

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ПРИНЦИПЫ КОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

BIOCHEMICAL PARAMETERS AND MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN EVALUATING THE PREDICTION OF DISEASE IN PATIENTS WITH MECHANICAL JAUNDICE, LIVER INSUFFICIENCY AND PRINCIPLES FOR CORRECTIVE THERAPY

**Yu. Shutov
K. Pakhomov**

Summary. Hepatic insufficiency is a complex of clinical symptoms that arise as a result of the violation of compensatory possibilities and functions of the organ, as a result of which the liver can not maintain homeostasis in the body and provide it with a normal metabolism. There are a lot of reasons for the development of liver failure, but regardless of them in liver cells (hepatocytes) there are always the same changes. Hepatocytes are extremely sensitive to lack of oxygen, so in certain conditions, liver failure can develop very quickly and lead to death. There are a large number of prognostic tests of outcomes of acute liver failure in the world, but they are not always able to predict the course of the disease and have limited value. Mortality among patients with this pathology remains high despite modern methods of treatment and reaches 10.5–42.9%.

The article provides information on the determination of the severity of liver failure due to mechanical jaundice, based on the evaluation of the functional morphology of the liver and histopathological changes in the hepatic parenchyma. Recommendations for management of patients and surgical tactics are given depending on the severity of acute liver failure based on the morphofunctional method.

Keywords: hepatic insufficiency, bile hypertension, mechanical jaundice, morphology, pathohistology.

Шутов Юрий Миронович

*Д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
yumshutov@mail.ru*

Пахомов Константин Геннадьевич

*Аспирант, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Konstantin_2011@ngs.ru*

Аннотация. Печеночная недостаточность — это комплекс клинических симптомов, возникающих в результате нарушения компенсаторных возможностей и функций органа, в результате чего печень не может поддерживать гомеостаз в организме и обеспечивать в нем нормальный обмен веществ. Причин развития печеночной недостаточности очень много, но независимо от них в клетках печени (гепатоцитах) всегда происходят одинаковые изменения. Гепатоциты крайне чувствительны к недостатку кислорода, поэтому при определенных состояниях печеночная недостаточность может развиваться очень быстро и привести к летальному исходу. В мире существует большое количество прогностических тестов исходов острой печеночной недостаточности, однако они не всегда могут предсказать течения заболевания и имеют ограниченную ценность. Летальность среди пациентов с этой патологией, несмотря на современные методы лечения, остается высокой и достигает 10,5–42,9%. В статье представлены сведения касающиеся определения степени тяжести печеночной недостаточности, обусловленной механической желтухой, на основе оценки морфофункционального состояния печени и патогистологических изменений печеночной паренхимы. Даны рекомендации ведения больных и хирургической тактики в зависимости от тяжести острой печеночной недостаточности в основу положен морфофункциональный метод.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, желчная гипертензия, механическая желтуха, морфология, патогистология.

Введение

Острая печеночная недостаточность довольно часто наблюдается у больных с патологией желчевыводящих путей и поджелудочной железы, сопровождающихся желтухой, вызывает тяжелые осложнения, вплоть до летальных исходов и несомненно

остается важной проблемой неотложной медицины, в частности, ургентной хирургии, [1, 2, 3]

Печень является одним из основных компонентов функциональной системы детоксикации. Именно в ней в основном происходит биотрансформация ксенобиотиков и эндогенных токсических субстанций. Печень

создает мощный барьер на пути крови, отекающей от кишечника. В кишечнике под действием ферментов бактерий происходит разложение белка до токсических продуктов: фенола, индола, скатола, кадаверина, путресцина и др. Печень обезвреживает все названные продукты за счет процессов окисления, ацетилирования, метилирования, образования парных соединений с серной и глюкуроновой кислотами. Важность роли печени в пигментном обмене также трудно переоценить. Она участвует в: образовании билирубина; захвате, конъюгации и экскреции его; метаболизме и реэксекреции уробилиногенов. За сутки распадается 1% циркулирующих эритроцитов, высвобождается 7,5 г гемоглобина, образуется до 100–300 мг билирубина. 70–80% билирубина связывается с глюкуроновой кислотой, а также с глицином, серной и фосфорной кислотами.

Как свидетельствуют отечественные и зарубежные литературные источники тяжелые изменения, в паренхиме печени при механической желтухе возникают в результате желчной гипертензии [4]. Желчные капилляры расширяются, желчь проникает в лимфатическое русло, в пространство Диссе и кровеносные капилляры. Повышенное давление желчи вызывает деструктивные процессы в печеночной клетке, вплоть до некроза. В дальнейшем происходит фиброз, рубцевание и билиарный цирроз печени.

Однако, несмотря на прогрессирование новых технологий, внедрение в практическую медицину более совершенных способов диагностики и лечения, летальность при проявлениях острой печеночной недостаточности, обусловленной механической желтухой остается высокой достигает по данным ряда авторов 90% [5, 6]. При обтурации желчных путей характерны высокие показатели прямого билирубина в крови, повышенная активность щелочной фосфатазы, аминотрансфераз, диспротеинемия. Одним из критериев билирубинемии является проявление желтухи. Она может иметь различный по интенсивности цвет от зеленых оттенков до оранжевых и зависит от уровня и длительности обструкции желчевыводящих путей [7, 8].

Как мы считаем, объективной оценкой клиники, функционального состояния печени на всех этапах лечения больных с механической желтухой, является динамика основных лабораторных показателей. В свою очередь биохимические показатели печени напрямую зависят от анатомо-топографических изменений печени, патоморфологической структуры печеночной клетки и состояния межклеточного пространства.

Несмотря на множество работ, съездов, конференций нет единого мнения о тактике диагностики, прогнозе и терапии острой печеночной недостаточности,

развившейся на почве механической желтухи, нет одинаковых подходов к способу оценки резерва печени. Нет четких показаний к тактике и этапности оперативного лечения [9].

Цель исследования

Дать объективную оценку и прогноз функционального резерва печени на разных этапах лечения механической желтухи, на основе лабораторных показателей в соответствии с анатомо-топографическими и морфологическими изменениями печени. Оптимизировать этапность, характер оперативного пособия в зависимости от патоморфологических изменений печеночной клетки.

Материалы и методы:

Нами проведено секционное исследование 34 трупов людей, умерших от печеночной недостаточности, обусловленной раком головки поджелудочной железы (20 случаев) и 14 трупов с желчно-каменной болезнью, холедохолитиазом, холангитом, как правило сочетающийся со стриктурой большого дуоденального сосочка. Возраст больных от 54 до 76 лет. Мужчин было 21, женщин 13. Оперировано больных — 18, не оперированных 16.

Секционные исследования проводились следующим образом: разрезом по средней линии вскрывалась брюшная полость. Определялось положение печени и ее размеры, желчного пузыря, длина и ширина пузырного и общего желчного протоков, исследовалась поджелудочная железа, характер патологического процесса. Все наблюдения фиксировались фотографировались. Затем иссекался общий желчный проток для гистологического исследования. При этом проток расчленялся на три участка: в пределах двенадцатиперстной связки, в толще поджелудочной железы и в месте впадения, в области сосочка. Перед тем, как фиксировать ткани протока в растворе формалина, каждая его часть измерялась в поперечном направлении — определялся просвет протока и толщина его стенки. Дальше извлекалась печень, определялся ее вес, изучалась структура печени на разрезе (делались снимки) иссекались участки печени в области ворот, центральных частях левой и правой доли, ее диафрагмальной поверхности. Ткани печени фиксировались в растворе формалина. В последующем ткани протока, печени проводились через серию восходящих спиртов, заключались в парафин. Изготовленные срезы окрашивались гематоксилин-эозином и по Ван-Гизон.

У подвергшихся вскрытию изучались истории болезни, данные объективного статуса, результаты проведенных исследований (ФГДС, УЗИ брюшной полости, рентгеновские исследования легких, МРТ, клинические и биохимические анализы).

Вторая часть нашего исследования включала в себя сравнительный анализ патоморфологических данных с результатами клинических и биохимических исследований, с данными УЗИ и МРТ, в каждом конкретном секционном случае. Оценивались результаты проведенных операций.

Третья часть нашего исследования представляет собой клинический анализ историй болезни поступивших больных с механической желтухой в результате холедохолитиаза или опухоли головки поджелудочной железы, с выраженными проявлениями печеночной недостаточности. Всего пациентов, подвергшихся исследованию, было –30. В работе использован широкий диапазон клинических, лабораторных и функциональных исследований. В предоперационной подготовке, тактике оперативного пособия, послеоперационном периоде, применялись разработанные нами алгоритмы ведения больных с учетом морфофункционального состояния и патогистологической структуры печени.

Биохимические показатели плазмы крови, в том числе: общего белка (в г/л), общего билирубина и его фракций (по Ендрашику в мкмоль/л), мочевины (в ммоль/л), остаточного азота (в мкмоль/л), креатинина (мкмоль/л), АЛТ и АСТ (в ммоль/(ч*л)), щелочной фосфотазы (в ммоль/(ч*л)), холестерина (ммоль/л). Токсичность плазмы оценивали по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ) (Кальф — Калиф, 1941). Выполнялась ФГДС, УЗИ брюшной полости, рентгенограмма легких, по показаниям МРТили КТ.

Результаты исследования

Несомненно, среди клинико-лабораторных факторов развития острой печеночной недостаточности при механической желтухе в результате холедохолитиаза или опухолевого генеза основными являются длительность желтухи, исходный уровень билирубина, предстоящий объем и травматичность операции. Однако, первостепенное значение в развитии острой печеночной недостаточности имеет исходная степень морфологического изменения печени, а следовательно и степень нарушения портального кровотока.

По данным биохимических и клинических анализов все умершие были разделены на 3 группы.

1 группа: билирубин крови общий до 90 мкмоль/л, Продолжительность желтухи не превышала 7 дней. Прямой билирубин до 52 мкмоль/л. При этом АЛТ не превышала 93ЕД/л, АСТ~ 50,4 ЕД/л. Мочевина 4,9–6,7 ммоль/л (в пределах нормы). Креатинин ~ 95,9 мкмоль/л. Общий белок ~65г/л. Альбумины в пределах 40 г/л. Посмертный диагноз в этой группе значился как инсульт, инфаркт ми-

окарда, ИБС, гипертоническая болезнь 3 риск 4. Желчно-каменная болезнь, холедохолитиаз или рак головки поджелудочной железы, механическаяжелтуха.

Ан крови Л-3,8.109; ЭР- 4,1.1012; Нейтроф.С-54%; НВ-120 г/л; ТРОМ-310.109

В общем анализе мочи явных изменений нет.

При УЗИ: размеры печени в пределах нормы, правая для- 15,3 см, левая –7,6 см, внутрпеченочные протоки расширены до 0,3–0,4 см, общий желчный проток стенки не уплотнены, его диаметр 0,8–0,9 см, отмечены умеренно выраженные дистрофические изменения ткани печени.

На секции: нижний край правой доли проецируется примерно по нижнему краю реберной дуги справа, выступает лишь на 1,5 см по среднеключичной линии, а по срединной— на 6 см. Вес печени 1,7кг.

Правая доля в своем вертикальном размере по косой около15 см, высота 10,5 см, высота левой доли около 8 см, передне-задний размер правой доли — 11 см. левой в пределах 8 см.

При разрезе печени макроскопически отмечается умеренная отечность ткани, есть пропитывание желчью.

Данные морфологического исследования свидетельствуют, умеренном билирубиностазе с наличием желчного пигмента в виде мелких включений в гепатоцитах и клетках Купфера печеночной дольки. Желчные каналцы умеренно расширены, отмечается отек стромы. Центральные вены и синусоиды с незначительным сдавлением просвета. Морфологическая картина печени свидетельствует об отсутствии некробиотических процессах в клетках печени, оснований для развития печеночной недостаточности на этом этапе патологического процесса нет.

2-я группа-трупы с посмертным диагнозом желчекаменная болезнь, холедохолитиаз механическая желтуха или опухоль головки поджелудочной железы. Осложнение: печеночная недостаточность. Продолжительность желтухи в пределах 2-х недель. Билирубином плазмы крови выше от100мкмоль/л до 300,0 мкмоль/л, прямой билирубин до 110мкмоль/л. При этом АЛТ не превышала 130ЕД/л, АСТ~80,6 ЕД/л. Мочевина от 9 до11 ммоль/л, Креатинин ~ 129 мкмоль/л. Общий белок ~63г/л. Альбумины в пределах 38 г/л.

Ан крови Л-12,3.109; ЭР- 3,8.1012; Нейтроф.С-78%; НВ-120 г/л; ТРОМ-250.109

В общем анализе мочи ед эритроциты и лейкоциты. В моче уробилин.

Результаты УЗИ: размеры печени увеличены, правая для- 18,6 см, левая –10,3 см, стенки общего желчного протока утолщены, диаметр протока до 1,3см, внутрпеченочные протоки расширены до 0,5 см, эхоплотность выражена с дистрофическими изменениями ткани печени.

На секции: нижний край правой доли проецируется примерно по нижнему краю реберной дуги справа, выступает лишь на 3 см по среднеключичной линии, а по срединной— на 8см. Вес печени 2 кг.

Правая доля в своем вертикальном размере по косой около19 см, высота 12 см, высота левой доли около 10 см, передне-задний размер правой доли — 13 см. левой в пределах 10 см. На разрезе печень плотная, плотность ее неравномерная, видны расширенные внутрпеченочные протоки с большим количеством желчи.

При микроскопическом исследовании взятого материала отмечается центрлобулярный билирубиностаз с наличием желчного пигмента в виде мелких и крупных включений с наличием включений среднего размера гепатоцитах и клетках Купфера печеночной дольки. Желчные канальцы расширены с наличием желчных тромбов. Гепатоциты с явлениями зернистой и перистой дистрофией. Наблюдается гистиолимфоцитарная инфильтрация и отек стромы, в краевых зонах начальные проявления пролиферации билиарного эпителия. Центральные вены и синусоиды со сдавленными просветами. Общий желчный проток расширен до 2 см, стенка его утолщена, негомогенные скопления в просвете.

При сравнении результатов морфологии печени, желчевыводящих путей с показателями биохимических исследований проведенных у умерших можно сделать заключение, что в исходе заболевания ведущая роль принадлежала печеночной недостаточности. Но учитывая секционные, патологоанамические и морфологические исследования можно сделать заключения, что изменения в печеночной ткани при соответствующей терапии- обратимы.

3-я группа- трупы с посмертным диагнозом желчно-каменная болезнь, холедохолитиаз механическая желтуха или опухоль головки поджелудочной железы. Осложнение: печеночно-почечная недостаточность. Синдром полиорганной недостаточности. Продолжительность желтухи более 4 недель, с цифрами билирубина свыше 300 мкмоль/л, прямой билирубин до 100мкмоль/л. При этом АЛТ превышала 220ЕД/л, АСТ-115,6 ЕД/л. Мочевина

до 20 ммоль/л, Креатинин — 170 мкмоль/л. Общий белок- 62г/л. Альбумины в пределах 34 г/л.

Ан крови Л-11,3.109; ЭР- 2,9.1012; Нейтроф.С-68%; НВ-110 г/л; ТРОМ-180.109

В общем анализе мочи эритроциты и лейкоциты, цилиндры.

Результаты УЗИ: размеры печени увеличены, правая для- 19 см, левая –11 см, стенки общего желчного протока утолщены, диаметр протока до 1,8см, внутрпеченочные протоки расширены до 0,7 см, эхоплотность выражена значительно.

На секции: нижний край правой доли проецируется примерно по нижнему краю реберной дуги справа, выступает лишь на 5 см по среднеключичной линии, а по срединной— на 9см. Вес печени 2кг 300 г.

Правая доля в своем вертикальном размере по косой около21 см, высота 13 см, высота левой доли около 12 см., передне-задний размер правой доли — 14 см. левой в пределах 12 см. На разрезе печень каменистой плотности, плотность ее неравномерная, видны очень расширенные внутрпеченочные протоки с большим количеством желчи.

При патогистологическом исследовании: виден резко выраженный билирубиностаз третьей и большей половины второй зоны печеночной дольки. Большинство гепатоцитов заполнены включениями билирубина различных размеров. Желчные канальцы расширены, переполнены желчью или желчными тромбами. Видны мелкоочаговые некрозы печеночных клеток и желчные озера, вокруг которых видны скопления нейтрофильных лейкоцитов. Вокруг отдельных зон некрозов появляются группы регенерирующих гепатоцитов с крупными гиперхромными ядрами, местами двуядерные гепатоциты. Большинство гепатоцитов всех зон находятся в состоянии различных форм белковых дистрофий. В стенках центральных вен и прилежащих синусоидов определяются разрастания молодой соединительной ткани с развитием капилляризации синусоидов. Большинство синусоидов спавшиеся, просветы отдельных синусоидов расширены. Портальные тракты расширены перидуктально, обширные разрастания соединительной ткани и гистиолимфоцитарная инфильтрация. Видна выраженная пролиферация билиарного эпителия с образованием множества желчных протоков и так называемых ложных желчных ходов по всему пространству портального поля.

Таким образом, для третьей группы характерны некробиотические процессы, гибель печеночной клетки,

фиброз и разрастание соединительной ткани с позиций морфологии процесс необратимый.

Выводы

1. В комплексе диагностики и мониторинга эффективности профилактики и лечения острой печеночной недостаточности при механической желтухе различного генеза необходимо использовать наиболее объективные и информативные методы исследования, сравнительные данные биохимических анализов с патоморфологическими изменениями печени и желчевыводящих путей

2. Тактика лечения и выбор объема операции определяются с учетом прогноза развития острой печеночной недостаточности как до операции, так и в послеоперационном периоде, основанном на комплексном сравнительном исследовании биохимических анализов крови с функциональными резервами печени, в основу

которых положены морфологическая картина печени и зависящий от нее портальный кровоток.

3. Больным с давностью желтухи до 7 дней и показателями билирубина до 90 мкмоль/л не требуется длительной предоперационной подготовки и выполнение разгрузочных операций.

4. Больным, с длительностью желтухи в пределах 2-недель и показателями билирубина до 250 мкмоль/л, требуется целенаправленная гепатотропная терапия и желательное проведение разгрузочных операций перед основным объемом оперативного пособия.

5. Больным, с продолжительностью желтухи в пределах 4- недель и билирубином свыше 300 мкмоль/л необходимо госпитализировать в отделение интенсивной терапии и реанимации. Показано проведение гепатотропной, детоксикационной терапии и в обязательном порядке разгрузочных операций.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В. Т., Широкова Е. Н., М. В. Маевская М. В., Павлов Ч. С., Шифрин О. С., Маев И. В., Трухманов А. С. / Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза.-РЖГГК.-2015.-№ 2. — с. 41–57. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени // *Journal of Hepatology*.— 2015.— vol. 63.-p.|199–236.
- Ветшев, П. С. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы / П. С. Ветшев // *Анналы хирург. гепатологии*.— 2011.— № 3.— С. 50–57.
- Беляев, А. Н. Интенсивная терапия печеночной недостаточности при механической желтухе [Текст// *Медицинский альманах*.— 2012.— № 2 (21).— С. 167–170.
- Тупикин К. А., Коваленко Ю. А., Олифир А. А., Байдарова М. Д., Вишневский В. А. Новые возможности диагностики и прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде. // *Практическая медицина*, 2016. № 5 (92). С. 49–52.
- Парфенов И. П., Седов А. П., Нагорный В. А., Болгова И. А. «Факторы прогноза развития печеночной недостаточности у больных с механической желтухой опухолевого генеза» // *Материалы межрегиональной конференции хирургов-гепатологов Черноземья «Актуальные вопросы хирургического лечения заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны»*. Белгород. 2000. с. 43–45.
- Стяжкина С. Н., Гадельшина А. А., Ворончихина Е. М. Аспекты динамики и лечения механической желтухи // *Наука и образование сегодня* № 3 (14), 2017 — С. 46–49.
- Тупикин К. А., Коваленко Ю. А., Вишневский В. А. Новые возможности прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности. // *Анналы хирургической гепатологии*, 2016. Т. 21, № 3, С. 70–74.
- Гальперин, Э. И. Классификация тяжести механической желтухи [Текст] / Э. И. Гальперин, О. Н. Момунова // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*.— 2014.— № 1.— С. 5–9.
- Гальперин, Э. И. Оптимальный уровень билирубинемии перед выполнением операций у больных механической желтухой опухолевой этиологии [Текст] / Э. И. Гальперин, А. Е. Котовский, О. Н. Момунова // *Анналы хирургической гепатологии*.— 2011.— Т. 16, № 1.— С. 45–5.

© Шутов Юрий Миронович (yumshutov@mail.ru), Пахомов Константин Геннадьевич (Konstantin_2011@ngs.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»