

БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

А.А.Копейкин, О.Д.Песков, С.Н.Соколова

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

Авторами обследовано 55 больных с механической желтухой различной степени тяжести. Сопоставление данных флуориметрического определения связывающей способности альбумина с традиционными биохимическими параметрами позволило выявить достоверные различия ряда количественных показателей в зависимости от степени тяжести желтухи. Результаты исследования позволяют рекомендовать использование индекса токсичности для объективной количественной оценки степени тяжести механической желтухи. Изучение биохимических параметров в динамике показало, что нормализация функции печени при разрешающейся желтухе начинается не ранее 2-ой недели после декомпрессии желчевыводящих путей, что необходимо учитывать при выборе оптимальных сроков операции.

Механическая желтуха является тяжелым осложнением заболеваний органов гепатопанкреатобилиарной зоны. Летальность после операций на высоте желтухи остается высокой и составляет от 7,2 до 45 % [5]. Основная причина смерти после операций на желчных путях – печеночная недостаточность [4, 5]. До настоящего времени продолжают поиски объективных критериев оценки состояния больных при механической желтухе, еще нет единой классификации печеночной недостаточности [3]. Клинические симптомы и общепринятые лабораторные показатели не всегда соответствуют глубине патологического процесса [3, 4, 5]. В комплексе патофизиологических изменений при патологии гепатобилиарной системы огромное значение имеет нарушение функционального состояния печени. В последние годы в генезе эндогенной интоксикации, в частности,

при печеночной недостаточности, большое внимание уделяется транспортной функции альбумина. Связывающая способность альбумина (ССА) реагирует на незначительные колебания токсичности, что позволяет на ранних этапах распознать осложнения и прогнозировать течение заболевания [6, 7]. Ряд авторов указывают на важность изучения функционального состояния печени при механической желтухе, при которой отмечается резкое снижение связывающей способности альбумина [2, 6, 11, 12].

В последние годы для определения ССА в сыворотке крови широкое распространение получили флуоресцентные методы, так как они просты, проведение их занимает мало времени, а чувствительность их в 100 и более раз больше общепринятых. Хорошо известен флуоресцентный зонд N-фенил-1-амино-8-сульфонафталин (АНС). Осо-

бенностью АНС является средство к II центру связывания альбумина, что позволяет использовать его для оценки степени гепатодепрессии у больных с патологией печени [1].

Целью настоящей работы было изучение зависимости нарушения связывающей способности альбумина от степени тяжести механической желтухи, ее интенсивности и длительности, а также биохимических показателей и степени токсичности плазмы крови.

Материалы и методы

Токсичность плазмы крови оценивали по уровню молекул средней массы (МСМ) [10], сорбционной способности эритроцитов (ССЭ) [9]; транспортную функцию альбумина – на основании флуориметрической оценки ССА. Методика определения ССА следующая [8]: флуоресцентный зонд АНС добавляли в концентрации 20 мкМ к разведенной в 200 раз сыворотке крови. Для разведения сыворотки использовали буферные растворы: а) 0,01 М трис-НСl, рН 7,4; б) 0,01 М ацетат натрия, рН 4,0. Интенсивность флуоресценции измеряли на спектрофлуориметре "Optical Technology Devices - System 3" (USA), возбуждение флуоресценции при длине волны 360 нм и испускание при 450 нм. Связывающую способность альбумина определяли по формуле, полученной экспериментально: $ССА = 135 \cdot F_{7,4} / F_{4,0}$, где $F_{7,4}$ и $F_{4,0}$ – интенсивность флуоресценции АНС (20 мкМ) в сыворотке крови (1:200) при рН соответственно 7,4 и 4,0. Коэффициент 135 получен нами из соотношения $F_{4,0} / F_{7,4} = 1,35$ в группе 50 здоровых доноров. Следовательно, нормальный показатель ССА равен 100. Параметр ССА выведен из следующих соображений. При рН 7,4 флуоресценция АНС отражает картину, которая имеет место в организме: связывание низкомолеку-

лярного лиганда зависит от различных условий, в том числе от присутствия других лигандов – ингибиторов связывания. При рН 4,0 влияние одних из ингибиторов полностью устраняется, других в значительной мере ослабляется. Отношение интенсивностей флуоресценции характеризует связывающую активность альбумина сыворотки крови. Для определения степени токсичности плазмы использовался индекс токсичности (ИТ) по формуле [2]: $ИТ = 100\% / ССА - 1$.

Результаты и их обсуждение

Всего обследовано 55 больных с механической желтухой различного генеза. Вышеописанные исследования, включая традиционные биохимические, проводили в 1-3 сутки после поступления и на 12-15 сутки, когда желтуха у большинства больных разрешалась. Все больные на основании общепринятых клинических параметров (жалобы, общее состояние, окраска кожных покровов, тахикардия, снижение диуреза, признаки холангита и холемической интоксикации) и биохимических критериев были разделены на 3 группы с учетом степени тяжести состояния.

В 1-ю группу (легкая степень тяжести желтухи) вошли 22 больных (9 мужчин и 13 женщин). Средний возраст их составил 56 лет, средняя продолжительность желтухи – 6 дней, у всех желтуха была доброкачественной этиологии. Токсичность плазмы крови составила: МСМ – $0,27 \pm 0,024$ ед., ССЭ – $43,5 \pm 3,12\%$, уровень общего билирубина – $136,3 \pm 18,9$ мкмоль/л, отмечалось умеренное повышение содержания печеночных ферментов. Признаков холангита не выявлено. Однако при исследовании транспортной функции альбумина отмечены существенные изменения ССА по сравнению с нормальными

показателями, что свидетельствовало о наличии уже в этой группе скрытой печеночной недостаточности. ИТ составил $0,34 \pm 0,056$ ед., в то время как нормальные значения этого показателя в группе здоровых доноров $0 \pm 0,076$ ед. Из всех 22 больных этой группы 11 была произведена эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ), которая у 10 пациентов оказалась эффективной. У 6 пациентов желтуху удалось купировать консервативными мероприятиями. Оперировано 13 больных. Причем только 6 на высоте механической желтухи, остальные 7 были оперированы в плановом порядке после стихания механической желтухи. Осложнений и летальных исходов в этой группе не наблюдалось.

Во вторую группу (средняя степень тяжести желтухи) вошло 28 больных (10 мужчин и 18 женщин), средний возраст составил 69 лет (более половины – 67,9 % - были пожилого и старческого возраста), средняя длительность желтухи – 13 дней. У 18 пациентов (64,3 %) отмечена желтуха доброкачественной этиологии, у 10 (35,7 %) – злокачественной. У всех больных была интенсивная желтуха, у них наблюдались нарушения аппетита, сна, незначительное увеличение границ печени, у 14 – кожный зуд, у 5 – признаки холангита. Концентрация МСМ составила в среднем – $0,412 \pm 0,055$ ед., ССЭ – $56,4 \pm 4,92$ %, уровень общего билирубина – $220,2 \pm 31,3$ мкмоль/л, щелочная фосфатаза превышала норму в 5 раз, что свидетельствовало о выраженном холестазе. Все эти показатели статистически достоверно ($p < 0,05$) отличались от соответствующих параметров в 1-й группе. При исследовании транспортной функции альбумина отмечено резкое снижение связывающей способности альбумина сыворотки крови по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$). Значения

ИТ составили в среднем $0,70 \pm 0,06$ ед. У 19 из 28 больных (67,9 %) желтуха была купирована до операции, при этом ЭПСТ выполнена у 7, лапароскопическая холецистостомия (ЛСХС) у 8, чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) – у 1, в 3 случаях желтуха разрешилась консервативно на фоне проведения внутривенного форсированного диуреза и антиоксидантной гепатотропной терапии. Оперировано 18 больных, из них 6 на высоте желтухи, в 12 случаях выполнены радикальные вмешательства, в 6 – паллиативные желчеотводящие операции. У 6 больных после разрешения желтухи от операции воздержались в связи с тяжестью сопутствующих заболеваний, 4 больных с неоперабельными опухолями были выписаны с сохраняющейся желтухой на симптоматическое лечение. Умерли 4 больных (14,3 %), которым произведены паллиативные операции в минимальном объеме, причем в 2 случаях на высоте желтухи, в 1 случае на 30 сутки после ЧЧХС. Во всех случаях причиной смерти была прогрессирующая печеночно-почечная недостаточность.

В третью группу вошло 5 больных в возрасте от 65 до 88 лет. У 4 больных была желтуха опухолевой этиологии, у 1 обусловлена холедохолитиазом. Длительность желтухи у всех превышала 2 недели. Больные поступили в тяжелом состоянии с выраженными признаками холемической интоксикации (вялость, сонливость, кожный зуд, инверсия сна, олигурия), интенсивной желтухой. Уровень МСМ составил $0,553 \pm 0,06$ ед., ССЭ – $66,6 \pm 5,7$ %, общий билирубин – $295,7 \pm 29,3$ мкмоль/л, имелись выраженные сдвиги в ферментограмме крови, что свидетельствовало о значительном цитолизе и холестазе. ИТ в третьей группе имел среднее значение $1,04 \pm 0,19$ ед. Всем

больным в первые 2 суток были выполнены малоинвазивные методы наружного или внутреннего дренирования, проводилась интенсивная детоксикационная терапия. Несмотря на это, в 4 случаях наступил летальный исход вследствие печеночно-почечной недостаточности, одна больная с иноперальной опухолью выписана на симптоматическое лечение с холецистостомой, желтуха при этом разрешилась.

Динамика показателей токсичности крови, биохимических параметров и данных связывающей способности альбумина отражена в табл. 1. Отмечено, что в группе больных с легкой степенью большинство биохимических показателей нормализуется уже через 2 недели, в те же сроки нарушенная связывающая способность альбумина по-прежнему свидетельствовала о наличии нарушения функции печени. В группе больных с желтухой средней степени тяжести через 2 недели лабораторно-биохимические показатели снижались более, чем в 2 раза ($p < 0,05$), приближаясь к норме. Показатели ССА, несмотря на достоверное снижение ($p < 0,05$), значительно отличались от нормы. В 3-й группе повторные исследования в течение 2 недель были прослежены у 1 пациента, выписанного впоследствии на симптоматическое лечение с функционирующей холецистостомой. При этом оставались выраженные нарушения ССА, в то время как традиционные биохимические показатели имели достоверную положительную динамику ($P < 0,05$).

Таким образом, при механической желтухе отмечаются выраженные изменения транспортной функции альбумина. Глубина нарушения функции гепатоцитов зависит от степени эндогенной интоксикации, уровня билирубинемии, степени обтурации желчных путей и продолжительности желтухи. Нормализация функции печени при разреша-

ющейся механической желтухе начинается только со 2-ой недели после декомпрессии желчных путей, что необходимо учитывать при выборе оптимальных сроков операции, особенно у больных пожилого и старческого возраста. С целью снижения риска возникновения и прогрессирования печеночной недостаточности у больных с желтухой средней степени тяжести и тяжелой необходимо в обязательном порядке производить предоперационную декомпрессию желчных путей, при невозможности последней показана минимальная желчеотводящая операция с последующей активной детоксикационной терапией.

Изучение в динамике данных связывающей способности альбумина в сочетании с биохимическими показателями и уровнем эндотоксикоза позволило более четко аргументировать степень тяжести состояния больных при механической желтухе, выявить латентную печеночную недостаточность, наметить рациональную схему лечения и выбрать оптимальные сроки оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айдыралиев Р.К., Добрецов Г.Е., Белевич Г.В. и др. N-фенил-1-амино-8-сульфонафталин-флюоресцентный зонд на альбумин в плазме крови // Лаб. дело. - 1987. - №6. - С. 450-454.
2. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. - М.: Ириус, 1994. - 226 с.
3. Астапенко В.Г., Мачулин Е.Г., Плотников Ю.Б. Клинико-биохимическая классификация печеночной недостаточности // Хирургия. - 1985. - №1. - С. 29-34.
4. Гальперин Э. И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени. - М.: Медицина, 1978. - 328 с.
5. Дрожжилов М.А. Ранняя диагностика острой печеночной недостаточности

ти у больных механической желтухой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: – Челябинск, 1995. – 16 с.

6. Луйк А.И., Лукьянчук В.Д. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов. - М: Медицина, 1984. - 224 с.

7. Миллер Ю. И. Использование флюоресцентного зонда в оценке связывающей способности сывороточного альбумина человека при печеночной недостаточности // Лаб. дело. - 1989. - №7. - С. 20-23.

8. Миллер Ю. И. Связывание ксенобиотиков альбумином сывотки крови // Клинич. лаб. диагностика. - 1993. - №1. - С. 34-40.

9. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А.А.Тогайбаев, А.В.Кургужкин, И.В.Рикун, Р.М.Карибжанова // Лаб. дело. - 1988. - №9. - С. 22-24.

10. Средние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанимационных больных / Н.И.Габриэлян, А.А.Дмитриев, А.А.Севастьянов и др. // Анестезиология и реаниматология. – 1985. - №1. – С. 36-38.

11. Meloun B., Moravek L., Kostka V. Complete amino acid Sequence of human serum albumin. // FEBS Letters. - 1975. - V. 58, N1. - P. 134-137.

12. Conformational changes in human serum albumin around the neutral pH from circular dichronic measurments / J. Wilting, M.M.Weidman, A.C.J. Roomer et al. // Biochim. Biophys. Acta. - 1979. - V. 579. - P. 469-473.

BIOCHEMICAL APPRAISAL OF THE SEVIRITY OF THE CONDITION OF PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

A. A. Kopeykin, O. D. Peskov, S. N. Sokolova

The authors examined 55 patients with obstructive jaundice of various severity. Comparison of the findings of fluorimetric determination of linking ability of albumin with traditional biochemical parameters revealed statistically significant differences of some indices depending of the severity of jaundice. The results of the study made it possible to recommend the use of index of toxicity for the objective quantitative appraisal of the severity of obstructive jaundice. Study of the biochemical parameters showed that normalization of hepatic function in resolving jaundice begins only from the second week after decompression of the biliary tract, which must be borne in mind in choosing the optimal time for the operation.