

О.В. Соколова*, В.П. Тюрин

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», г. Москва

ДИСФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Резюме

Работа посвящена изучению частоты и причин возникновения ДП в раннем послеоперационном периоде у больных, перенёвших операцию на сердце. Из 663 оперированных больных ранний послеоперационный период осложнился нарушениями функции печени у 120 (18%). Отмечена чёткая связь между видом оперативного лечения и развитием осложнения. ДП наступала гораздо чаще после протезирования нескольких клапанов или комбинированных операций, сочетающих операцию на клапанах сердца и реваскуляризацию миокарда. Среди причин выделено пять основных факторов, способствующих её развитию: длительная гипоксия в предоперационном периоде, операционная травма и длительная гипоксия во время операции, токсическое воздействие медикаментов, активация гепатита у больных с отягощённым анамнезом, сепсис. Отмечена зависимость сроков развития ДП в раннем послеоперационном периоде от вызвавших их причин.

Ключевые слова: гепатит, послеоперационный период, печёночная недостаточность, причины дисфункции печени.

Abstract

We investigate the frequency and reasons of liver dysfunction in the early postoperative period at patients after heart surgery. The liver dysfunction occurred at 120 from 663 (18%) operated patients in the early postoperative period. We revealed a distinct connection between a type of a surgery performed and liver dysfunction, which more frequently followed multivalve procedures and combined operative treatment like valve reconstruction and myocardial revascularization. Amongst causes, which contribute liver dysfunction we sorted 5 main ones: prolonged hypoxia in preoperative term, trauma due to surgery and intraoperative hypoxia, toxic medications, reactivation of a viral hepatitis, sepsis. A term, when liver dysfunction advances, depends on these causes.

Key words: hepatitis, postoperative term, liver dysfunction, heart surgery.

ДП — дисфункция печени, ПОН — полиорганная недостаточность, ОНП — острая недостаточность печени, γ -ГТ — гамма-глутаминтранспептидаза, ЩФ — щёлочная фосфатаза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, КФК — креатинфосфокиназа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Синдром ПОН представляет наиболее серьёзное патологическое состояние, развивающееся как терминальная стадия тяжёлых заболеваний и травм. Наряду с острой недостаточностью всех жизненно важных функций, он включает ОНП [3].

Отмечено, что ОНП протекает с высокой летальностью (58,6%) [1]. У больных выявляется снижение печёночной перфузии, гипоксия, лактат-ацидоз, повышение уровней сывороточных АЛТ и АСТ. Как следствие возникают прогрессирующая холестатическая желтуха, гипогликемия, энцефалопатия, расстройство коагуляции, прекращение окислительного фосфорилирования в митохондриях в условиях дефицита кислорода, нарушение функции мембран и синтеза белка, ионного баланса гепатоцитов [6].

При лабораторных исследованиях отмечается значительное повышение активности трансаминаз сыворотки и увеличение протромбинового времени. Общее обезболивание, интенсивная терапия синдрома ПОН вызывают другую проблему — лекарственное поражение печени, которое может имитировать поражение печени при синдроме ПОН. К настоящему времени зарегистрировано около 1000 препаратов, обладающих способностью вызывать поражение печени, причём 40 из них могут провоцировать ОНП.

Механизм действия прямых гепатотоксинов заключается в непосредственном повреждении клеточных структур, денатурации белков, активации перекисного окисления липидов. Следствием этих повреждений является некроз гепатоцитов и/или жировая

*Контакты. E-mail: brilliant.sov@yandex.ru. Телефон: (499) 464-51-63

Таблица 1. Частота нарушений функции печени в зависимости от вида оперативного лечения

| Количество больных | Виды операций по подгруппам | | | Всего |
|--|-----------------------------|------------|------------|-----------|
| | А | В | С | |
| Общее количество больных | 397 | 152 | 114 | 663 |
| Количество больных с осложнениями абс. (%) | 43 (10,8%) | 47 (30,9%) | 30 (26,3%) | 120 (18%) |
| Репрезентативность показателя (m) | 1,6 | 3,7 | 4,1 | - |

дистрофия печени [8]. Лекарственные поражения печени не имеют характерной клинической картины. Тяжесть течения варьирует от бессимптомного до тяжёлого, с развитием печеночной недостаточности. Таким образом, ДП у больных в раннем послеоперационном периоде является клинической проблемой, оказывающей существенное влияние на исход хирургического лечения.

Целью исследования явилось изучение частоты и причины возникновения ДП у больных, перенёвших операцию на сердце, провести анализ детерминант, клинической значимости этого осложнения и наметить пути профилактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён ретроспективный анализ историй болезни 663 больных, оперированных в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова в 2008–2010 гг. по поводу хронической ишемической болезни и другой патологии сердца. Операции выполняли с использованием ИК и антеградной фармакохолодовой или тепловой кровяной кардиopleгии. В зависимости от вида операции пациенты были разделены на 3 подгруппы. В подгруппу А вошли 397 (60%) больных, перенёвших аортокоронарное шунтирование, в подгруппу В — 152 пациента (23%), которым проводили различные операции по поводу порока сердца, подгруппу С составили 114 пациентов (17%), которым были выполнены комбинированные операции, сочетающие операцию на двух клапанах, реваскуляризацию миокарда и другие операции на сердце.

Всем больным перед операцией определяли уровень креатинина, мочевины, глобулина, альбумина, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, γ -ГТ, ЩФ, общий билирубин, неконъюгированный и конъюгированный билирубин, КФК. Из исследования исключались пациенты с ДП и гипербилирубинемией в предоперационном периоде. Под ДП подразумевали гипербилирубинемия вместе с повышением печёночных ферментов, удлинение протромбинового времени, снижение белка сыворотки (альбумина). Желтухой считали повышение уровня билирубина более 3 мг/дл. В 1-й день послеоперационного периода и в последующие дни проверяли уровень трансаминаз (АсАТ, АлАТ), билирубина (общего, неконъюгированного и конъюгированного), γ -ГТ, ЩФ, ЛДГ, КФК.

Из 663 оперированных больных ранний послеоперационный период осложнился нарушениями функции печени у 120. Эти больные сформировали основную группу исследования, их возраст составлял от 28 до 69 лет (средний 59 лет). Контрольную группу (120 человек) отобрали из больных, у которых послеоперационный период протекал без нарушений функции печени и которые по возрасту и видам хирургического лечения соответствовали основной группе. Таким образом, возраст больных контрольной группы составил от 44 до 68 лет (средний 57 лет).

При анализе историй болезни основной и контрольной групп изучали анамнез, сопутствующую патологию, осложнения основного заболевания, особенности операции, время операции, ИК и пережатия аорты, течение и ведение послеоперационного периода, сроки возникновения осложнений, данные лабораторных и инструментальных исследований до и после операции, прослеженные в динамике, особенности лечения.

Перечисленные выше сведения сопоставляли между двумя группами больных с учётом их репрезентативности. Для оценки статистической значимости различий репрезентативных показателей использовали t-критерий. При $t \geq 2$ различие показателей считали достоверным. Степень вероятности безошибочного прогноза составляла 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение функции печени в раннем послеоперационном периоде проявлялось повышением трансаминаз (АсАТ, АлАТ) от трёх и более норм, билирубина (общего — от 40 мкмоль/л и выше и конъюгированного — от 15 мкмоль/л и выше), γ -ГТ выше трёх норм, ЩФ выше полутора норм, ЛДГ более полутора норм, снижением сывороточного белка (альбумина) до 30 г/л и менее. Распределение больных с нарушениями функции печени в зависимости от вида выполненных операций показано в *табл. 1*. Как видно из *табл. 1*, нарушения развились у 120 пациентов. Их общая частота составила 18% и была выше в подгруппах В и С. Различия репрезентативных показателей оказались статистически значимыми между подгруппами А–В и А–С ($t_{А-В} = 4,96$; $t_{А-С} = 3,95$). Аналогичные показатели между подгруппами В–С не показали значимых различий ($t_{В-С} = 0,83$).

Таблица 2. Временные показатели операций и их продолжительность в подгруппах

| Временные показатели операций (мин) | | Подгруппы | | | |
|--|--------------------|------------|------------|------------|-----------------------|
| | | А (n = 43) | В (n = 47) | С (n = 30) | Контрольная (n = 120) |
| Продолжительность | Временной интервал | 165–405 | 205–435 | 230–415 | 120–355 |
| | Среднее время | 239 | 277 | 302 | 206 |
| Время ИК 103 | Временной интервал | 65–201 | 168–256 | 154–268 | 37–135 |
| | Среднее время | 96 | 103 | 117 | 82 |
| Время пережатия аорты 72 | Временной интервал | 30–90 | 40–105 | 132 | 14–97 |
| | Среднее время | 75 | 75 | 85 | 55 |

Для определения влияния ИК на частоту развития нарушений функции печени мы провели сравнительный анализ основных временных показателей оперативного вмешательства на открытом сердце. Продолжительность операций, время ИК и пережатия аорты в основной и контрольной группах представлены в *табл. 2*. Средняя продолжительность операций, среднее время ИК и зажима на аорте у больных всех трёх подгрупп существенно отличались от аналогичных показателей контрольной группы. Наименьшие отличия от контрольной группы по приведённым показателям наблюдались в подгруппе А. Однако и они имели статистически значимые различия. Причина продолжительного периода операции и соответствующего увеличения остальных показателей заключалась в возникновении осложнений со стороны сердечной деятельности, выполнения рещунтирования или же в необходимости выполнения рестернотомии для остановки кровотечения. Увеличение времени операции влекло использование интраортального ретроградного кровотока, дополнительного введения инотропов, увеличения объёма перелитой крови и плазмы.

Развитие нарушений функции печени по времени после операции представлено в *табл. 3*. Из неё видно, что в течение первых 4-х суток после операции нарушения функции печени наблюдались у 55 больных. Анамнез свидетельствует, что часть этих больных (9) длительное время страдала ХСН с пониженной фракцией выброса, следствием чего явилось развитие стеатогепатита. У другой части (29) наряду с существующей в анамнезе ХСН имело место существенное повышение длительности операции, что было вызвано или увеличением объёма операции (протезирование двух клапанов или выполнением других сочетанных операций), или разви-

тием осложнений во время операции в виде развития инфаркта миокарда, остановки сердца, возникновения аритмии, кровотечений. В ряде случаев (12) возникала необходимость выполнения рестернотомии. Всё это значительно увеличивало время операции, время ИК и утяжеляло операционную травму. Наименьшую часть (5) составили больные, которые имели отягощённый анамнез (вирусный или алкогольный гепатит). ДП с 5-го по 14-й день после операции наблюдали у 65 больных. У них осложнение развилось в ответ на интенсивную терапию антимикробными, нестероидными, противовоспалительными, антиэпилептическими, инотропными и другими препаратами. Наряду с токсическим действием лекарственных препаратов, у этих больных на развитие гепатита также оказывала влияние ишемия, операционная травма, лёгочная, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность.

У 12% больных наблюдали послеоперационную желтуху. Она развивалась, главным образом, за счёт повышения уровня конъюгированного (прямого) билирубина и сопровождалась повышением печёночных ферментов. Частота послеоперационной желтухи в зависимости от вида операций показана в *табл. 4*.

Сравнение репрезентативных показателей позволило заключить, что между подгруппами А–В и А–С имелась статистически значимая разница в количестве больных с увеличенными значениями билирубина: t для А–В = 3,6; t для А–С = 4,1. Разница между подгруппами В и С не имела статистически значимого различия (t для В–С = 0,6). В течение первой недели после операции желтуха развивалась у 17% пациентов, обычно на 2-ой день после операции, нарастала на 4–10-й день (24–40 мг/дл) и снижа-

Таблица 3. Время развития нарушений функции печени после операций на сердце

| Подгруппы | Количество осложнений и время после операции | | | | | | | | | | Всего |
|-----------|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|-------|
| | 1-е сутки | 2-е сутки | 3-и сутки | 4-е сутки | 5-е сутки | 6-е сутки | 7-е сутки | 9-е сутки | 12-е сутки | 14-е сутки | |
| А | 5 | 9 | 4 | 1 | 2 | 4 | 11 | 3 | 1 | 1 | 43 |
| В | 4 | 13 | 4 | 2 | 4 | 5 | 8 | 5 | 2 | 2 | 47 |
| С | 4 | 6 | 3 | 1 | 4 | 4 | 5 | 2 | 1 | - | 30 |
| Всего | 13 | 28 | 11 | 4 | 10 | 13 | 24 | 10 | 4 | 3 | 120 |

Таблица 4. Частота послеоперационной желтухи в зависимости от вида операций

| Количество больных | Виды операций по подгруппам | | | Всего |
|--|-----------------------------|------|------|-------|
| | А | В | С | |
| Общее количество больных | 397 | 152 | 114 | 665 |
| Количество больных с осложнениями абс. (%) | 6 | 19,7 | 22,8 | 11,9 |
| Репрезентативность показателя (m) | 1,2 | 3,2 | 3,9 | - |

лась на 14–18-й дни. Билирубин повышался вследствие внутрипечёночного холестаза; также повышались трансаминазы. ЩФ оставалась нормальной. Если повышение прямого билирубина сопровождалось повышением ЩФ и γ -ГТ, это указывало на холестаз. Причинами его являлись сепсис, переход на полное парентеральное питание, травма, синдром Мирризи, холелитиаз, панкреатит.

Пожилые пациенты в большей степени были подвержены риску развития послеоперационной желтухи. Среди остальных факторов, также оказывающих влияние на повышение билирубина, следует указать количество протезированных клапанов, объём гемотрансфузий, хроническое венозное полнокровие печени, низкую фракцию выброса, интраоперационную гипотермию, сепсис, гемолиз, почечную недостаточность и обширную гематому.

В нашем исследовании возникновение ДП в раннем послеоперационном периоде установлено у 18% больных и проявлялось повышением уровня трансаминаз в крови (более трёх норм) и в ряде случаев повышением уровня общего и конъюгированного билирубина. У большинства больных эти показатели нормализовались в течение 7–21 дня после операции. Хотя ДП имеет многообразный и сочетанный характер, проведённое нами исследование позволило выделить несколько основных факторов, способствующих её развитию.

1. Преимущественно гипоксический гепатит. Возникал у лиц с ХСН на фоне существовавшего ишемического стеатогепатита. Проявлялся резким повышением лабораторных тестов в первые дни после операции. Было характерно значительное повышение трансаминаз (более 1000 ед./л), аналогичное повышение ЛДГ (АлАТ/ЛДГ менее 1,5) и незначительное повышение билирубина и ЩФ. Картина напоминала вирусный гепатит. При коррекции гемодинамических нарушений через 7–10 суток происходило быстрое и полное восстановление. Пусковым моментом являлась ишемия, вызванная ИК. В развитии гепатита после открытых операций на сердце участвуют многие факторы. В период до операции наиболее важным способствующим фактором является повышение давления в правом предсердии, отражающее степень печёночного полнокровия. Очевидно, что именно наличие тяжёлой сердечной недостаточности предрасполагает к развитию ОПН

после ИК. С.М. Chu и соавт. [7] подтверждают, что среди пациентов с полнокровием печени вследствие сердечной недостаточности или недостаточности трёхстворчатого клапана частота послеоперационной ОПН существенно выше. М.Ж. Wang и соавт. [13] выдвигают идею, что у больных с тяжёлой сердечной недостаточностью в предоперационном периоде повышается давление в правом предсердии и способность полнокровной печени выводить билирубин снижается. Эту же точку зрения разделяют и другие авторы [9, 12].

2. Гепатит смешанный (гипоксический + токсический). Развивался у больных с тяжёлой операционной травмой, был обусловлен длительной операцией, медикаментозными вливаниями, ишемией, вызванной ИК. Возникал в первые сутки после операции. ДП обычно возникала после сердечно-сосудистой, лёгочной и почечной недостаточности. Выявлялось снижение печёночной перфузии, гипоксия, лактат-ацидоз, повышение уровней сывороточных АлАТ и АсАТ. Как следствие, возникала прогрессирующая холестатическая желтуха, гипогликемия, энцефалопатия, расстройства коагуляции. Другой фактор, ответственный за развитие ДП, — количество перелитой крови. Послеоперационная желтуха развивалась вследствие того, что печень, подвергнутая артериальной гипотензии (шок), гипоксии, гипотермии или хроническому венозному полнокровию, неспособна связать и вывести из организма билирубин, поступающий извне при обильной гемотрансфузии [5, 10, 12]. Нами подтверждена чёткая взаимосвязь между развитием желтухи и видом операции, поскольку тяжёлая ДП наступала гораздо чаще после большого объёма гемотрансфузии.

3. Гепатит преимущественно токсический (лекарственный). Возникал в послеоперационном периоде на 5–9-е сутки на фоне интенсивной медикаментозной терапии. Тяжёлые больные не имеют достаточных физиологических резервов для сопротивления побочным эффектам некоторых препаратов. Лекарственный гепатит может развиваться в ответ на терапию антимикробными препаратами, нестероидными противовоспалительными, антиэпилептическими и иммуносупрессивными, инотропными и др. Сердечные препараты сопряжены со многими типами повреждения печени вследствие изменений, которые они оказывают на системный артериаль-

ный кровоток. Известны случаи острого жирового гепатоза при избыточном вливании глюкозы после передозировки инсулина (гипогликемический шок) [4].

4. Активный гепатит у больных с отягощённым анамнезом (наличие в анамнезе вирусного, алкогольного гепатита). Наступал на 2–3-и сутки после операции. При неактивном хроническом вирусном гепатите в фазе интеграции под воздействием стресса, гипоксии, токсического фактора (лекарства), вероятнее всего, происходит трансформация в фазу репликации вируса гепатита, нарастает вирусемия, прогрессивно увеличивается вероятность некроза гепатоцитов. К жировой перестройке гепатоцитов (жировая дистрофия или стеатоз печени), развившейся в своё время вследствие длительного употребления алкоголя, под воздействием выше перечисленных факторов присоединяется воспалительный процесс — стеатогепатит различной степени активности, который может протекать как с сывороточным синдромом внутрипечёночного холестаза, так и без него, и обычно развивается на 3–4-е сутки.
5. Гепатит на фоне сепсиса. Известно, что при сепсисе резкий рост числа бактерий в кишечнике, транслокация бактерий и токсинов через кишечную стенку в портальный кровоток вызывают активацию купферовских клеток с выбросом цитокина, воздействующего на РНК, группы провоспалительных цитокинов. Купферовские клетки, увеличиваясь в размерах, ведут к частичной обструкции синусоидов. Повышаются циркулирующие уровни эндотелина, эндотелиумзависимого фактора вазоконстрикции, вызывая сокращение постсинусоидальных сфинктеров. В результате возрастает синусоидальное сопротивление и возрастает давление в портальной системе. Происходит перераспределение регионального объёма кровотока с доминированием венозной его части. Главным проявлением этого является увеличение объёма крови во внутренних органах, отёк и возрастающие потери в третье пространство, что в немалой степени способствует возникновению септической гиповолемии. Несмотря на компенсаторные механизмы сосудистой печёночной системы, возникает относительная ишемия печени в условиях повышенного печёночного метаболизма [4–5, 11].

Выводы

Частота развития ДП у больных после кардиологических операций составила 18%. Среди причин можно выделить пять основных факторов: длительная гипоксия в предоперационном периоде, операционная травма и длительная гипоксия во время операции, токсическое воздействие медикамен-

тов, активация гепатита у больных с отягощённым анамнезом, сепсис.

Сроки развития ДП в большой степени зависят от её причины: гипоксический, смешанный гепатит и активный гепатит у больных с отягощённым анамнезом проявляется в 1–4-е сутки после операции, токсический гепатит и гепатит на фоне сепсиса — на 5–9-е сутки.

Ⓐ

Список литературы

1. Козлов В.К. Ишемический септический гепатит. В кн: Сепсис. Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии // <http://www.Fam-poland.com/2007>.
2. Мишнев О.Д., Щёголев А.Н., Трусов О.А. Патологоанатомическая диагностика сепсиса. В кн: Сепсис в начале XXI века. Под ред. В.С. Савельева, Б.П. Гельфанда. М: Литтерра, 2006. С. 139–172.
3. Шевченко Ю.Л., Гороховатский Ю.И., Азизова О.А., Замятин М.Н. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии. Издание РАЕН, 2009.
4. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium medicum. 2007. № 1. С. 16–22.
5. Bohmer T., Kjekshus E., Nitter-Hauge S. Studies on the elimination of bilirubin pre-operatively in patients with mitral valve disease // Eur. Heart J. 1994. Vol.15. P. 10–16.
6. Carden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ischaemia-perfusion injury // J. Pathol. 2000. Vol. 190, № 3. P. 255–266.
7. Chu C.M., Chang C.H., Liaw Y.F., Hsieh M.J. Jaundice after open heart surgery: a prospective study // Thorax. 1984. Vol. 39. P. 52–56.
8. Clemmesen J.O., Hoy C.E., Jeppesen P.B. et al. Plasma phospholipid fatty acid pattern in severe liver disease // J. Hepatol. 2000. Vol. 32, № 3. P. 481–487.
9. Hayashida N., Shoujima T., Teshima H., Yokokura Y., Takagi K., Tomoeda H. et al. Clinical outcome after cardiac operations in patients with cirrhosis // Ann. Thorac. Surg. 2004. Vol. 77. P. 500–505.
10. Klepetko W., Miholic J. Jaundice after open heart surgery: a prospective study // Thorax. 1985. Vol. 40. P. 80–85.
11. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. P. 1368–1377.
12. Sanderson R.G., Ellison J.H., Benson J.A. Jr, Starr A. Jaundice following open-heart surgery // Ann. Surg. 1967. Vol. 165. P. 217–224.
13. Suman A., Barnes D.S., Zein N.N., Levinthal G.N., Connor J.T., Carey W.D. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD scores // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004. Vol. 2. P. 719–723.
14. Wang M.J., Chao A., Huang C.H., Tsai C.H., Lin F.Y., Wang S.S. et al. Hyperbilirubinemia after cardiac operation. Incidence, risk factors, and clinical significance // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994. Vol. 10. P. 429–436.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.