувальний алгоритм, що базується на медикаментній терапії з включенням препарату "Берлітіон", та одно- і двохетапних методах хірургічного втручання.

40 patients with acute obstructive jaundice were investigated. The degree of cholestatic syndrome was evaluated on the basis of the level of bilirubin in serum, syndrome of cytolysis, level of marker of hepatocyte damage (L-FABP). The results of investigations indicate on activation of syndrome of cytolysis in early postoperative period, the reason of which is the syndrome of reperfusion caused by decompression of bile ducts. A medical algorithm which is based on medicinal therapy including "Berlithion" and methods of one- and two-stage surgical interference is developed on this basis.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Світова тенденція захворюваності на жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ) незважаючи на удосконалення лікувальних методик, залишається високою, а в більшості країн зростає. Близько 20 % дорослого населення планети страждає від цієї недуги, котра у багатьох випадках приводить до виникнення ускладнень. Частим ускладненням ЖКХ, внаслідок якого порушується відтік жовчі [1, 2], є холедохолітіаз (30-85 % випадків), стеноз та стриктури великого дуоденального сосочка і жовчних проток (6-25 %) [1, 2] та ін.

Летальність після відновлення відтоку жовчі на висоті обтураційної жовтяниці складає від 9,2 до 25 % [3]. Причинами летальності вважається синдром обтураційної жовтяниці, який характеризується проникненням жовчних кислот у кров'яне русло людини та відсутністю печінкових ферментів у травній системі, що приводить до інтоксикації та порушення травлення. Синдром біліарної декомпресії, або "синдром швидкого скидання", приводить до морфологічних та функціональних змін, що виникають після декомпресії жовчних шляхів.

Наслідком цих процесів є прямий і опосередкований вплив на судинне русло печінки, що приводить до виникнення комплексних зрушень в ній, відомих як ішемічно-реперфузійний синдром [4, 5].

Ішемічне і реперфузійне пошкодження печінки складається із двох періодів: ішемії (до настання декомпресії жовчних проток) та реперфузії, який виникає після відновлення відтоку жовчі. Печінкова недостатність (ПН) при цьому синдромі зумовлена гострим пошкодженням клітин, яка викликана, крім механічного впливу, підвищенням утворення специфічних радикалів кисню, а в подальшому – розвитком запальної відповіді, що є поштовхом до прогресивного пошкодження клітин печінки [5].

Провівши огляд лікувальних методик і медикаментної корекції ішемічно-реперфузійного синдрому при лікуванні хворих з ОЖ, переконуємось, що немає адекватної методики, котра могла б запобігти деструктивним порушенням у печінці після ліквідації холестазу. Тому будь-яка лікувальна тактика, наслідком якої є зменшення проявів ПН в післяопераційному періоді, є доцільною і актуальною в сьогоденні. Запобігти реперфузійному ушкодженню печінки інва-

зивним шляхом важко, оскільки при тривалій жовтяниці відразу ж після розкриття гепатико-холедоха виділяється незначна кількість жовчі, і в перші години, а інколи і доби виділення її зовсім мізерне. Крім того, процес утворення переважаючої частини вільних радикалів кисню має ендогенне походження, а активація припливу артеріальної крові після декомпресії є пусковим механізмом некерованого хірургічним шляхом процесу.

Матеріали і методи. В основу роботи покладено результати обстеження 40 хворих на гостру (до 10 діб), тривалу (11-30 діб) та хронічну (понад 30 діб) ОЖ. Усіх їх поділено на 4 групи за рівнем білірубіну в сироватці крові. В першій групі пацієнтів він не перевищував 100 мкмоль/л, в другій – складав 101-200 мкмоль/л, в третій був у межах 201-300 мкмоль/л, в четвертій – понад 300 мкмоль/л. Причиною ОЖ був холедохолітіаз на ґрунті жовчнокам'яної хвороби, постхолецистектомічний синдром із холедохолітіазом та стриктура холедоха. Усім хворим для встановлення динаміки холестатичних проявів проводили визначення рівня білірубінемії та показника лужної фосфатази (ЛФ), тяжкість гепатоцитолізу оцінювали за рівнем аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та концентрації liver fatty acids binding proteins (L-FABP). L-FABP – це внутрішньоклітинні протеїни з молекулярною масою близько 15 000, зв'язані жирними кислотами печінки, яким властивий високий ступінь тканинної специфічності з винятковою локалізацією в гепатоцитах людини і є їх маркером пошкодження. Визначали рівень L-FABP за допомогою імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 з використанням набору реактивів фірми Hy Cult riotechnology (Голландія) та інших показників перед операцією і через 3 год та на 1-шу, 2, 3, 4, 5-ту доби після ліквідації холестазу.

Результати досліджень та їх обговорення. Сучасні методи дослідження, що використовують зазвичай в клінічній практиці, не завжди достовірно відображають тяжкість структурних порушень у печінці, а також її функціональні резерви. Це підтверджує проведене нами визначення загальноприйнятих біохімічних показників: рівня загального білірубіну та ферментів у сироватці крові (АлАТ, АсАТ, ЛФ). Встановлено, що в ранній післяопераційний період немає достовірного зростання активності гепатоцитолізу і холестазу за вищевказаними показниками [3, 5].

За допомогою маркера пошкодження печінки L-FABP визначено цитолітичну активність гепатоцитів у хворих на обтураційну жовтяницю до і після оперативного втручання. Встановлено залежність між вираженістю реперфузійного пошкодження у хворих із різним рівнем білірубінемії та тривалістю обтураційної жовтяниці.

Для визначення ефективності лікувальної тактики хворі були поділені на 2 групи. В першу групу (контрольну) увійшли 15 пацієнтів з ОЖ, яким проводили традиційне, загальноприйняте лікування. Другу групу (основну) склали 25 хворих, до програми традиційного лікування яких включено препарат "Берлітіон", складовою частиною якого є α-ліпоєва кислота (АЛК). Найбільш виражена дія цієї кислоти відмічена відносно реактивних вільних радикалів кисню, інактивуючи їх. Також вона регенерує антиоксидантні системи організму, куди входить вітамін Е [6]. Берлітіон вводили по 300 мг внутрішньовенно на фізіологічному розчині натрію хлориду, за 2 год до операції і через 2, 12, 22 год після декомпресії жовчних проток (ЖП), а потім по 300 мг 2 рази на добу.

За даними рівня маркера пошкодження тканини печінки, у хворих на гостру ОЖ встановлено зростання цитолітичної активності протягом 1-ї постдокомпресійної доби в усіх пацієнтів порівняно з доопераційними величинами ($P<0,05$). Причому значення цього показника були тим більші, чим більший доопераційний рівень білірубінемії. В післяопераційному періоді, починаючи з другої доби, відзначено зменшення досліджуваного показника. Достовірно нижчим він був порівняно з доопераційним рівнем в I групі пацієнтів з 2-ї післяопераційної доби, в II і III групах хворих – з 3-ї післяопераційної доби, а в 4-й групі – з 4-ї доби відповідно ($P<0,05$). Моніторинг показника L-FABP у пацієнтів із тривалою ОЖ свідчить про достовірне зростання цитолітичної активності на 3 годину післяопераційного періоду порівняно з доопераційними його величинами в усіх чотирьох групах хворих ($P<0,05$). На 24 годину постдекомпресійного періоду відмічено достовірне зростання показника L-FABP до пікової величини, яка істотно перевищувала доопераційні і попередні післяопераційні його рівні ($P<0,05$). Це вказує на суттєву активацію синдрому цитолізу відразу ж після операції та зростання цієї активності протягом 1-ї післяопераційної доби ($P<0,05$). З 2-ї післяопераційної доби нами відзначено зниження показника гепатоцитолізу порівняно з доопераційними величинами. При хронічній ОЖ рівень актив-

ності маркера пошкодження печінки в передопераційний період зростав із збільшенням тривалості жовтяниці та рівня білірубіну в сироватці крові хворих. Після відновлення відтоку жовчі у хворих на хронічну ОЖ відмічено істотне зростання рівня маркера L-FABP на 3-тю та 24 годину порівняно з доопераційними величинами (P<0,05). З 2-ї доби післяопераційного періоду відзначено зниження маркера гепатоцитолізу. Достовірно нижчі показники, порівняно з передопераційними рівнями, зафіксовано в I групі хворих на 4-ту (P<0,05), а в II-IV групах – на 5-ту добу (P<0,05). Такі високі показники гепатоцитолізу та тривалий термін їх зниження після операції вказують на наявні глибокі ураження печінки.

На основі отриманих результатів нами проведено визначення клініко-лабораторних критеріїв ПН в доопераційний період та встановлено ризик прогресування її в постдекомпресійний період. Враховуючи те, що, за нашими даними, найточнішим показником гепатоцитолізу був рівень маркера пошкодження печінки L-FABP, ми порівняли його з критеріями ПН у хворих на ОЖ в до- і післяопераційний період і встановили ризик виникнення гепатаргії в постдекомпресійний період.

За нашими даними, ПН у хворих на гостру ОЖ з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л, різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем більше ніж в 2,1 раза відповідає стадії компенсації. Ризик виникнення гепатаргії у них мінімальний. Їм показано виконання одномоментного оперативного втручання з проведенням загальноприйнятої консервативної терапії. ПН у пацієнтів із рівнем білірубіну в сироватці крові 201-300 мкмоль/л, різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 4,2 раза також відповідає стадії компенсації з мінімальним ризиком істотного її прогресування. Таким хворим також показані виконання одномоментного оперативного втручання та корекція реперфузійного ушкодження препаратом “Берлітіон”. ПН у хворих із рівнем білірубінемії понад 300 мкмоль/л та різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 6,1 раза розглядали як стадію субкомпенсації. Ризик прогресування ПН в постдекомпресійний період у них був високий, тому в цієї категорії пацієнтів, поряд з одномоментним оперативним втручанням, необхідно обов’язково проводити корекцію ішемічно-реперфузійного пошкодження препаратом “Берлітіон”.

ПН у пацієнтів із тривалою ОЖ з рівнем білірубінемії до 300 мкмоль/л та різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 6,9 раза відповідала субкомпенсованій стадії. Ризик прогресивного наростання ПН в постдекомпресійний період був високий. Виконання одномоментного оперативного втручання у них потребує обов’язкової корекції реперфузійного пошкодження печінки. Хворих із рівнем білірубіну в сироватці крові понад 300 мкмоль/л і різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 10 разів розглядали в доопераційний період як пацієнтів із субкомпенсовною стадією ПН. Ризик виникнення гепатаргії у них в післяопераційний період був високим. Вони підлягають проведенню одномоментних оперативних втручань, спрямованих на відновлення пасажу жовчі із застосуванням запропонованої нами терапії. У пацієнтів із таким самим рівнем білірубінемії, у яких рівень L-FABP печінки в доопераційний період був більшим у 10 разів від показника норми, ПН в доопераційний період оцінювали як субкомпенсовану. Ризик її прогресування після декомпресії ЖП був дуже високий. Тому таким хворим, крім медикаментної корекції реперфузійного пошкодження, проводили двохетапний метод хірургічного втручання, де першим етапом була малоінвазивна декомпресія ЖП (черезшкірна, черезпечінкова холангіостомія під контролем сонографії).

У хворих на хронічну ОЖ з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л та різницею маркера пошкодження печінки порівняно з показником норми до 5,7 раза ПН в доопераційний період оцінювали як субкомпенсовану. Ризик прогресування деструктивних процесів у печінці в них був високий, що зумовлювало обов’язкову корекцію ішемічно-реперфузійного синдрому при виконанні одномоментних оперативних втручань. У хворих із показником білірубіну в сироватці крові 201-300 мкмоль/л та різницею L-FABP печінки перед операцією в 9,4 раза ПН вважали також субкомпенсованою, а ризик прогресування її в постдекомпресійний період – високим. Пацієнтам цієї групи проводили корекцію реперфузійних порушень в печінці препаратом “Берлітіон” і одномоментні оперативні втручання. У хворих із таким же рівнем білірубінемії і вищим, при перевищенні нормального рівня показника L-FABP в доопераційний період у 10 і більше разів, ризик наростання гепатаргії був дуже високий. Це вимагало, крім медикаментної корекції з препаратом “Берлітіон”, виконання двохетапного оперативного втручання.

Висновки. 1. Для корекції ішемічно-реперфузійного синдрому усім пацієнтам з обтураційною жовтяницею в доопераційному і ранньому післяопераційному періоді рекомендовано застосовувати внутрішньовенно інгібітор оксидних радикалів – препарат "Берлітіон" в дозі 300 мг за 2 год до ліквідації холестазу та через 2, 12 і 22 год після операції, а в подальшому до 5-ї післяопераційної доби по 300 мг 2 рази на добу.

2. Ефективність комплексної терапії з включенням препарату "Берлітіон" залежить від тривалості жовтяниці. Чим менша тривалість жовтяниці, тим вища ефективність запропонованого лікування.

3. При визначенні алгоритму вибору лікувальної тактики у хворих на обтураційну жовтяницю слід враховувати тривалість жовтяничного періоду, прогноз ризику печінкової недостатності за показником L-FABP.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Миниинвазивная хирургия обтурационной желтухи / М.Е. Ничитайло, П.В. Огородник, В.В. Беляев и др. // Клінічна хірургія. – 2006. – № 4-5. – С. 47.
2. Шевчук М.Г., Ткачук О.Л., Шевчук І.М. Постдекомпресійні дисфункції печінки у хворих на обтураційні жовтяниці: Монографія. – Івано-Франківськ: Видавництво Івано-Франківського державного медичного університету, 2006. – 212 с.
3. Ковальчук Л.Я., Максимлюк В.І., Смачило І.І. Клінічна оцінка ролі деяких лабораторних методів в діагностиці обтураційної жовтяниці // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 43-44.
4. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
5. Дзюбановський І.Я., Смачило І.І. Цитолітичний синдром при обтураційній жовтяниці // Здобутки клінічної та експериментальної медицини // Збірник матеріалів підсумкової науково-практичної конференції. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 76-78.
6. Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л., Тришлер Г., Пакер Л., Рин Б. Метаболизм альфа-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 133-142.

Отримано 17.12.08