

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ



Минск 1983

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ БССР
Орден Трудового Красного Знамени
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
Кафедра хирургических болезней
Клиническая больница г. Минска

*ПОСВЯЩАЕТСЯ 20-ЛЕТИЮ ОБРАЗОВАНИЯ
2-ой КАФЕДРЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ
МИНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО
ИНСТИТУТА*

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

ПОД РЕДАКЦИЕЙ ПРОФЕССОРА Б.Г. АСТАПЕНКО

МИНСК-1983

О Г Л А В Л Е Н И Е

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

1. Введение	I-2
2. Астапенко В.Г., Захарьев П.И. - Хирургическое лечение заболеваний гепатобилиарной системы в клинике	3-18
3. Матузов Л.З. - Хирургическая тактика при повторных операциях на желчных путях.....	18-33
4. Астапенко В.Г., Миранович И.М., Жмудиков Ф.М. - Желчно-каменная болезнь и ее осложнения у лиц пожилого и старческого возраста.....	33-52
5. Жмудиков Ф.М., Миранович И.М. - Панкреатобилиарная патология и сахарный диабет.....	52-69
6. Козырев М.А. - Хирургическое лечение подпеченочных форм холестаза доброкачественной этиологии...	69-85
7. Козырев М.А. - Классификация и дифференциальная диагностика подпеченочных и внутрипеченочных форм холестаза.....	85-107
8. Федорович Е.Н. - Гастродуоденоскопия в диагностике и лечении заболеваний двенадцатиперстной кишки и панкреатобилиарной системы.....	107-119
9. Шорох Г.П., Завада Н.В., Миранович И.М., Матузов Л.З. - Наружные желчные свищи по материалам Белорусского республиканского центра хирургической гепатологии за 10 лет	119-128
10. Астапенко В.Г., Рубахов О.И., Эпштейн Я.С., Агарышев А.А., Сяпич П.И. - Дифференцированно - комплексное хирургическое лечение синдрома портальной гипертензии.....	128-150

ВЛИЯНИЕ ГЕМОСОРЕЦЦИИ НА СОСТОЯНИЕ БЕЛКОВОГО
МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕСТА-
ТИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

Канд. мед. наук В. В. Кирковский, канд. мед. наук Е. Г. Мачулин,
канд. мед. наук Л. Э. Матузов, Н. Г. Кручинский, В. И. Чекин

В настоящее время, под термином "хронический гепатит", понимают, полиэтиологический воспалительный процесс в печени, без нарушения ее дольчатой структуры. Из всех, морфологически подтвержденных хронических заболеваний печени, 44% приходится на данное заболевание (А. Ф. Блюгер, 1975).

Особой формой диффузного поражения печени, является хронический холестатический гепатит (ХХГ), патогенез которого существенно отличается от других диффузных заболеваний печени. Если острый гепатит, чаще всего заканчивается выздоровлением, то исход хронического холестатического гепатита, этиология которого остается неизвестной, в большинстве случаев неблагоприятный, т.к. часто наблюдается его переход в билиарный цирроз печени. (А. Ф. Блюгер, 1975; Е. В. Крутских, 1980).

Консервативное лечение ХХГ с применением стероидных гормонов, иммунодепрессантов, оказалось мало эффективным (Л. М. Рысс и др., 1978; А. В. Виноградов, 1980). Так же мало эффективными остаются препараты, ускоряющие катаболизм холестерина (препараты щитовид-

ной железы). Включение в комплексное лечение больных ХХГ хирургических методов - артериолиза и десимпатизации общей печеночной артерии, направленных на уменьшение гипоксии печени, не приносят облегчения этим больным (О.Б.Милонов, А.Л.Мовчун, 1974).

Значительно лучшие результаты получены при применении сорбционных методов детоксикации (экстрокорпоральная гемосорбция), направленных на непосредственное удаление из крови ряда метаболитов (Д.М.Лопухин, М.Н.Молоденков, 1978; В.Н.Кузнецов, 1980). Включение гемосорбции (ГМС) в комплексное лечение больных ХХГ находит все большее применение, однако еще остается недостаточно изученным механизм влияния ее на функциональное состояние печени, изменения белкового липидного и других видов обмена в постсорбционном периоде. Основным, определяющим тяжесть состояния больных ХХГ, фактором является различной степени выраженности синдром эндогенной интоксикации, связанный с нарушением функции печени и описываемый, как печеночная недостаточность. Это грозное осложнение является причиной смерти 90% больных с хроническими заболеваниями печени (Г.Е.Островерхов и др., 1979).

В современном представлении печеночная недостаточность рассматривается как понятие клинико-биохимическое (Э.И.Гальперин и др., 1978), поскольку, структурные нарушения паренхимы печени не всегда сопровождаются существенными изменениями отдельных биохимических показателей из-за больших резервных и регенеративных способностей печени (А.Ф.Блюгер, 1978; Е.В.Крутских, 1980).

Среди лабораторных методов исследования изучение белков сыворотки крови играет важную роль, так как количественное и качественное изменение их структуры, является зеркалом функционального и морфологического состояния печени (С.А.Боровков и др., 1973).

Этиологическими моментами возникновения печеночной недостаточности являются эндо- и экзогенная интоксикация. По определению Н.А.Уманского и др. 1979, явления интоксикации, как правило, сопровождают заболевания и осложнения, связанные с повышенным распадом ткани, усилением процессов катаболизма, недостаточностью функции печени и почек, а также снижением процессов микроциркуляции. Несмотря на различие по происхождению и характеру повреждающих факторов, события, происходящие в клетках печени можно представить следующим образом: образование органических перекисей и ускорение окислительных процессов, освобождение и активация ДНКаз и РНКаз, высвобождение катепсинов, вызывающих усиленный гидролиз белков, активация ферментов, обуславливающих лабильность липопротеидных клеточных мембран и органелл, в том числе, митохондрий и лизосом (А.А.Кривчик, 1979). Активация ферментов в результате нарушения лизосомальных мембран вызывает нарушение в системе соединительной ткани (Н.И.Нисевич, В.Ф.Учайкин и др., 1977). Формирование данного синдрома обусловлено, с одной стороны, выпадением функции главной детоксикационной системы организма, с другой стороны, накоплением в крови избыточного количества конечных продуктов метаболизма, а также метаболитов промежуточного обмена, связанных с дистрофическими повреждениями органов и систем. Немаловажным является факт нарушения белкосинтезирующей функции печени (З.А.Бондарь, 1970). Возникающая при заболеваниях печени диспротеинемия, выражается гипоальбуминемией (О.А.Волощук, С.Г.Федорук и др., 1979). Это в свою очередь, значительно снижает детоксикационные возможности крови, уменьшает онкотическое давление во внутрисосудистом русле, снижает транспортные возможности белков плазмы по отношению к нормальным метаболитам и ксенобио-

тикам, уменьшает пластический резерв организма. Повышение концентрации альфа-2 глобулинов считается проявлением универсальной неспецифической воспалительной реакции (З.А.Бондарь, 1970).

Как известно из литературных источников, при печеночной коме наблюдается увеличение содержания в крови веществ, возникающих в процессе белкового обмена: аминокислот и продуктов их окисления - фенолов, производных индола, аминов (*Cashin et al*, 1952; *Chung et al*, 1955; *Markoff, Kaiser*, 1962). Наиболее постоянно и в большей мере повышается уровень ароматических (триптофан, фенилаланин, тирозин) аминокислот. Обнаружено повышение содержания ароматических аминокислот в ткани мозга собак, на которых воспроизводилась печеночная кома (*Mattson et al*, 1969).

Весьма важным в патогенезе хронической печеночной недостаточности является нарушение процессов конъюгации и экскреции билирубина. Накопление последнего в тканях и самом гепатоците в высоких концентрациях, приводит к разобщению процессов окислительного фосфорилирования, что в свою очередь, ведет к извращению углеводного обмена и переходу на анаэробный гликолиз, снижающий повышенные энергетические потребности клеток и приводящий к метаболическому ацидозу за счет накопления в них промежуточных продуктов анаэробного гликолиза. Расстройства поступления желчи в кишечник, приводит к грубым нарушениям пищеварения. Отсутствие в кишечнике физиологического компонента пищеварения, которым она является, снижает эмульгирование жиров, падает активность липаз и протеаз. Угнетение ферментативного пищеварения ведет к значительному усилению процессов брожения в кишечнике с образованием большого количества амиака, фенолов, скатолов и других продуктов гниения, требующих активного обезвреживания, что не всегда возможно из-за уже существующей печеночной недостаточности. Постепенное умень-

шение функционально-полноценных гепатоцитов в результате первичного поражения печени, а также влияние разнообразных эндогенных токсинов, приводит, в конечном итоге, к истощению приспособительных резервов и развитию глубоких ее функциональных нарушений.

В литературе последних лет имеются данные о появлении и накоплении в плазме крови больных с хронической печеночной недостаточностью продуктов деградации белка - среднемолекулярных пептидов (СП). Исследованиями, проведенными в проблемной лаборатории гемо- и лимфосорбции МГМИ (В.А.Остапенко, 1981) убедительно доказано, что в плазме крови и лимфе больных с тяжелыми формами печеночной недостаточности резко повышен уровень СП с молекулярной массой от 2000 до 500 дальтон. Так как классическая биохимия отрицает возможность редуцированного синтеза белка, единственно возможным механизмом образования этих пептидов является протеолитический. Весьма возможно, что определенная часть СП крови и лимфы у этих больных являются продуктами деградации белков печени. Наличие высокой концентрации СП в лимфе больных говорит о возможном месте образования их, т.к. основным белком лимфы является печеночный (В.А.Остапенко, 1980).

В общих чертах процесс образования СП печени можно представить следующим образом: в результате тяжелого воспалительного или токсического повреждения гепатоцита, намечается переход от ограниченного физиологического аутолиза, являющегося частью непрерывного процесса обновления клетки, к активации лизосомальных гидролаз. Это в свою очередь, приводит к нелимитированному гидролизу структур клетки. В случаях, когда этот процесс в короткое время захватывает весь орган, возникают явления тяжелой интоксикации. Тяжесть последней определяется не только за счет выпадения

ния функции главного органа детоксикационной системы организма, но и за счет поступления в сосудистое русло большого количества продуктов деградации клеток и лизосомальных гидролаз. Уклонение лизосомальных ферментов в сосудистое русло приводит к активации протеолитической системы крови. Таким образом, поступление в кровь лизосомальных гидролаз, активация системы фибринолиза приводит к образованию большого количества СП, резко изменяющих тонус сосудов, проницаемость клеточных мембран, что усугубляет тяжесть патологического процесса.

Как видно из сказанного выше, в формировании синдрома эндогенной интоксикации у больных ХХГ, большое значение имеют нарушения белкового обмена. Учитывая, что в настоящее время, в комплексном лечении этих больных успешно применяется гемосорбция, попытка расшифровать молекулярные механизмы ее лечебного действия были направлены на изучение:

1. Характера лечебного действия ГМС при хроническом холеста- тическом гепатите.
2. Влияния ГМС на протеолитическую активность плазмы крови у этих больных в связи с динамикой концентрации СП.
3. Влияния ГМС на соотношение концентраций СП, содержащих ароматические аминокислоты и СП несодержащих данных аминокислот.
4. Концентрации белков крови и уровень А/Г коэффициента после ГМС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение характера лечебного эффекта ГМС у больных ХХГ было проведено в группе, состоящей из 32 больных ХХГ. Все больные этой группы длительно и безуспешно (3 и более месяца) лечились в различных терапевтических и инфекционных стационарах.

Операции гемосорбции у этой категории больных проводились сотрудниками Белорусского Республиканского центра гемо- и лимфосорбции. После наложения артерио-венозного шунта в области предплечья по Скрибнеру, гемосорбция осуществлялась с помощью аппаратов УАГ-01, роликового насоса из комплекта многоместного диализатора фирмы "ДАСКО" и разработанной нами перфузионной системы. Использовались стандартные марки гемосорбентов типа СКН (СКН-2М, СКН-3М, СКН-4М, СКН-1К, СКН-2К). Объем перфузируемой крови за одну операцию зависел от длительности ГМС и скорости перфузии крови. В среднем составил 2,5 - 3 ОЦК. 20 больным ХХГ проведено по 4 сеанса гемосорбции, 8 больным по 3 и 4 больным по 2 сеанса.

Изучение эффекта ГМС у больных ХХГ проводилось на основании оценки клинико-биохимических показателей выраженности печеночной недостаточности до и после ГМС.

Для определения протеолитической активности плазмы (ПА) крови мы использовали спектрофотометрический метод. Он основан на определении разницы в спектрах поглощения раствора субстрата и продуктов его гидролиза (В.К.Кибирев, 1979). Для изучения общей протеолитической активности крови нами избран быстрорасщепляющийся субстрат (БАМЭ). Определение ПА плазмы крови проводили с использованием микрометода (К.Н.Веремеенко и др., 1978).

Для изучения молекулярно-массового распределения белков плазмы применялся метод гельфильтрации на сефадексе Г-50 (фармация Швеция). Количественное определение СП проводили путем суммирования оптической плотности пиков, находящихся в зоне, соответствующей выходу белков с молекулярной массой ниже 60000 дальтон и выражали в условных единицах (УЕ).

На основании ранее высказанного мнения о том, что при хро-

нической печеночной недостаточности в плазме крови больных накапливаются в избыточном количестве ароматические аминокислоты, нами проведены исследования СП и ПА у 20 здоровых доноров. Спектрофотометрическим методом определяли у них концентрацию СП, содержащих ароматические аминокислоты при длине волны 280 нм, и не содержащих ароматических аминокислот при волне 230 нм. Полученные данные составили соответственно $0,39 \pm 0,1$ УЕ для ароматических и $0,71 \pm 0,1$ УЕ для неароматических аминокислот. Для определения соотношения ароматических и неароматических аминокислот, нами введен коэффициент соотношения. В группе доноров он составил $0,5 \pm 0,05$. Протеолитическая активность составила 17 ± 4 ОЕ. Концентрация альбумина и глобулинов сыворотки крови больных выражалась в относительных процентах (отн. %).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показаниями для проведения гемосорбции 32 больным с ХХГ было: длительная безуспешная медикаментозная терапия (3 и более месяцев), нарастание у них симптомов печеночной недостаточности и опасность перехода ХХГ в холестатический цирроз печени.

Выраженность детоксикационного эффекта ГМС у этих больных была не одинакова. Так, у 26 больных из этой группы, применение ГМС приводило к заметному снижению явлений печеночной недостаточности. В раннем постсорбционном периоде у них отмечалась нормализация сна и аппетита, уменьшение кожного зуда, ослабление интенсивности желтуха, уменьшение размеров печени.

Биохимические показатели крови изменялись следующим образом: количество общего билирубина в сыворотке крови снижалось после ГМС в среднем на $25,01\% \pm 1,7$ ($p < 0,0005$), в основном, за счет непрямой фракции, холестерина на $16,06\% \pm 2,01$ ($p < 0,0005$).

Протеолитическая активность плазмы крови у этих больных была повышена в среднем в 2-2,5 раза и составляла $33,9 \pm 2,1$ ОЕ. После ГМС она снижалась в 1,7 раза и составляла $19,7 \pm 1,6$ ОЕ.

Концентрация СП крови, содержащих ароматические аминокислоты до ГМС составляла $3,89 \pm 0,9$ УЕ, после ГМС - $2,64 \pm 0,6$ УЕ, а концентрация СП несодержащих ароматических аминокислот до ГМС составляла $6,49 \pm 0,6$ УЕ, после ГМС $5,89 \pm 0,4$ УЕ.

Коэффициент соотношения СП содержащих ароматические аминокислоты и СП несодержащих ароматических аминокислот составил: до ГМС $0,66 \pm 0,05$ после ГМС - $0,45 \pm 0,05$.

Изучение концентрации альбуминов в сыворотке крови до ГМС у этой группы больных ХХГ показало наличие гипоальбуминемии (снижение на 34% содержания альбуминов по отношению к норме). Исследованием протеинограммы после ГМС не отмечено достоверных изменений в альбуминовой и глобулиновых фракциях сыворотки крови у этой группы больных (до ГМС альбуминов 46 отн.%, глобулинов 54 отн.%, после ГМС соответственно 45,9 отн.% и 54,1 отн.%). Подтверждением выше изложенного был уровень А/Г коэффициента, который до и после ГМС оставался одинаковым (0,85).

Вместе с тем, у 6 больных ХХГ, эффект от проведенного комплексного лечения с применением ГМС был не выраженным и кратковременным. Так, в раннем постсорбционном периоде, у этих больных не отмечено явного улучшения сна, аппетита и уменьшения кожного зуда. Оставались на прежнем уровне размеры печени. Исходные биохимические показатели крови, в том числе, концентрация СП и ПА у этой группы больных были значительно выше, чем у предыдущих. Концентрация СП содержащих ароматические аминокислоты составляла $5,75 \pm 0,5$ УЕ, а СП несодержащих ароматических аминокислот $7,68 \pm 0,4$ УЕ.

Протеолитическая активность плазмы крови была $42,7 \pm 1,6$ ОЕ. Отмечена выраженная гипоальбуминемия у этой группы больных (снижение содержания альбуминов на 47% по отношению к норме). Изменения после ГМС биохимических показателей крови, в том числе СП и ПА, альбуминов и глобулинов были статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Пытаясь объяснить невыраженность клинических и биохимических изменений после ГМС у этих больных, нужно принять во внимание тот факт, что в данной группе длительность заболевания ХХГ была более значительной (в среднем 6 лет), нежели в первой (1,5 года), следовательно произошли глубокие морфо-функциональные изменения в печени. Впоследствии все больные этой группы были успешно оперированы (произведена десимпатизация общей печеночной артерии), и в удовлетворительном состоянии выписаны на амбулаторное лечение. Гемосорбция в данном случае, явилась этапом подготовки больных ХХГ к последующей операции.

Таким образом, как показали наши исследования, применение ГМС в комплексном лечении больных ХХГ, приводит к снижению проявлений печеночной недостаточности и позволяет добиться затихания хронического воспалительного процесса в печени. Лечебный эффект ГМС у этой категории больных может быть объяснен не только за счет элиминации из крови конечных метаболитов (билирубина, холестерина, мочевины, креатинина), но и способностью метода уменьшать ПА плазмы крови, а также сорбцией СП, причем в большей степени СП, содержащих ароматические аминокислоты, что в свою очередь способствует уменьшению у больных ХХГ в постсорбционном периоде явлений энцефалопатии.

ВЫВОДЫ

1. Гемосорбция - эффективное средство в комплексном лечении больных хроническим холестатическим гепатитом.

2. Детоксикационный эффект гемосорбции достигается не только элиминацией из крови больных хроническим холестатическим гепатитом накапливающихся в избыточном количестве конечных продуктов обмена и токсических метаболитов, но и за счет коррекции нарушений белкового метаболизма.

3. Концентрация, СП содержащих и несодержащих ароматические аминокислоты, значительно выше у больных хроническим холестатическим гепатитом, чем в контрольной группе.

4. Соотношение концентрации СП, содержащих ароматические аминокислоты и СП несодержащих ароматических аминокислот, уменьшается после гемосорбции преимущественно за счет снижения СП, содержащих ароматические аминокислоты.

5. Концентрация белков сыворотки крови и уровень А/Г коэффициента в постсорбционном периоде достоверно не изменяется.