

УДК 616.36-008.811.4-089.168.1-06:616.32

© I. I. СМАЧИЛО

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

Патогенетичне обрuntuвання застосування глюкокортикостероїдів у ранній післяопераційний період у хворих на обтураційну жовтяницю

I. I. SMACHYLO

SHEI "Temopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"

PATHOGENICAL SUBSTANTIATION OF CORTICOSTEROIDS APPLICATION IN AN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD FOR PATIENTS WITH AN OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Обстежено 45 хворих на обтураційну жовтяницю. Усім хворим оцінювали тяжкість холестатичного синдрому за рівнем білірубінемії, цитолітичного синдрому, за рівнем маркера пошкодження гепатоцитів (L-FABP). Результати обстежень вказують на активацію синдрому цитолізу в ранньому післяопераційному періоді, причиною якого є реперфузійний синдром, викликаний декомпресією жовчних проток. Виходячи з цього, розроблено лікувальний алгоритм, що базується на медикаментозній терапії з включенням стероїдних протизапальних середників та одно- і двохетапних методах хірургічного втручання.

45 patients with an acute obstructive jaundice were investigated. The degree of cholestatic syndrome was evaluated on the basis of the level of bilirubin in serum, syndrome of cytotoxicity, level of marker of hepatocytes' damage (L-FABP). The results of investigations indicate on activation of syndrome of cytotoxicity in early postoperative period, the reason of which is the syndrome of reperfusion caused by decompression of bile ducts. A medical algorithm which is based on medicinal therapy including corticosteroids and methods of surgical interference of one and two stages is made on this basis.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Обтураційна жовтяниця є однією з актуальних проблем хірургії. В даний час ведеться активний пошук найбільш раціональних і оптимальних підходів до комплексного лікування хворих на обтураційну жовтяницю, яка перебігає з проявами печінкової недостатності, що активується в післяопераційний період. Летальність після відновлення відтоку жовчі на висоті обтураційної жовтяниці складає від 9,2 до 25 % [5]. Причинами летальності є синдром обтураційної жовтяниці, який характеризується проникненням жовчних кислот у кров'яне русло людини та відсутністю печінкових ферментів у травній системі, що приводить до інтоксикації та порушення травлення. Синдром біліарної декомпресії, або "синдром швидкого скидання", приводить до морфологічних та функціональних змін, що виникають після декомпресії жовчних шляхів.

Ці зміни прямо й опосередковано впливають на судинне русло печінки і зумовлюють виникнення комплексних зрушень не тільки в печінці, але й у всьому організмі, відомих як ішемічно-реперфузійний синдром [4, 5].

Ішемічне і реперфузійне пошкодження печінки складається із двох періодів: ішемії (до настан-

ня декомпресії жовчних проток) та реперфузії, що виникає після відновлення відтоку жовчі. Печінкова недостатність (ПН) при цьому синдромі зумовлена гострим пошкодженням клітин, викликана асептичною запальною відповіддю, а в подальшому ендогенною активацією утворення специфічних радикалів кисню, що приводить до прогресивного пошкодження клітин печінки [4].

Запобігти реперфузійному ушкодженню печінки інвазивним шляхом важко, оскільки при тривалій жовтяниці відразу ж після розкриття гепатико-холедоха виділяється незначна кількість жовчі. Крім того, процес утворення переважаючої частини вільних радикалів кисню має ендогенне походження, а активація припливу артеріальної крові після декомпресії є пусковим механізмом некерованого хірургічним шляхом процесу. Саме зменшенню активності цього патологічного процесу присвячена наша робота.

Матеріали і методи. В основу роботи покладено результати обстеження 45 хворих на гостру (до 10 діб), тривалу (11–30 діб) та хронічну (понад 30 діб) обтураційну жовтяницю (ОЖ). Усіх їх поділено на 4 групи за рівнем білірубину в сироватці крові. У першій групі пацієнтів він не перевищу-

вав 100 мкмоль/л, у другій – складав від 101–200 мкмоль/л, в третій – був у межах 201–300 мкмоль/л, у четвертій – понад 300 мкмоль/л. ОЖ в усіх хворих була непухлинного генезу. Для контролю активності перебігу ПН визначали концентрацію liver fatty acids binding proteins (L-FABP). L-FABP – це внутрішньоклітинні протеїни з молекулярною масою близько 15 000, зв'язані жирними кислотами печінки, яким властивий високий ступінь тканинної специфічності з винятковою локалізацією в гепатоцитах людини і які є їх маркером пошкодження. Визначали рівень L-FABP перед операцією і через 3 год, 1-шу, 2-гу, 3-тю, 4-ту, 5-ту добу після ліквідації холестазу.

Результати досліджень та їх обговорення. Найбільшого руйнівного впливу вільних радикалів кисню після декомпресії жовчних проток зазнають ендотеліоцити [1]. Деструкція ендотеліального вистилання створює всі умови до стимуляції адгезії лейкоцитів та інших формених елементів крові, а також дає можливість проникнення формених елементів крові до вогнищ ураження гепатоцитів [1]. Процесу адгезії та міграції лейкоцитів передують їх крайове положення в судинному руслі. Багато авторів порівнює цей процес із прокатуванням клітин крові по ендотелію [4]. Лейкоцити, здійснюючи транссудинну міграцію до вогнищ уражених гепатоцитів, взаємодіють із клітинами ендотелію, активуючи їх, з подальшою експресією на їх поверхні адгезивних молекул, селективних до відповідного класу лейкоцитів [4]. J. Jourdan відмітив, що існує три типи адгезивних молекул: Р-селектин, L-селектин і Е-селектин [6]. Р-селектин міститься в еритроцитах, а його вихід і експресія на ендотеліоцитах, як в артеріях, так і венах, активуються вільними радикалами кисню, тромбіном, компонентами комплементу, гістаміном, перекисом водню [6]. Взаємодія Р-селектину з сіалірованим олігосахаридом, що знаходиться на поверхні нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, приводить до адгезії останніх на поверхні ендотелію [1, 4, 6]. Джерелом L-селектину є мононуклеари, після активації яких відбувається змивання останніх з активацією лімфоцитів і моноцитів, а їх органом-мішенню є периферичні лімфатичні вузли [2, 4]. Вивільнення куперівськими клітинами в умовах гіпоксії прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-8, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) [4] викликає експресію на ендотелію Е-селектину, який, крім стимуляції адгезії лейкоцитів до ендотелію, сприяє злипанню тромбоцитів із нейтрофільними гранулоцитами в ділянках пошкодження судинної стінки і також активує процес взаємодії моноцитів з ендотелієм [4, 6]. Адгезія тромбоцитів приводить

до дисбалансу між протромбогенними і антитромбогенними факторами. При контакті тромбоциту з ендотеліоцитом збільшується його тромбогенний потенціал, який посилюється також за рахунок вивільнення тканинного тромбопластину [4, 6]. Для підтримання коагуляційного гомеостазу активується синтез таких факторів тромборезистентності, як тромбомодулін, тромбоспондин-1, тканинний активатор плазміногену, а головне – оксид азоту (NO) [4]. Інгібуючий вплив NO на функцію лейкоцитів і тромбоцитів має велике значення для пошкодження внаслідок ішемії-реперфузії, оскільки агрегація і взаємодія лейкоцитів із судинним ендотелієм сприяють розвитку даного синдрому [4]. Базуючись на вищесказаних даних та результатах наших досліджень, ми встановили, що основним пошкоджувальним фактором при ішемічно-реперфузійному синдромі є вільнорадикальні сполуки кисню, рівень яких наростає до кінця першої доби післяопераційного періоду. Водночас морфологічно відмічаються активація і міграція нейтрофільних гранулоцитів, які є джерелом цих сполук [5]. Глибина ураження печінки та утримання високого рівня деструкції її тканини після першої доби з моменту відновлення пасажу жовчі залежать від тривалості жовтяничного періоду та рівня білірубінемії.

Враховуючи наявність часових рамок активності вищеописаної запальної відповіді, що підтверджені й нашими дослідженнями, доцільно використати інгібітор цього процесу. Для корекції ішемічно-реперфузійного синдрому всім пацієнтам з обтураційною жовтяницею (окрім гострої, з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л) в доопераційному і ранньому післяопераційному періоді рекомендовано застосовувати внутрішньовенно краплинно преднізолон у дозі 30–90 мг за 2 год до ліквідації холестазу та через 2, 12 і 22 год після операції.

Преднізолон, взаємодіючи зі специфічними рецепторами в цитоплазмі клітини, утворює комплекс, який проникає в ядро клітини, зв'язується з ДНК і викликає експресію або депресію мРНК, змінюючи утворення на рибосомах білків, що зумовлює клітинні ефекти; збільшує синтез ліпокортину, який пригнічує фосфоліпазу А₂, блокує ліберацию арахідонової кислоти та біосинтез ендоперекису, лейкотрієнів (що сприяють розвитку запалення, алергії та інших патологічних процесів); стабілізує мембрани лізосом, інгібує синтез гялуронідази, знижує продукцію лімфокінів. Впливає на альтернативну і ексудативну фази запалення, перешкоджає поширенню запального процесу. Обмеження міграції моноцитів у вогнище запалення і гальмування проліферації фібробластів зумовлюють антипроліферативну дію.

Для визначення ефективності лікувальної тактики хворих було поділено на 2 групи. До першої групи (контрольної) увійшли 15 пацієнтів з ОЖ, яким проводили традиційне, загальноприйняте лікування. Другу групу (основну) склали 30 хворих, до програми традиційного лікування яких включено преднізолон.

На основі отриманих результатів ми провели визначення клініко-лабораторних критеріїв ПН у доопераційний період та встановили ризик прогресування її в постдекомпресійний період. Враховуючи те, що, за нашими даними, найточнішим показником гепатоцитолізу був рівень маркера пошкодження печінки L-FABP, ми порівняли його з критеріями ПН у хворих на ОЖ в до- і післяопераційний період і встановили ризик виникнення гепатаргії в постдекомпресійний період.

За нашими даними, ПН у хворих на гостру ОЖ із рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л, різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем, більшою ніж в 2,1 раза, відповідає стадії компенсації. Ризик виникнення гепатаргії у них мінімальний. Їм показано виконання одномоментного оперативного втручання з проведенням загальноприйнятої консервативної терапії. ПН у пацієнтів із рівнем білірубину в сироватці крові 201–300 мкмоль/л, різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 4,2 раза також відповідає стадії компенсації з мінімальним ризиком істотного її прогресування. Таким хворим також показані виконання одномоментного оперативного втручання та корекція реперфузійного ушкодження преднізолоном у дозі 30 мг. ПН у хворих із рівнем білірубінемії понад 300 мкмоль/л та різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 6,1 раза розглядали як стадію субкомпенсації. Ризик прогресування ПН у постдекомпресійний період у них був високий, тому в цієї категорії пацієнтів, поряд з одномоментним оперативним втручанням необхідно обов'язково проводити корекцію ішемічно-реперфузійного пошкодження преднізолоном у дозі 60 мг.

ПН у пацієнтів із тривалою ОЖ із рівнем білірубінемії до 300 мкмоль/л та різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 6,9 раза відповідала субкомпенсованій стадії. Ризик прогресивного наростання ПН у постдекомпресійний період був високим. Виконання одномоментного оперативного втручання у них потребує обов'язкової корекції реперфузійного пошкодження печінки (преднізолон по 60 мг). Хворих із рівнем білірубину в сироватці крові понад 300 мкмоль/л і різницею між доопераційним показником L-FABP

печінки і контрольним його рівнем до 10 разів розглядали в доопераційний період як пацієнтів із субкомпенсованою стадією ПН. Ризик виникнення гепатаргії в них у післяопераційний період був високим. Вони підлягають проведенню одномоментних оперативних втручань, спрямованих на відновлення пасажу жовчі із застосуванням запропонованої нами терапії преднізолоном по 60 мг внутрішньовенно краплинно. У пацієнтів із таким самим рівнем білірубінемії, у яких рівень L-FABP печінки в доопераційний період був більшим у 10 разів від показника норми, ПН у доопераційний період оцінювали як субкомпенсовану. Ризик її прогресування після декомпресії ЖП був дуже високим. Тому таким хворим, крім медикаментозної корекції реперфузійного пошкодження, проводили двохетапний метод хірургічного втручання, де першим етапом була малоінвазивна декомпресія ЖП (черезшкірна, черезпечінкова холангіостомія під контролем сонографії) із введенням гормонального середника в дозі 90 мг.

У хворих на хронічну ОЖ із рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л та різницею маркера пошкодження печінки порівняно з показником норми до 5,7 раза ПН у доопераційний період оцінювали як субкомпенсовану. Ризик прогресування деструктивних процесів у печінці в них був високим, що зумовлювало обов'язкову корекцію ішемічно-реперфузійного синдрому запропонованим препаратом у дозі 60 мг при виконанні одномоментних оперативних втручань. У хворих із показником білірубину в сироватці крові 201–300 мкмоль/л та різницею L-FABP печінки перед операцією в 9,4 раза ПН вважали також субкомпенсованою, а ризик прогресування її в постдекомпресійний період – високим. Пацієнтам цієї групи проводили корекцію реперфузійних зрушень в печінці преднізолоном у дозі 90 мг і одномоментні оперативні втручання. У хворих із таким же рівнем білірубінемії і вищим, при перевищенні нормального рівня показника L-FABP в доопераційний період у 10 і більше разів, ризик наростання гепатаргії був дуже високим. Це вимагало, крім медикаментозної корекції з преднізолоном у дозі 90 мг, виконання двохетапного оперативного втручання.

Після пікового гормонального навантаження на першу післяопераційну добу дозу преднізолону в подальшому знижували впродовж 1–3 діб залежно від дози.

Висновки. 1. Для корекції ішемічно-реперфузійного синдрому всім пацієнтам з обтураційною жовтяницею (крім гострої, з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л) в доопераційному і ранньому після-

операційному періоді рекомендовано застосовувати внутрішньовенно преднізолон у дозі 30–90 мг за 2 год до ліквідації холестазу та через 2, 12 і 22 год після операції, а в подальшому знижувати дозу.

2. Запропонований диференційований підхід до вибору методу оперативного втручання у хворих

на обтураційну жовтяницю з урахуванням рівня цитолізу за показниками маркера пошкодження печінки (L-FABP) та оцінки ефективності корекції ішемічно-реперфузійного синдрому дозволило зменшити післяопераційну летальність із 4,41 до 1,38 %.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Absorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans / J. A. Beckman, A. E. GoWfine, M. B. Gordon [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103 (12). – P. 1618–1623.
2. Ройг А. Иммунология / А. Ройг, Дж. Бросгофф, Д. Мейп. – Москва : Мир, 2000. – 582 с.
3. Петрищев Н. Н. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2000. – Т. 86, № 2. – С. 148–163.
4. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреж-
дения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения) / М. В. Биленко. – М. : Медицина, 1989. – 368 с.
5. Дзюбановський І. Я. Цитолітичний синдром при обтураційній жовтяниці / І. Я. Дзюбановський, І. І. Смачило // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини : збірник матеріалів підсумкової науково-практичної конференції*. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 76–78.
6. Jourdan J. E. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury / J. E. Jourdan, Z.-Q. Zhao, J. Vinten-Johansen // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 43 (4). – P. 860–878.

Отримано 03.10.12