

Ранні маркери печінкової дисфункції та її корекція у хворих на гострий поширений перитоніт

I.M. SHEVCHUK, A.O. KLYMENKO, YU.A. KLYMENKO, O.O. POBUTSKY, M.M. DRONYAK

Ivano-Frankivsk National Medical University

THE EARLY MARKERS OF THE LIVER DYSFUNCTIONAL STATUS AND ITS CORRECTION IN PATIENTS TREATED WITH ACUTE GENERAL PERITONITIS

Обстежено 84 хворих на гострий поширений перитоніт віком від 18 до 78 років. Серед них було 63 (75 %) чоловіки і 31 (25 %) жінка. Перфоративну виразку дванадцятипалої кишки діагностовано у 27 (32,1 %) хворих, перфоративну виразку шлунка – у 14 (16,7 %), гострий гангренозний перфоративний апендицит – у 22 (26,2 %), гострий гангренозний перфоративний холецистит – у 15 (17,9 %), гострий деструктивний панкреатит – у 5 (6 %), травматичний розрив тонкої кишки – в одного хворого. На час госпіталізації у 74 (88,1 %) хворих діагностовано токсичну стадію перитоніту. Для встановлення ранніх об'єктивних показників порушення функціонального стану печінки у крові хворих вивчали активність органоспецифічних ферментів, її білоксинтезуючу, детоксикаційну, сечовиноутворюючу, енергозабезпечуючу та видільну функції, а також показники ендогенної інтоксикації. Враховуючи виявлені зміни, запропоновано застосування антиоксидантної та гепатопротекторної терапії. Встановлено більш інтенсивне зниження рівня показників ендогенної інтоксикації та нормалізацію функціонального стану печінки у хворих, в яких застосовували антиоксидант церулоплазмін та гепатопротектор тіотриазолін.

The 84 patients 18 to 78 years old, 63 (75 %) male and 31 (25 %) female, with acute general peritonitis have been examined. The perforated duodenal ulcer was diagnosed in 27 (32,1 %) patients, perforated stomach ulcer – in 14 (16,7 %), acute gangrenous perforated appendicitis – in 22 (26,2 %), acute gangrenous perforated cholecystitis – 15 (17,9 %), acute destructive pancreatitis – in 5 (6 %), traumatic rupture of small intestine – in one patient. At the period of hospitalization in 74 (88,1 %) patients toxic stage of peritonitis was diagnosed. The activity of organ-specific enzymes, liver functions such as: protein synthesis, detoxification, urea-producing, energy-producing and excretion functions and indicators of endogen intoxication were measured for the determination of the early objective markers of the liver functional status disorders. Considering determined results, the use of antioxidant and hepatoprotector therapy is recommended. The more intensive decreasing of the endogen intoxication indicators and normalization of the liver functional status is determined in patients, treated with antioxidant ceruloplasmin and hepatoprotector thiotriazolinum.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Клінічний перебіг перитоніту різної етіології, розвиток ускладнень та рівень летальності значною мірою зумовлені ефективністю заходів інтенсивної терапії, спрямованих на боротьбу з ендогенною інтоксикацією (ЕІ) [7, 8]. Одним із найважливіших захисних бар'єрів на шляху генералізації токсемії є печінка, яка поряд з іншим забезпечує процеси детоксикації в організмі [6]. Швидкий розвиток ЕІ при гострому перитоніті викликає пригнічення та виснаження функції гепатоцитів. При цьому патологічний “метаболічний каскад”, спричинений мікробними токсинами, вивільненням лізосомальних, мітохондріальних ферментів, підвищенням загальної протеолітичної ак-

тивності плазми переходить із органного на системний рівень і супроводжується порушеннями гомеостазу інколи до рівня, несумісного з життям [5, 7].

Мета роботи: встановити ранні об'єктивні показники порушення функціонального стану печінки у хворих на гострий поширений перитоніт шляхом визначення у крові активності органоспецифічних ферментів печінки, її білоксинтезуючої, детоксикаційної, сечовиноутворюючої, енергозабезпечуючої та видільної функції і вивчити ефективність застосування церулоплазміну та тіотриазоліну.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебували 84 хворих на гострий поширений перитоніт віком від 18 до 78 років без ознак жовтяниці.

Серед них було 63 (75 %) чоловіки і 31 (25 %) жінка. Перфоративна виразка дванадцятипалої кишки стала причиною перитоніту у 27 (32,1 %) хворих, перфоративна виразка шлунка – у 14 (16,7 %), гострий гангренозний перфоративний апендицит – у 22 (26,2 %), гострий гангренозний перфоративний холецистит – у 15 (17,9 %), гострий деструктивний панкреатит – у 5 (6 %), травматичний розрив тонкої кишки – в одного хворого. На час госпіталізації у 74 (88,1 %) хворих діагностовано токсичну стадію перитоніту. Оперативне втручання в перші 2-4 год із моменту госпіталізації проведено у всіх хворих.

Досліджуваних хворих, незалежно від причин захворювання, строків госпіталізації, обраної індивідуальної хірургічної тактики було поділено на дві групи. Група порівняння (40 хворих) отримувала традиційну інтенсивну терапію, в основній групі (44 хворих) додатково застосовували вітчизняні препарати – церулоплазмін та тіотриазолін. Для об'єктивізації результатів дослідження активність досліджуваних ферментів була вивчена у 30 практично здорових осіб.

Церулоплазмін (Церулоплазмін, виробник “Біофарма”, Україна) містить мідь, є потужним антиоксидантом, зменшує інтоксикацію та імунодепресію, стимулює еритропоез, зв'язує супероксидні радикали і протидіє перекисному окисненню ліпідів (ПОЛ) мембран [3]. Згідно з інструкцією вміст одного флакона (100 мг) розчиняли у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду і вводили після операції внутрішньовенно зі швидкістю 30 крапель за 1 хв один раз на добу упродовж 7-10 діб.

Тіотриазолін (Тіотриазолін, виробник “Галичфарм”) попереджує ушкодження і загибель гепатоцитів, активує процеси їх репаративної регенерації, нормалізує в них білковий, вуглеводний, ліпідний обмін. Препарат також гальмує процеси ПОЛ, активує антиоксидантну систему захисту та покращує реологічні властивості крові за рахунок активації фібринолітичної системи [10]. В перші 5 діб після операції препарат призначали внутрішньовенно краплинно, розводячи 4 мл 2,5 % розчину у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Починаючи з 6-ї доби, тіотриазолін призначали внутрішньом'язово по 2 мл 2,5 % розчину тричі на добу впродовж 5-7 діб.

Тяжкість стану хворих оцінювали за системою SAPS, прогноз захворювання – за індексом перитоніту Мангейма (ІПМ). Рівень ЕІ визначали за індексом інтоксикації (ІІ), вмістом молекул середньої маси (МСМ) та лейкоцитарним індексом інтоксикації (ЛІІ) за Я.Я. Кальф-Каліфом [11]. Рівень малонового альдегіду (МА) та дієнових кон'югатів (ДК) аналізували за тестом з 2-тіобарбітуратовою кислотою і УФ-поглинанням гептенових та ізопропанольних екстрактів [7, 4].

Активність антиоксидантних ферментів – каталази визначали за методом А. Баха і С. Зубкової [2]. Активність церулоплазміну та насиченість залізом трансферину оцінювали за методом Г.О. Бабенка [1]. Визначення активності аргінази (Арг) проводили за методом І. Сніпачо в модифікації В.А. Храмова і Г.Г. Листопад [8]. Активність сорбітолдегідрогенази (СДГ) – за методом Т.С. Пасхіної [8]. Активність орнітинкарбомойлтрансферази (ОКТ) – за методом Н. Рейхарда в модифікації І. Моретті [12]. Активність холінестерази (ХЕ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) – спектрофотометричним методом із використанням діагностичних наборів фірми “Lachema” (Чехія), активність лужної фосфатази (ЛФ) – стандартними наборами фірми “Lachema” (Чехія). Отримані результати досліджень були опрацьовані методом варіаційної статистики з визначенням критерію достовірності Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. Незалежно від етіології захворювання до проведення оперативного втручання у хворих із гострим поширеним перитонітом спостерігали суттєві зміни активності органоспецифічних ферментів, які характеризують функціональний стан гепатоцитів (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, у хворих обох груп на момент госпіталізації активність аргінази, яка є високоспецифічним індикатором функції мембран гепатоцитів та їх органел, достовірно зростала ($p < 0,001$). Підвищення активності Арг свідчить про порушення проникності мембран гепатоцитів і зниження їх функціональної здатності.

Активність ЛДГ як фактора, що зумовлює компенсаторну стимуляцію гліколізу, спрямованого на енергетичне забезпечення метаболічних процесів у печінкових клітинах, також зростала і становила в середньому в хворих із групи порівняння ($2,28 \pm 0,027$) мккат/л ($p < 0,001$).

До проведення оперативного втручання у хворих із гострим поширеним перитонітом відмічали також достовірне зростання активності ЛФ у сироватці крові, в середньому до ($2,08 \pm 0,15$) мккат/л ($p < 0,001$). Синтез цього ферменту пов'язаний із плазматичною мембраною та мікрворсинками жовчних каналців. Зміни активності ЛФ вказують на порушення секреції ферменту гепатоцитами та розвиток застійних явищ у печінці.

Активність ОКТ у хворих із гострим поширеним перитонітом на момент госпіталізації достовірно знижувалася ($p < 0,001$). Дія цього ферменту спрямована на зв'язування аміаку в першому етапі синтезу сечовини. Зниження активності ОКТ свідчить про порушення детоксикаційної функції печінки.

Таблиця 1. Зміни активності органоспецифічних ферментів печінки у хворих на гострий поширений перитоніт

Показники (одиниці виміру)	Норма (n=30)	Група порівняння (n=40)			Основна група (n=44)		
		До лікування	5-7 доба	Після лікування	До лікування	5-7 доба	Після лікування
Аргіназа (мкмоль/0,1 мл)	0,293±0,007	0,532±0,013	0,405±0,04 p<0,01 -23,9 %	0,384±0,006 p<0,001 -27,8 %	0,530±0,001	0,300±0,004 p<0,001 -73,3 %	0,290±0,004 p<0,001 -45,34 %
Лактатдегідрогеназа (мкмоль/л)	1,75±0,02	2,28±0,025	2,02±0,05 p<0,001 -11,4 %	1,94±0,08 p<0,001 -14,9 %	2,20±0,02	1,86±0,03 p<0,001 -15,4 %	1,72±0,04 p<0,001 -21,8 %
Лужна фосфатаза (мккат/л)	1,58±0,015	2,08±0,015	2,10±0,025 p>0,05 0,96 %	1,92±0,023 p<0,001 -7,69 %	2,12±0,014	1,70±0,025 p<0,001 -49,8 %	1,54±0,01 p<0,001 -27,3 %
Орнітинкар- бамойлтрансфераза (мкг азоту/мл)	0,647±0,012	0,456±0,004	0,505±0,006 p<0,001 +10,7 %	0,600±0,006 p<0,001 +31,6 %	0,448±0,015	0,650±0,006 p<0,001 +45,1 %	0,680±0,007 p<0,001 +51,8,1 %
ХЕ (мккат/л)Δ	84,45±1,54	56,88±0,98	69,4±0,04 p<0,001 23 %	77,88±1,16 p<0,001 36,9 %	57,12±1,05	80,4±1,45 p<0,001 40 %	85,20±1,28 p<0,001 49 %
Сорбітолдегідрогеназа (до 1 од/мл)	0,457±0,010	0,625±0,010	0,570±0,005 p<0,001 -16,4 %	0,523±0,007 p<0,001 -16,4 %	0,634±0,008	0,485±0,005 p<0,001 -23,5 %	0,460±0,005 p<0,001 -29,4 %

Примітка. 1. p – достовірність різниці показників порівняно з величинами до лікування.

Активність ХЕ сироватки крові, яка відображає інтенсивність білоксинтезуючої функції гепатоцитів на момент госпіталізації хворих із гострим поширеним перитонітом, достовірно знижувалась і становила в середньому (56,88±0,98) мккат/л (p<0,001).

Достовірне зростання активності СДГ свідчило про ранній розвиток цитолітичного синдрому внаслідок порушення структури і функції гепатобіліарної системи (p<0,001).

Всі досліджувані показники ендогенної інтоксикації у хворих на гострий поширений перитоніт на час госпіталізації перевищували верхню межу норми. Так, ЛШ зростав у 4,5 раза, П – в 16,7 раза, МСМ – у 2,64 раза, МА – у 2,09 раза, ДК – у 2,15 раза, тоді як показники антиоксидантного захисту – активність церулоплазміну, каталази та насиченість залізом трансферину достовірно знижувались (табл. 2).

Отже, результати дослідження показників активності ферментів печінки у хворих із гострим поширеним перитонітом, проведені на час госпіталізації, вказують на ранні порушення у функції гепатоцитів. Вони проявляються у дестабілізації клітинних мембран, порушенні білоксинтезуючої, детоксикаційної, сечовиноутворюючої, енергозабезпечуючої та видільної функцій печінкових клітин. Ці зміни адекватні і корелюють із клінічними проявами ендотоксикозу. Вказане створювало патогенетично обґрунтовані показання до застосування в інтенсивній терапії засобів антиоксидантної та

гепатопротекторної терапії, зокрема церулоплазміну та тіотриазоліну.

У хворих із групи порівняння відзначали тенденцію до нормалізації функціонального стану печінки за показниками активності органоспецифічних ферментів сироватки крові, але на час завершення стаціонарного лікування до норми вони поверталися.

Під впливом застосованої нами гепатопротекторної і антиоксидантної терапії у хворих основної групи антиоксидантна система значно активізувалась і вже на 5-7 добу після операції показники активності каталази, церулоплазміну та насиченості залізом трансферину нормалізувались. Співвідношення церулоплазмін/трансферин, яке відображає стан антиоксидантного захисту на 5-7 день лікування, відповідало нормі.

У хворих із групи порівняння на 5-7 день після операції активність каталази була достовірно нижчою і становила (8,60±0,10) мг H₂O₂/мл (норма (12,40±0,26) мг H₂O₂/мл), аналогічно, активність церулоплазміну становила (19,1±0,38) ум. од. (норма (29,89±0,65) ум. од.). Співвідношення ЦП/Тр також наростало значно повільніше.

Таким чином, застосування у комплексному хірургічному лікуванні хворих на гострий поширений перитоніт церулоплазміну та тіотриазоліну сприяло більш швидкій нормалізації функціонального стану гепатоцитів, яке відзначали в основній групі хворих вже на 5-7 добу.

Таблиця 2. Показники ендогенної інтоксикації та антиоксидантного захисту у хворих на перитоніт

Показники (одиниці виміру)	Норма (n=30)	Група порівняння (n=40)			Основна група (n=44)		
		До лікування	5-7 доба	Після лікування	До лікування	5-7 доба	Після лікування
Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ум. од.)	0,69±0,04	6,12±0,07	2,95±0,03 p<0,001 -51,8 %	1,95±0,06 p<0,001 -68,1 %	6,19±0,017	1,04±0,016 p<0,001 -83,2 %	0,61±0,012 p<0,001 -90,1 %
Індекс інтоксикації (ум. од.)	0,85±0,001	14,24±0,22	5,15±0,11 p<0,001 -63,8 %	3,04±0,02 p<0,001 -78,7 %	14,18±0,30	2,05±0,018 p<0,001 -85,5 %	0,88±0,013 p<0,001 -93,8 %
Молекули середньої маси (ум. од.)	0,245±0,004	0,648±0,009	0,435±0,004 p<0,001 -43,2 %	0,368±0,004 p<0,001 -43,2 %	0,659±0,005	0,290±0,004 p<0,001 -56 %	0,242±0,004 p<0,001 -63,3 %
Малоновий альдегід (нмоль/мл)	3,507±0,077	7,32±0,12	5,42±0,11 p<0,001 -26 %	4,56±0,07 p<0,001 -37,7 %	7,34±0,12	4,12±0,09 p<0,001 -43,8 %	3,49±0,07 p<0,001 -52,4 %
Дієнові кон'югати (ум. од.)	1,45±0,017	3,12±0,06	2,66±0,05 p<0,001 -39,8 %	1,89±0,013 p<0,001 -39,8 %	3,19±0,05	1,57±0,04 p<0,001 -50,7 %	1,44±0,036 p<0,001 -54,9 %
Показники антиоксидантної системи захисту							
Церулоплазмін (ум. од.)	29,89±0,65	18,25±0,42	19,1±0,38 p>0,05 4,74 %	24,40±0,40 p<0,01 22,7 %	18,40±0,60	28,8±1,90 p<0,001 56,5 %	30,6±1,58 p<0,001 66,3 %
Трансферин (ум. од.)	0,186±0,003	0,131±0,002	0,148±0,003 p<0,001 23,7 %	0,162±0,003 p<0,001 23,7 %	0,134±0,002	0,185±0,002 p<0,001 38,1 %	0,192±0,002 p<0,001 43,3 %
Каталаза (мг H ₂ O ₂ /мл)	12,40±0,26	7,20±0,17	8,60±0,10 p<0,01 19,4 %	10,10±0,16 p<0,001 40,3 %	7,26±0,15	12,2±0,16 p<0,001 66,8 %	12,95±0,24 p<0,001 78,4 %
Насиченість залізом трансферину (ум. од.)	160,7	138,3	138,2	150,6	137,3	155,6	159,4

Примітка. 1. p – достовірність різниці показників порівняно з величинами до лікування.

При вивченні показників ЕІ виявлено, що у хворих обох груп під впливом застосованого комплексного хірургічного лікування відбувалося зниження основних показників ендотоксикозу, аж до їх нормалізації в окремих хворих. Однак, швидкість зменшення ЕІ у порівнюваних групах була різною. Зокрема, середні значення ЛПІ у хворих основної групи на 5-7 добу лікування коливались в межах (1,04±0,016) ум. од., тоді як у хворих із групи порівняння вони склали в середньому (2,95±0,03) ум. од. (p<0,001). На час завершення лікування ЛПІ у хворих основної групи становив у середньому (0,61±0,012) ум. од., в хворих групи порівняння – (1,95±0,06) ум. од. (p<0,001).

Зміни ІІ мали аналогічне спрямування. У хворих основної групи на 5-7 добу лікування середні значення становили (2,05±0,018) ум. од., у хворих із групи порівняння – (5,15±0,11) ум. од. (p<0,001). На момент закінчення лікування рівень ІІ у хворих

основної групи складав (0,88±0,013) ум. од., у хворих контрольної групи – (3,04±0,02) ум. од. (p<0,001).

Концентрація МСМ в основній групі хворих на 5-7 добу лікування суттєво зменшувалась і складала в середньому (0,290±0,004) ум. од. проти (0,435±0,004) ум. од. у хворих із групи порівняння (p<0,001). На час завершення лікування в стаціонарі цей показник в основній групі хворих становив у середньому (0,242±0,004) ум. од., у групі порівняння – (0,368±0,004) ум. од. (p<0,001).

Про зменшення активності перекисного окиснення ліпідів свідчило зниження на 5-7 добу лікування середніх концентрацій МА та ДК у плазмі крові хворих основної групи до рівня (4,12±0,09) нмоль/мл та (1,57±0,04) ум. од. відповідно. Це вказувало на ефективність застосованого лікування. У хворих із групи порівняння середні показники МА та ДК на 5-7 добу склали (5,42±0,11) нмоль/мл та (2,66±0,05) ум. од. відповідно.

На момент закінчення лікування у хворих основної групи середні концентрації МА та ДК становили $(3,49 \pm 0,07)$ нмоль/мл та $(1,44 \pm 0,036)$ ум. од. проти аналогічних даних у хворих групи порівняння – $(4,56 \pm 0,07)$ нмоль/мл та $(1,89 \pm 0,013)$ ум. од. відповідно ($p < 0,001$).

Стартова тяжкість стану хворих у першу добу після оперативного лікування за шкалою SAPS в групі порівняння складала в середньому $(18,0 \pm 2,43)$ бала, в основній групі – $(18,0 \pm 2,54)$ бала ($p < 0,05$). Індекс перитоніту Мангейма у хворих із групи порівняння становив у середньому $(24,8 \pm 4,1)$ бала, в основній групі – $(25,6 \pm 5,1)$ бала.

У хворих основної групи відзначали швидше поліпшення стану за показниками шкали SAPS. Так, на п'яту добу тяжкість стану хворих із групи порівняння становила $(15,3 \pm 1,36)$ бала, в основній групі – $(13,0 \pm 1,5)$ бала, на сьому добу – $(12,7 \pm 1,64)$ і $(11,8 \pm 1,51)$ бала ($p > 0,05$). Індекс перитоніту Мангейма на п'яту добу у хворих із групи порівняння становив $(19,5 \pm 4,0)$ бала, в основній групі – $(15,8 \pm 3,8)$ бала.

Результати дослідження комплексного хірургічного лікування хворих на гострий поширений перитоніт із застосуванням антиоксиданта церулоплазміну та гепатопротектора – тіотриазоліну свідчать про їх ефективність у нормалізації ранніх функціональних порушень печінки і здатності попереджувати прогресування печінкової недостатності.

Висновки. Виявлення ранніх ознак печінкової дисфункції у хворих на гострий поширений перитоніт за визначенням активності органоспецифічних ферментів печінки свідчить про необхідність застосування у комплексному хірургічному лікуванні гепатопротекторної та антиоксидантної терапії. Вказане сприятиме зниженню летальності та дозволить скоротити тривалість стаціонарного лікування хворих.

Перспективи подальших досліджень. Більш широке визначення органоспецифічних ферментів печінки у практичній медицині дозволить діагностувати прояви печінкової дисфункції вже на доклінічному рівні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях / Бабенко Г.О. – К. : Здоров'я, 1968. – 137 с.
2. Бах А. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям / Бах А., Зубкова И. – К. : Медицина, 1964. – 258 с.
3. Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии / Вилкинсон Д. – М. : Медицина, 1981. – 196 с.
4. Гаврилов Б.В. Изменение диеновых конъюгатов в плазме крови по ультрафиолетовому поглощению гаптановых и изопропанольных экстрактов / Гаврилов Б.В., Гаврилова А.Р., Хмара И.Ф. // Лабораторное дело. – 1988. – № 2. – С. 60-63.
5. Гостищев В.К. Перитонит / Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдоденко А.Л. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 237 с.
6. Гусак В.К. Ранние признаки печеночной недостаточности у больных с разлитым перитонитом / Гусак В.К., Миминошвили О.М., Ракша-Слюсарева Е.А. // Клінічна хірургія. – 2002. – № 5-6. – С. 5.
7. Дзюбановський І.Я. Поліорганна дисфункція у хворих на

- гострий поширений перитоніт / Дзюбановський І.Я., Мігенько Б.О., Поляцко К.Т. // Харківська хірургічна школа. – 2007. – № 4 (27). – С. 70-73.
8. Иванова Ю.В. Оптимизация результатов хирургического лечения ограниченных форм послеоперационного перитонита / Иванова Ю.В. // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2007. – Т. 16. – № 1. – С. 41-43.
9. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Коробейникова Э.Н. // Лабораторное дело. – 1989. – № 7. – С. 8-10.
10. Нейко Е.М. Клініко-патогенетична ефективність антиоксидантів та дезагрегантів при хронічному гепатиті / Нейко Є.М., Шевчук І.М. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 210 с.
11. Сипливый В.А. Оценка тяжести состояния хирургического больного / Сипливый В.А., Дронов А.И., Конь Е.В. – К. : Науковий світ, 2004. – 101 с.
12. Moretty Y. Rev. franc. etydes clin. biol. – 1961. – Vol. 6. – P. 147.

Отримано 26.02.10