

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

АРГІНІН У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНУ ЖОВТЯНИЦЮ

АРГІНІН У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНУ ЖОВТЯНИЦЮ – 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, спричинений декомпресією жовчних проток. Виходячи з цього, розроблено лікувальний алгоритм, котрий базується на медикаментозній терапії з включенням L-arginini hydrochloridum, та одно- і двох етапних методах хірургічного втручання.

АРГІНІН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕННІ БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ – Обследовано 45 больных механической желтухой. Всем больным оценивали тяжесть холестатического синдрома по уровню билирубинемии, цитолитического синдрома, по уровню маркера повреждения гепатоцитов (L-FABP). Результаты обследований указывают на активацию синдрома цитолиза в раннем послеоперационном периоде, причиной которого является реперфузионный синдром, вызванный декомпрессией желчных протоков. Исходя из этого разработан лечебный алгоритм, который базируется на медикаментозной терапии с включением L-arginini hydrochloridum, и одно- и двухэтапных методах хирургического вмешательства.

ARGININ IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE – 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 cytolysis, level of marker of hepatocytes' damage (L-FABP). The results of investigations indicate on activation of syndrome of cytolysis in early post-operational 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 L-arginini hydrochloridum and methods of surgical interference of one and two stages is developed on this basis.

Ключові слова: обтураційна жовтяниця, печінкова недостатність, гепатоцит, аргінін.

Ключевые слова: механическая желтуха, печеночная недостаточность, гепатоцит, аргинин.

Key words: obstructive jaundice, liver incompetence, hepatocyte, arginin.

ВСТУП Синдром обтураційної жовтяниці на сьогодні залишається актуальною проблемою ургентної хірургії. Близько 20 % дорослого населення планети страждає від цієї недуги. Це зумовлено світовою тенденцією зростання захворюваності на жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ), що є основною причиною обтураційної жовтяниці (ОЖ) доброякісного генезу. Відповідно й непрохідність позапечінкових жовчних проток, як відзначають деякі автори, зростає [1, 2]. Тривалий холестаза викликає перш за все глибокі морфофункціональні зміни в печінці та є причиною глибоких розладів з боку інших органів та систем. Ці зміни прямо й опосередковано впливають на судинне русло печінки і зумовлюють виникнення комплексних порушень печінки, відомих як ішемічно-реперфузійний синдром [4, 5].

Ішемічне і реперфузійне пошкодження печінки складається із двох періодів: ішемії (до настання декомпресії жовчних проток) та реперфузії, що виникає після відновлення відтоку жовчі. Печінкова недостатність (ПН) при цьому синдромі зумовлена гострим пошкодженням клітин, що зумовлено, окрім механічного впливу, підвищенням утворення специфічних радикалів кисню, а в подальшому – розвитком запальної відповіді, що призводить до прогресивного пошкодження клітин печінки [5].

Запобігти реперфузійному пошкодженню печінки інвазивним шляхом важко, оскільки при тривалій жовтяниці відразу ж після розкриття гепатико-холодова виділяється незначна кількість жовчі та в перші години, а інколи і доби, виділення її зовсім мізерне. Крім того, процес утворення переважаючої частини вільних радикалів кисню має ендogenous походження, а активація припливу артеріальної крові після декомпресії є пусковим механізмом некерованого хірургічним шляхом процесу.

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) ОЖ. Усіх їх поділено на 4 групи за рівнем білірубину в сироватці крові. В першій групі пацієнтів він не перевищував 100 мкмоль/л, в другій – складав від 101–200 мкмоль/л, в третій – був у межах 201–300 мкмоль/л, в четвертій – понад 300 мкмоль/л. Для визначення ефективності лікувальної тактики 15 пацієнтам з ОЖ проводили традиційне, загальноприйняте лікування. Іншим 30 хворим (основна група) до програми традиційного лікування включено амінокислоту аргінін.

Причиною ОЖ був холедохолітаз на ґрунті жовчнокам'яної хвороби, постхолестектомічний синдром з холедохолітазом та стриктура холедоха. Усім хворим для встановлення динаміки холестатичних проявів проводили визначення рівня білірубінемії, тяжкість гепатоцитолізу оцінювали за рівнем аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та концентрації liver fatty acids binding proteins (L-FABP). L-FABP – це внутрішньоклітинні протеїни з молекулярною масою близько 15 000, пов'язані жирними кислотами печінки, яким властивий високий ступінь тканинної специфічності з винятковою локалізацією в гепатоцитах людини і є їх маркером пошкодження. Визначали рівень L-FABP з допомогою імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 з використанням набору реактивів фірми Nu Cult riotechnology (Голандія) та інших показників перед операцією і через 3 год, на 1-шу, 2, 3, 4, 5 доби після ліквідації холестаза.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ За допомогою маркера пошкодження печінки L-FABP визначено цитолітичну активність гепатоцитів у хворих на ОЖ до і після операційного втручання. Встановлено залежність між вираженістю реперфузійного пошкодження у хворих із різним рівнем біліру-

бінемії та тривалістю ОЖ. Проаналізувавши динаміку цитолізу гепатоцитів в до- і ранній післяопераційний періоди, встановлено, що провідну роль у пошкодженні тканини печінки у хворих на ОЖ непухлинного генезу після декомпресії жовчних проток відіграє ішемічно-реперфузійний синдром. Прояви його нарастають протягом першої доби післяопераційного періоду, а 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.

Для корекції печінкової недостатності застосовували L-arginini hydrochloridum (тівортін). Препарат вводиться внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель на хвилину за перші 10–15 хв, потім швидкість введення збільшували до 30 крапель на хвилину. 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (20 ммоль аргініну та 20 ммоль хлоридів). Препарат вводили в доопераційний період по 100 мл на добу. В першу післяопераційну добу дозу препарату визначали за ризиком виникнення печінкової недостатності, а в подальші дні вводили у доопераційному об'ємі.

За нашими даними, ПН у хворих на гостру ОЖ з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л, різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем більше ніж в 2,1 раза відповідає стадії компенсації. Ризик виникнення гепатаргії у них мінімальний. Їм показано виконання одномоментного операційного 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 операційного втручання та корекція реперфузійного пошкодження L-arginini в дозі 4,2 г на добу. 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 в постдекомпресійний період у них був високий, тому в цієї категорії пацієнтів, поряд з одномоментним операційним втручанням, необхідно обов'язково проводити корекцію ішемічно-реперфузійного пошкодження тівортіном об'ємом до 150 мл на добу.

ПН у пацієнтів із тривалою ОЖ з 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 в постдекомпресійний період був високий. Виконання одномоментного операційного втручання у них потребує обов'язкової корекції реперфузійного пошкодження печінки. Цій категорії хворих ми вводили запропонований препарат в об'ємі до 150 мл на добу. Хворих із рівнем білірубину в сироватці крові понад 300 мкмоль/л і різницею між доопераційним показником L-FABP печінки та контрольним його рівнем до 10 разів розглядали в доопераційний період як пацієнтів із субкомпенсованою стадією ПН. Ризик виникнення гепатаргії у них в післяопераційний період був високим. Вони

підлягають проведенню одномоментних операційних втручань, спрямованих на відновлення пасажу жовчі із застосуванням запропонованої терапії корегуючим середником в об'ємі 200 мл у першу післяопераційну добу. В пацієнтів із таким самим рівнем білірубінемії, у яких рівень L-FABP печінки в доопераційний період був більшим у 10 разів від показника норми, ПН в доопераційний період оцінювали як субкомпенсовану. Ризик її прогресування після декомпресії ЖП був дуже високий, тому таким хворим, окрім медикаментозної корекції реперфузійного пошкодження в попередній дозі, проводили двоетапне хірургічне втручання.

У хворих на хронічну ОЖ з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л та різницею маркера пошкодження печінки, порівняно з показником норми до 5,7 раза, ПН в доопераційний період оцінювали як субкомпенсовану. Ризик прогресування деструктивних процесів у печінці в них був високий, що зумовлювало обов'язкову корекцію ішемічно-реперфузійного синдрому з включенням запропонованого препарату в об'ємі 200,0 на першу післяопераційну добу, при виконанні одномоментних операційних втручань. У хворих з 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 порушень в печінці тівортіном (200,0 на першу постдекомпресійну добу) й одномоментні операційні втручання. У хворих із таким же рівнем білірубінемії і більшим, при перевищенні нормального рівня показника L-FABP в доопераційний період у 10 і більше разів, ризик наростання гепатаргії був дуже високий. Це вимагало, окрім запропонованої медикаментозної корекції в попередньому об'ємі, виконання двоетапного операційного втручання.

ВИСНОВКИ 1. Для корекції ішемічно-реперфузійного синдрому усім пацієнтам з обтураційною жовтяницею (окрім гострої з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л) в доопераційному і ранньому післяопераційному періодах рекомендовано застосовувати в комплексній терапії L-arginini hydrochloridum 100 мл розчину (4,2 г аргініну гідрохлориду) на добу.

2. При визначенні алгоритму вибору лікувальної тактики у хворих на обтураційну жовтяницю слід враховувати тривалість жовтяничного періоду, прогноз ризику печінкової недостатності за показником L-FABP. Отже, на першу післяопераційну добу в пацієнтів із гострою ОЖ з середнім та високим ризиком ПН доза аргініну становить 4,2–6,3 г (100–150 мл) на добу відповідно. У хворих на підгостру ОЖ з високим ризиком ПН показане введення препарату в дозі 6,3 г в першу післяопераційну добу, а при рівні білірубінемії понад 300 мкмоль/л доза препарату в цей же період збільшується до 8,4 г (200,0). Пацієнтам з хронічною ОЖ в загальній схемі на першу післяопераційну добу доза аргініну становить 8,4 г.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Миниинвазивная хирургия обтурационной желтухи / М. Е. Ничитайло, П. В. Огородник, В. В. Беляев [и др.] // Клінічна хірургія. – 2006. – № 4–5. – С. 47.

2. Шевчук М. Г. Постдекомпресійні дисфункції печінки у хворих на обтураційні жовтяниці : монографія / М. Г. Шевчук, О. Л. Ткачук, І. М. Шевчук. – Івано-Франківськ : Видавництво Івано-Франківського державного медичного університету, 2006. – 212 с.
3. Ковальчук Л. Я. Клінічна оцінка ролі деяких лабораторних методів в діагностиці обтураційної жовтяниці / Л. Я. Ковальчук, В. І. Максимлюк, І. І. Смачило // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 43–44.
4. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения 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. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина, А. Ю. Филиппова // Журн. АМН України, 2004. – Т. 10, № 1. – С. 340–352.

Отримано 15.03.13