

УДК 616.36-008+161.36-002-08

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

А.Н. Беляев, С.А. Беляев, С.В. Костин, С.И. Хвостунов, Ю.В. Елистратов, С.С. Церковнов,
ГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск

Беляев Александр Назарович – e-mail: belyaevan@mail.ru

Проанализированы результаты лечения больных механической желтухой, которые в зависимости от метода послеоперационного лечения были разделены на 3 группы. В 1-й группе проведена общепринятая базисная терапия, во 2-й группе к лечению добавлен курс внутривенной, а в 3-й группе – внутрипортальной озонотерапии. У больных после внутрипортальной озонотерапии уровни прямого ($7,60 \pm 1,20$ мкмоль/л) и непрямого ($12,80 \pm 1,30$ мкмоль/л) билирубина к 15-м суткам после операции существенно отличались, по сравнению с больными без озонотерапии ($34,57 \pm 5,34$ и $26,57 \pm 4,95$ мкмоль/л), а уровень АЛАТ был ниже на 40,9%. Повышение функциональной активности печени после озонотерапии являлся эффективным методом профилактики развития острой послеоперационной печеночной недостаточности со снижением на 5,4% количества послеоперационных осложнений и на 7,6% летальности.

Ключевые слова: механическая желтуха, озон, внутрипортально, печень, билирубин, трансаминазы.

A retrospective review of all patients who underwent combined therapy of the mechanical jaundice was undertaken, including relevant preoperative, intraoperative, and postoperative data. Of the total of 149 patients, 80 had normal therapy (group I), 36 had as the followed therapy the intravenous ozone-solution injections (group II), 33 - the intra-portal ozone-solution injections (group III). The intraportal ozon therapy resulted more significant bilirubin level reduction (direct $7,60 \pm 1,20$ mkmol/l and indirect $12,80 \pm 1,30$ mkmol/l) on 15 day of the therapy as compared with the group II or no ozone-solution injections ($34,57 \pm 5,34$ and $26,57 \pm 4,95$ mkmol/l). The increased liver functional activity after ozone therapy was very effective in preventing of the postoperative acute liver failure development which was confirmed with a decrease of the number of postoperative complications by 5.4% and the mortality by 7.6%.

Key words: mechanical jaundice, intraportal infusion, ozone, liver failure, bilirubin, transaminase.

Актуальность

В лечении заболеваний, сопровождающихся механической желтухой, на первом этапе принято проведение декомпрессии желчевыводящих путей, по возможности с применением малоинвазивных методик (эндоскопическая папиллосфинктеротомия, холецистостомия и др.) с последующим проведением радикальных вмешательств, направленных на устранение причины механической желтухи [1, 2, 3, 4].

Однако оперативные вмешательства на фоне морфофункциональных нарушений печени приводят к частым послеоперационным осложнениям и высокой послеоперационной летальности [5, 6, 7, 8]. Одним из тяжелых осложнений длительного обтурационного холестаза является острая печеночная недостаточность [9, 10]. Если по тактике лечения обтурационного холестаза выработался определенный алгоритм, заключающийся в проведении превентивных декомпрессивных оперативных вмешательств, и после улучшения состояния больного – радикальное оперативное лечение [11, 12], то по вопросу профилактики и лечения послеоперационной острой печеночной недостаточности нет единого мнения и четких рекомендаций, хотя очевидно, что дальнейшее повышение эффективности лечения зависит от полноты восстановления функциональной активности печени в послеоперационном периоде.

Одним из перспективных направлений лечения механической желтухи является применение лекарственных средств, воздействующих одновременно на несколько звеньев патогенеза развития печеночной недостаточности, среди которых важнейшими являются процессы свободнорадикального окисления, эндогенной интоксикации, нарушений в системе гемостаза. К таким препаратам относится медицинский озон, повышение лечебной эффективности которого возможно с использованием регионарного (внутрипортального) пути его введения, вследствие увеличения его концентрации в пораженном органе.

Цель работы: улучшение результатов хирургического лечения механической желтухи путем профилактики и лечения послеоперационной печеночной недостаточности, с использованием внутрипортальной озонотерапии.

Материалы и методы

Нами были изучены результаты лечения 149 больных механической желтухой различного генеза. Больные были в возрасте от 21 года до 83 лет, средний возраст – $58,8 \pm 0,92$ года. Среди них мужчин – 47 (31,5%), женщин – 102 (68,5%), соотношение составило 1:2. Подавляющее большинство (54,44%) больных было в возрасте от 61 года и старше, т. е. заболевание поражало больных пожилого и старческого возраста.

Причинами, следствием которых явилось развитие механической желтухи, чаще всего были камни желчных протоков (58,4%), несколько реже – стеноз большого дуоденального сосочка и индуративный панкреатит, сдавливающий дистальный отдел общего желчного протока (23,5% и 4,0%), соответственно. К прочим причинам можно отнести первичный склерозирующий холангит, перихоледохеальный лимфаденит, опухолевые заболевания панкреатодуоденальной зоны.

В зависимости от выраженности морфофункциональных нарушений печени, проявляющихся гипербилирубинемией, больные были разделены на 3 группы. 1-я группа состояла из

80 больных с исходным уровнем прямого билирубина более 150 мкмоль/л, которым проводилось принятое в клинике традиционное лечение. 2-я и 3-я группы включали соответственно 36 и 33 больных, которым в комплексе с инфузионной терапией применяли внутривенное (2-я группа) и внутрипортальное (3-я группа) введение озонированного физиологического раствора (ОФР).

Методика внутрипортальных инфузий в клинике.

Регионарные (внутрипортальные) инфузии осуществляли через разбуживанную пупочную вену. Интраоперационно выделялась круглая связка печени, в ее толще находилась и выделялась пупочная вена на протяжении 5–6 см. Далее в предполагаемый просвет вены внутримышечной иглой вводился физиологический раствор в количестве 1–2 мл и просвет вскрывался остроконечными ножницами. Просвет вены буживался коническим эластичным бужом диаметром 2–4 мм. После извлечения бужа вводился катетер для внутривенных инфузий, о правильном положении которого свидетельствовал ретроградный кровоток (не всегда) и беспрепятственное введение жидкости в него. Катетер выводился на переднюю брюшную стенку через контропертуру и фиксировался к коже.

Объем озонированного физиологического раствора для внутрипортальных введений определялся из расчета 10 мл/кг массы тела пациента. Озонированный раствор вводили внутрипортально со скоростью 30–40 капель в минуту. ОФР получали в концентрации 2500 мкг/л. Внутрипортальные инфузии, в послеоперационном периоде осуществляли в течение 5 суток.

Методы исследований

Общий и прямой билирубин определяли по общепринятой методике Йендрашика-Клегорна-Грофа [13, 14].

1. Аспартат-аминотрансферазу и аланин-аминотрансферазу в плазме крови определяли по набору реактивов «ЭКОлаб – АсАТ» и «ЭКОлаб – АлАТ» [14].

2. Щелочную фосфатазу в плазме крови определяли по набору реактивов фирмы «OLVEX DIAGNOSTICUM» унифицированным методом.

3. Концентрацию креатинина (Рк) плазмы определяли по цветной реакции Яффе (метод Попера) [14] реактивами фирмы «Lachema» (Чехия).

4. Общий белок (Роб.) определяли рефрактометрически при помощи рефрактометра ИРФ – 454Б.

5. Активность каталазы плазмы крови определяли по М.А. Королук с соавт. [15].

6. Определение уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме крови осуществляли по С. Г. Конюховой с соавт. [16].

Для определения нормальных значений были произведены исследования изучаемых показателей в крови у 10 соматически здоровых людей (добровольцев).

Обработка данных

Статистическую обработку результатов исследований проводили методом вариационной статистики с использованием критерия Фишера-Стьюдента. Для изучавшихся параметров вычисляли среднее арифметическое выборочной совокупности (M), ошибку средней арифметической (m). Достоверность различий показателей определяли по отношению к данным при поступлении больных (p). При этом различия средних величин признавались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При анализе способов лечения больных с синдромом механической желтухи выяснилась различная тактика по оперативному лечению до 2000 года и после него. До 2000 года при желчекаменной болезни и холедохолитиазе большинство операций проводилось с наружным дренированием холедоха, Реже проводилась ЭПСТ и последующая открытая холецистэктомия.

В последующие годы тактика изменилась: при поступлении больных с механической желтухой в стационар в первые два дня им проводилась ЭПСТ и в последующем, при снижении уровня билирубина, – эндоскопическая холецистэктомия. Сроки повторных операций зависели от состояния больных, функционального состояния печени (показатели прямого и непрямого билирубина, аминотрансфераз, уровня белка и белковых фракций). При нормализации показателей им выполнялась лапароскопическая холецистэктомия в течение $8,2 \pm 0,7$ суток после ЭПСТ. При выраженных нарушениях функциональной активности печени и тяжелом состоянии больных эндоскопическое вмешательство откладывалось и проводилось в течение 1–2 месяцев после выписки больных из стационара. При не разрешении желтухи после ЭПСТ им выполнялось открытое оперативное вмешательство по устранению причины механической желтухи.

Наиболее частым осложнением у больных с механической желтухой было развитие острой печеночной недостаточности, которое проявлялась как в различной степени выраженности энцефалопатии, так и биохимическими показателями, характеризующими гомеостаз печени. Энцефалопатия у больных проявлялась безразличием к окружающему, депрессией, иногда эйфорией, замедлением мышления, отсутствием аппетита. При высоких цифрах билирубина наблюдалась общая заторможенность, тремор рук, дезориентация в месте и времени. У семи больных 1-й группы (8,75%) наблюдались признаки острой печеночной недостаточности, которые были связаны с высоким (прямой билирубин более 200 мкмоль/л) уровнем билирубина.

В послеоперационном периоде от прогрессирующей печеночно-почечной недостаточности и различных осложнений умерло 11 больных (13,75%).

Показатели функциональной активности печени в до и послеоперационном периоде. У больных 1-й группы комплексное лечение в дооперационном периоде приводило к некоторому уменьшению выраженности дисфункции печени и сопровождалось снижением уровней прямого и непрямого билирубина на 30,98 и 29,34%. Активность изучаемых ферментов снижалась менее интенсивно: АсАТ – на 16,95%, АлАТ – на 6,4%, однако, наблюдалось значимое уменьшение активности ЩФ на 32,4%, что, по всей вероятности, связано со снижением концентрации желчных кислот, стимулирующих ее синтез.

В послеоперационном периоде на фоне инфузионной терапии наблюдалось постепенное уменьшение количества билирубина с восстановлением соотношений прямой и непрямой фракций. В течение 2 недель происходило снижение уровня прямого билирубина в 7,6 раза, непрямого – в 3,9 раза (до $34,6 \pm 5,34$ и $26,6 \pm 4,95$ мкмоль/л соответственно) и активности внутриклеточных ферментов – АсАТ, АлАТ и ЩФ – до $0,76 \pm 0,18$; $1,27 \pm 0,11$ ммоль•ч/л и $487,7 \pm 32,3$ нмоль•с/л.

Протеинсинтезирующая функция печени, угнетенная на высоте холестаза (содержание альбумина снижалось на 20%), восстанавливалась после его ликвидации и последующей терапии. Несмотря на положительную динамику изменений изучаемых показателей, их значения на момент завершения исследования во много раз превосходили нормальные величины.

Во 2-й группе внутривенную озонотерапию начинали в дооперационном периоде и продолжали в течение 5 суток после оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде внутривенные инфузии осуществлялись при невозможности внутрипортальных инфузий (пожилой возраст больных с полной облитерацией пупочной вены или неудачные попытки ее катетеризации).

Послеоперационный койко/день равнялся $17,7 \pm 1,1$ суток. Осложнения наблюдались у 4 больных (11,1%), из них у 2 больных развилась острая печеночно-почечная недостаточность. В послеоперационном периоде умерли 3 больных (8,3%).

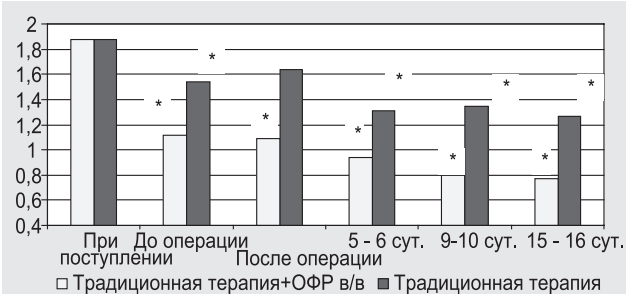


РИС. 1.

Сравнительная динамика аланин-аминотрансферазы при обтурационном холестазе в до- и послеоперационном периоде на фоне традиционной терапии и в комплексе с озонированным физиологическим раствором (ОФР).

Примечание: * - достоверность отличий относительно данных при поступлении.

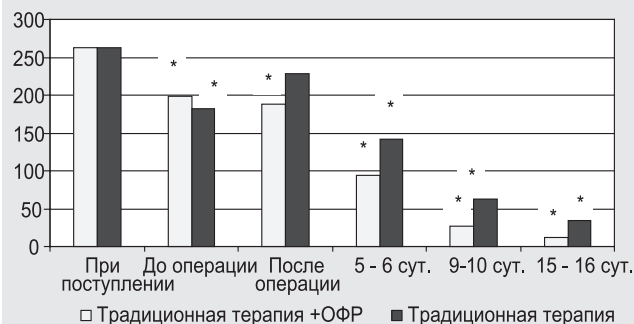


РИС. 2.

Сравнительная динамика прямого билирубина при обтурационном холестазе в до- и послеоперационном периоде на фоне традиционной терапии и в комплексе с озонированным физиологическим раствором.

Примечание: * - достоверность отличий относительно данных при поступлении.

Инфузионная терапия с применением ОФР восстанавливала нарушенные функции печеночных клеток в течение 9–11 дней после оперативного пособия. Примечательно, что, прежде всего, происходило снижение активности внутриклеточных ферментов в плазме крови. Значения аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз достигали

верхней границы нормы ($0,56 \pm 0,18$ и $0,77 \pm 0,10$ ммоль•ч/л), свидетельствуя о стабилизации клеточных мембран (рис. 1).

Подобные изменения наблюдались и в пигментном обмене – уровень прямого билирубина составил $12,4 \pm 2,3$ мкмоль/л (рис. 2).

У больных 3-й группы предоперационный период был равен $3,6 \pm 0,8$ суткам. Продолжительность послеоперационного периода составила $15,6 \pm 0,46$ суток. Из осложнений, которые наблюдались у больных в послеоперационном периоде, встречались: развитие острой печеночно-почечной недостаточности – у двух больных, недостаточность швов холедоха с развитием местного желчного перитонита – у одного больного, развитие послеоперационной пневмонии – у одного больного и острый панкреатит – у одного больного. Всего осложнения наблюдались у четырех больных (12,1%). Повторно оперирован один больной. Умерло в послеоперационном периоде двое больных. Летальность составила 6,1%.

ТАБЛИЦА.

Осложнения и летальность в послеоперационном периоде на фоне базисной терапии и в комплексе с инфузиями озонированного 0,9% раствора натрия хлорида

Показатели	Традиционная терапия (n=80)	В комплексе с внутривенной озонотерапией (n=36)	В комплексе с внутрипортальной озонотерапией (n=33)
Средний койко/день до операции	$5,7 \pm 0,75$	$4,1 \pm 0,6$ P>0,05	$3,6 \pm 0,8$ P<0,05
Средний койко/день после операции	$19,2 \pm 1,0$	$17,7 \pm 1,1$ P>0,05	$15,6 \pm 0,46$ P<0,05
Осложнения	14 (17,5%)	4 (11,1%)	4 (12,12%)
Летальность (%)	11 (13,75%)	3 (8,33%)	2 (6,06%)

Примечание: P – достоверность по сравнению с традиционной терапией.

Изучение показателей, отражающих основные функции печени у больных 2-й и 3-й групп выявило их статистически незначимые различия активности внутриклеточных ферментов в первые сутки послеоперационного периода, концентрация фракций билирубина отличались лишь на 2–6%. Однако уже в течение следующей недели у больных 3 групп происходили заметные сдвиги в динамике аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сторону нормализации. К этому времени их содержание составляло для АсАТ – $0,52 \pm 0,02$ ммоль•ч/л, АлАТ – $0,68 \pm 0,15$ ммоль•ч/л для ЩФ – $444,2 \pm 32,8$ нмоль•с/л, а уже к 9–10-м суткам эти показатели достигали нормальных значений. Уровень прямого билирубина через 2 недели у больных 2-й группы соответствовал $12,4 \pm 2,30$ мкмоль/л, у больных 3-й группы – $7,6 \pm 1,20$ мкмоль/л.

Исходя из изложенного, следует, что использование в комплексе интенсивной послеоперационной терапии внутривенных и внутрипортальных инфузий озонированного 0,9% раствора натрия хлорида способствовало уменьшению времени послеоперационного пребывания больных в стационаре. После внутрипортальных инфузий озонированного физиологического раствора наблюдалось достоверное снижение количества послеоперационных осложнений с 17,5 до 12% и летальности – с 13,75 до 6,06% (таблица).

Выводы

1. Внутрипортальное введение озонированного 0,9% раствора хлорида натрия у больных с механической желтухой способствовало снижению концентрации АлАТ 15-м суткам послеоперационного периода по сравнению с данными при стандартной терапии и внутривенном введении озона – на 40,9 и 26,5% свидетельствуя о преимуществе внутрипортальной озонотерапии в комплексном лечении механической желтухи.

2. У больных после внутрипортальной озонотерапии уровни прямого ($7,60 \pm 1,20$ мкмоль/л) и непрямого ($12,80 \pm 1,30$ мкмоль/л) билирубина к выписке из стационара существенно отличались по сравнению с больными без озонотерапии (уровни прямого и непрямого билирубина соответствовали $34,57 \pm 5,34$ и $26,57 \pm 4,95$ мкмоль/л).

3. Повышение функциональной активности печени после озонотерапии являлся эффективным методом профилактики развития острой послеоперационной печеночной недостаточности со снижением количества послеоперационных осложнений и летальности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов В.Г. Применение индекса meld для оценки функции печени у больных с механической желтухой. *Анналы хирургической гепатологии*. 2008. Т. 13. № 3. С. 47.
2. Зубарев П.Н., Котин Б.Н., Алентьев С.А. Чрезкожные рентгенэндобилиарные и эндоскопические вмешательства в лечении опухолевой механической желтухи. *Анналы хирургической гепатологии*. 2008. Т. 13. № 3. С. 230.
3. Краснов К.А., Заруцкая Н.В. Тактические подходы при лечении желчекаменной болезни, осложненной механической желтухой. *Анналы хирургической гепатологии*. 2008. Т. 13. № 3. С. 236.
4. Poterakhin V.P. Treatment of calculous cholecystitis, complicated by obstructive jaundice. *Klin. Khir.* 2010. Vol. 1. P. 18-20.
5. Астахов Е.И. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном хирургическом лечении механической желтухи неопухолевого происхождения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов. 2000. 19 с.
6. Слесаренко С.С., Федоров В.Э. Принципы хирургической тактики и лечения больных механической желтухой неопухолевого генеза. *Анналы хирургической гепатологии*. 2003. Т. 8. № 2. С. 115-116.
7. Шутов В.Ю., Полуэктов В.Л., Подольский Е.Н. и др. Оценка эффективности предоперационной чрескожной чреспеченочной холангиостомии у больных с «высокими стриктурами» желчных протоков, осложненных механической желтухой. *Актуальные проблемы хирургической гепатологии: Сб. трудов XVII международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ*. Уфа. 2010. С. 150.
8. Bjornsson E., Gustafsson J., Borkman J. et al. Fate of patients with obstructive jaundice. *Journal of Hospital Medicine*. 2008. Vol. 3 (1.2). P. 117-123.
9. Starosek V.N., Khil'ko S.S., Vlachov A.K. et al. Modern tendencies in surgical treatment of patients with obstruction jaundice complicated by hepatic insufficiency. *Klin. Khir.* 2009. Vol. 4. P. 15-18.
10. Глушков Н.И., Мосягин В.Б., Сафин М.Г. и др. Малоинвазивные операции в лечении желчекаменной болезни у больных пожилого и старческого возраста. *Труды XVII международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ*. 2010. С. 62.
11. Ratchyk V.M. Diagnostic-treatment algorithm in patients with obstructive jaundice of nontumoral etiology. *Klin. Khir.* 2008. Sep. P. 17-19.
12. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. М.: Медицина. 1987. 276 с.
13. Королюк М.А., Иванов И.Г. и др. Метод определения каталазной активности. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16-17.
14. Конохова С.Г., Маркин А.А., Федорова Т.Н. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах. *Лабораторное дело*. 1989. № 9. С. 40-46.
15. Липницкий Е.М., Гальперин Э.И., Котовский А.Е. и др. Новые подходы к комплексному лечению печеночной дисфункции у больных механической желтухой. *Труды XVII международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ*. 2010. С. 73-74.