

## ОСТРОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

Власов А.П.<sup>1</sup>, Шейранов Н.С.<sup>1</sup>, Власова Т.И.<sup>1</sup>, Курочка Ю.Г.<sup>1</sup>, Муратова Т.А.<sup>1</sup>,  
Кумар Нирадж<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru

Целью работы явилось изучение патогенетических особенностей острого повреждения печени на основании исследования ряда ее функциональных показателей у больных с разными формами острого деструктивного холецистита. Проведено клиническое обследование 95 больных острым холециститом, у которых при поступлении, в процессе лечения и при выписке из стационара изучен ряд клинико-лабораторных и биохимических показателей крови для оценки синдрома эндогенной интоксикации, интенсивности процесса перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности. В работе показано, что при остром холецистите до операции, и особенно в первые сутки раннего послеоперационного периода, отмечаются нарушения функционального статуса печени, выраженность которых сопряжена с воспалительным процессом в органе поражения. Показано, что при начальной (катаральной) форме острого холецистита существенные изменения со стороны печени отмечаются только в первые сутки после операции, в дальнейшие сроки – они незначительные. При деструктивной форме они отличаются и выраженностью, и продолжительностью. Проведенные исследования позволили сделать вывод, что в патогенезе дисфункциональных явлений печени при остром холецистите важную роль играет процесс липопероксидации и активизация фосфолипаз. Высокая активность процессов липопероксидации и фосфолипаз при деструктивных формах острого холецистита определяет их значимость в триггерных механизмах развития дизрегуляторной патологии. Вторым существенным фактом, влияющим на функциональный статус печени, выступает операционная травма (хирургическая агрессия). Таким образом, даже в условиях малотравматичных вмешательств при остром деструктивном холецистите возникают патологические реакции, способные изменять ее функциональные характеристики.

Ключевые слова: холецистит, печень, перекисное окисление липидов, эндогенная интоксикация.

## SEVERE LIVER DAMAGE IN ACUTE DESTRUCTIVE CHOLECYSTITIS

Vlasov A.P.<sup>1</sup>, Sheyranov N.S.<sup>1</sup>, Vlasova T.I.<sup>1</sup>, Kurochka Yu.G.<sup>1</sup>, Muratova T.A.<sup>1</sup>,  
Kumar Niraj<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mordvinian State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

The aim of the work was to study the pathogenetic features of acute liver damage based on the study of a number of its functional indices in patients with different forms of acute destructive cholecystitis. A clinical examination of 95 patients with acute cholecystitis was carried out. A number of clinico-laboratory and biochemical blood indices were studied for admission, treatment and discharge from the hospital to assess the syndrome of endogenous intoxication, the intensity of lipid peroxidation and phospholipase activity. In the work it is shown that in acute cholecystitis before the operation, and especially in the first day of the early postoperative period, there are violations of the functional status of the liver, the severity of which is associated with the inflammatory process in the lesion. It is shown that with the initial (catarrhal) form of acute cholecystitis, significant changes from the liver are noted only in the first day after the operation, in the further terms - they are insignificant. In the destructive form, they differ in both severity and duration. The carried out researches have allowed to draw a conclusion that in the pathogenesis of dysfunctional phenomena of the liver in acute cholecystitis an important role is played by the process of lipoperoxidation and activation of phospholipases. The high activity of lipoperoxidation and phospholipase processes in the destructive forms of acute cholecystitis determines their significance in the trigger mechanisms of the development of dysregulatory pathology. The second important fact affecting the functional status of the liver is surgical trauma (surgical aggression). Thus, even in conditions of low traumatic interventions in acute destructive cholecystitis, pathological reactions occur that can change its functional characteristics.

Keywords: cholecystitis, liver, lipid peroxidation, endogenous intoxication.

Проблему лечения острого холецистита на протяжении последних десятилетий следует считать во многом решенной. В последние годы повсеместно отмечены заметные

успехи, что в первую очередь выражается в снижении летальности при хирургическом лечении данного заболевания [1-3].

В настоящее время вряд ли у кого возникает сомнение относительно целесообразности выполнения холецистэктомии при остром деструктивном воспалении желчного пузыря, особенно на фоне желчнокаменной болезни. Решенным следует считать вопрос о целесообразности использования для холецистэктомии мини-инвазивных вмешательств [4; 5]. В этом аспекте ведутся лишь разработки по модификации способов. Одним из них является мини-лапароскопическая хирургия, определяющая уменьшение диаметра рабочих инструментов, другим – хирургия единого лапароскопического доступа. Обе технологии позволяют уменьшить травматизацию тканей брюшной стенки. На сегодняшний день «модным» направлением такого рода лечения является гибридная мини-лапароскопически-ассистированная хирургия, в которой ассоциированы мини-лапароскопия и хирургия через естественные отверстия [6-9].

Следует признать, что в настоящее время резко ограничены противопоказания к лапароскопической холецистэктомии. Даже при самых тяжелых патологических изменениях в желчном пузыре и прилежащих к нему органах в большинстве случаев ее удается произвести.

Однако до сих пор остаются нерешенными вопросы, связанные с поражением органов, которые топографо-анатомически или функционально связаны с желчным пузырем. Безусловно, в первую очередь речь идет о печени. Известно, что при остром холецистите возникает ее поражение, но характер, продолжительность и степень его выраженности изучены явно недостаточно [10; 11].

Целью работы явилось изучение патогенетических особенностей острого повреждения печени на основании исследования ряда ее функциональных показателей у больных с разными формами острого деструктивного холецистита.

**Материалы и методы исследования.** Исследования клинико-лабораторного характера проведены у 95 больных острым холециститом. Всем пациентам осуществлялась лапароскопическая холецистэктомия, после которой выделены 2 группы. В первой группе, принятой за группу сравнения, у 45 больных интраоперационно (затем морфологически) диагностирован острый катаральный холецистит, во второй у 50 пациентов – острый деструктивный: флегмонозный (n=28) или гангренозный (n=22) холецистит.

В анализируемых группах пациенты были распределены по гендерным признакам, давности и причинам возникновения заболевания, общему состоянию и наличию сопутствующей патологии. В обеих группах преобладали пациенты в возрасте 41-60 лет.

Средний возраст больных основной группы – 54,19±7,85 года, группы сравнения – 57,26±8,79 года.

При гендерной характеристике выявлено, что в обеих группах преобладают женщины (93 и 96% соответственно). При оценке общего состояния пациентов на момент госпитализации установлено, что чаще встречалось состояние средней степени тяжести, реже – тяжелое.

Сразу же при поступлении всем больным проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), по данным которых у больных обеих групп была выявлена сопутствующая патология со стороны желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто диагностировали хронический гастрит (68–80%), панкреатит (17,7–22%), уплотнение печени (57,8–56%). Кроме этого, по данным УЗИ и ФГДС, в меньшем проценте случаев выявлены гепатомегалия, гипертензия желчевыводящих путей, холангит, дуодено-гастральный рефлюкс.

У пациентов при поступлении, в процессе лечения и при выписке из стационара изучен ряд клинико-лабораторных и биохимических показателей крови для оценки синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ), интенсивности процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) и фосфолипазной активности.

Уровень эндотоксемии оценивали по содержанию молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови спектрофотометрически на спектрофотометре СФ-46 (длина волны 250 и 280 нм) [12].

Показатели диеновых (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК) определяли спектрофотометрически по наличию максимумов поглощения при  $\lambda=232$  и  $\lambda=275$  нм, уровень малонового диальдегида (МДА) – по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивалась способностью фермента тормозить аэробное восстановление нитросинего тетразолия до формазана [13]. Регистрацию каталитической деятельности фосфолипазы А<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>) проводили титриметрическим методом по мере образования свободных жирных кислот [14].

С целью определения физико-химических свойств альбумина оценивали эффективную (ЭКА) и общую (ОКА) концентрацию альбумина в сыворотке крови. Для оценки резерва связывания альбумина (РСА) использовали формулу  $РСА = ЭКА/ОКА$ . Для расчета индекса токсичности плазмы (ИТ) применяли формулу:  $ИТ = ОКА/ЭКА - 1$  [15].

Лабораторные данные, принятые за норму, были определены у 18 здоровых лиц обоего пола в возрасте от 24 до 60 лет.

В работе при обработке полученных данных использованы методы вариационной статистики на основе специализированных компьютерных программ Statistica 5.5 for

Windows, Excel for Windows XP Professional. Данные проверялись на нормальность распределения и представлялись в виде  $M \pm m$ , где  $M$  - среднее арифметическое,  $m$  - средняя ошибка среднего арифметического анализируемых показателей. Достоверность различий определяли параметрическим критерием  $t$  Стьюдента. За достоверные отличия принимались значения при достоверности нулевой гипотезы менее 0,05.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При оценке общеклинических показателей крови пациентов с острым холециститом выявлено, что на момент поступления и при выписке не отмечаются статистически значимые изменения большинства показателей от физиологически установленных норм. Исключением стали уровень лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов, которые превышали нормальные показатели в контрольные сроки.

Исследование выраженности ЭИ у больных острым холециститом разной степени тяжести в до- и послеоперационном периоде показало следующие изменения, представленные в таблице, которые имели сходную направленность при изучении показателей эндогенной интоксикации авторами [16; 17].

Установлено, что при катаральной и деструктивной формах острого холецистита на момент поступления регистрировали лабораторные признаки синдрома ЭИ. Так, в плазме крови отмечалось достоверное увеличение среднемoleкулярных пептидов на 20,84-36,64 и 47,93-63,06% ( $p < 0,05$ ) для первой и второй групп соответственно. Регистрировали повышение ИТ по альбумину на 291,67 и 395,00% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Учитывая важнейшую роль печени как органа детоксикации и анатомическую близость желчного пузыря к органу, данные изменения, обусловленные наличием очага воспалительной альтерации, можно также считать опосредованными маркерами дисфункциональных явлений в печени.

После выполнения лапароскопической холецистэктомии регистрировали различную динамику исследованных токсических продуктов при катаральной и деструктивной формах острого холецистита.

При легкой степени тяжести заболевания в первые сутки послеоперационного периода отмечали некоторое увеличение маркеров эндотоксикоза в плазме крови, что, вероятно, связано с влиянием «хирургической агрессии». В последующем отмечалась положительная динамика исследованных показателей, и на конечном этапе наблюдения большая часть из них достигала нормальных значений.

Динамика показателей эндогенной интоксикации у больных острым холециститом  
разной степени тяжести (M±m) [составлено по 15; 16]

Показатель	Группа	МСМ ( $\lambda=254$ нм) усл. ед.	МСМ ( $\lambda=280$ нм) усл. ед.	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	РСА, усл. ед.	ИТ, усл. ед.
Норма		261,92± 18,33	333,75± 34,38	54,30± 5,21	48,43± 5,08	0,89±0,09	0,12±0,01
При поступлении	I	<b>357,89± 39,01</b>	<b>403,31± 28,63</b>	49,73± 5,07	<b>33,93± 2,82</b>	<b>0,68± 0,06</b>	<b>0,47± 0,05</b>
	II	<b>427,08± 35,45</b>	<b>493,72± 47,40</b>	<b>42,84± 4,63</b>	<b>28,40± 2,07</b>	<b>0,66± 0,05</b>	<b>0,51± 0,04</b>
1-е сутки	I	<b>371,99± 34,97</b>	<b>422,90± 35,52</b>	<b>42,77± 3,51</b>	<b>26,99± 2,11</b>	<b>0,67± 0,05</b>	<b>0,49± 0,06</b>
	II	<b>439,71± 34,30</b>	<b>505,38± 39,42</b>	<b>36,15± 3,11</b>	<b>22,85± 2,15</b>	<b>0,63± 0,05</b>	<b>0,58± 0,05</b>
3-и сутки	I	<b>325,03± 40,50</b>	396,86± 37,09	44,21± 4,09	<b>33,20± 1,69</b>	0,75± 0,05	<b>0,33± 0,05</b>
	II	<b>449,78± 48,58</b>	<b>533,50± 38,41</b>	<b>32,84± 2,82</b>	<b>20,08± 1,57</b>	<b>0,61± 0,04</b>	<b>0,64± 0,07</b>
5-е сутки	I	300,67± 27,66	366,96± 33,76	48,81± 4,18	<b>37,11± 2,59</b>	0,76± 0,07	<b>0,32± 0,04</b>
	II	<b>364,19± 36,78</b>	<b>455,34± 45,53</b>	<b>36,50± 2,55</b>	<b>25,39± 1,93</b>	<b>0,70± 0,08</b>	<b>0,44± 0,03</b>
7-е сутки	I	271,39± 23,07	342,14± 32,50	50,53± 4,85	41,14± 3,85	0,81± 0,06	<b>0,23± 0,02</b>
	II	<b>334,95± 25,79</b>	<b>406,23± 32,50</b>	<b>40,72± 4,03</b>	<b>30,64± 2,33</b>	0,75± 0,06	<b>0,33± 0,04</b>

Примечание: жирный шрифт - достоверность отличия от установленной нормы при  $p < 0,05$ .

При деструктивном холецистите было выявлено более длительное и тяжелое течение интоксикационного синдрома. Так, в первые и третьи сутки после операции показатели МСМ продолжали возрастать и превышали норму на 51,42-67,88 и 59,85-71,72% ( $p < 0,05$ ) соответственно. На пятые сутки терапии содержание данных гидрофобных продуктов в плазме крови снижалось, но оставалось выше нормы на 36,43-39,05 и 21,72-27,88% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Регистрировали снижение ОКА в плазме крови относительно нормы на 33,43% ( $p < 0,05$ ) на первые сутки наблюдения, на 39,52% ( $p < 0,05$ ) – на вторые сутки, на 32,78% ( $p < 0,05$ ) – на третьи сутки, на 25,01% ( $p < 0,05$ ) – на пятые. Аналогичная динамика была выявлена и относительно ЭКА и РСА. ИТ плазмы крови по альбумину был выше нормы на всех этапах послеоперационного наблюдения на 383,33, 433,33, 266,67 и 175,00% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Изучение состояния универсальных механизмов клеточного повреждения в плазме крови при различных степенях тяжести острого холецистита показало следующие результаты. Было выявлено, что на момент поступления пациентов в клинику показатели ПОЛ, фосфолипазной активности и состояние антиоксидантной системы организма были

достоверно изменены в сторону активизации универсальных механизмов мембранного повреждения. При деструктивной форме острого холецистита данные изменения были существенно более выражены относительно катаральной формы заболевания.

В послеоперационном периоде у пациентов первой группы было выявлено увеличение продуктов липопероксидации и активности ФЛА<sub>2</sub> на первые сутки после операции. В дальнейшем данные показатели начинали снижаться, показывая положительную динамику (рис. 1-4). Активность СОД в 1-5-е сутки послеоперационного периода была ниже нормы на 10,3-14,5% ( $p < 0,05$ ), к 7-м суткам достоверно от нормы не отличалась.

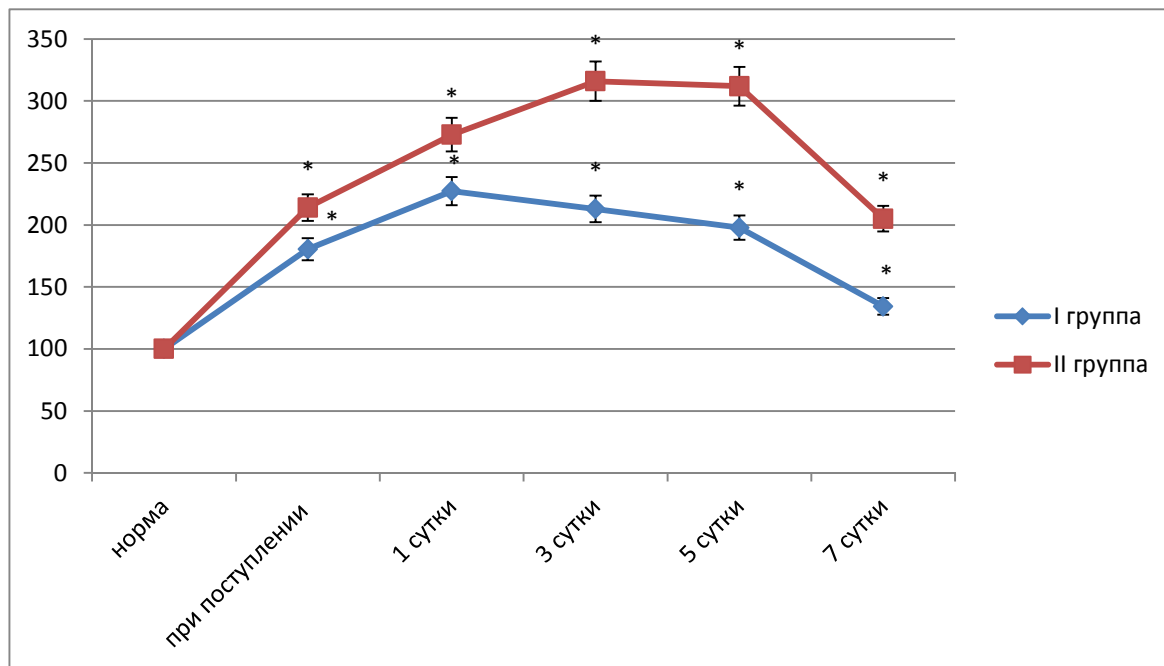


Рис. 1. Динамика показателя диеновых конъюгатов в плазме крови больных острым холециститом разной степени тяжести. Здесь и далее в рисунках: I – пациенты с катаральным холециститом, II – пациенты с деструктивным холециститом;  
\* - достоверность отличия от установленной нормы при  $p < 0,05$

Во второй группе исследования у пациентов с деструктивным холециститом отмечали увеличение первичных и вторичных продуктов ПОЛ в течение трех суток послеоперационного периода. Так, содержание МДА было выше нормы на первые сутки терапии на 176,3% ( $p < 0,05$ ), на третьи - на 185,4% ( $p < 0,05$ ), на пятые – на 162,5% ( $p < 0,05$ ) и на седьмые сутки – на 81,3% ( $p < 0,05$ ) (рис. 3). Активность фосфолипазы А<sub>2</sub> показала аналогичную динамику (рис. 4). Было зарегистрировано снижение активности СОД в динамике всего периода наблюдения на 18,4-28,1% ( $p < 0,05$ ).

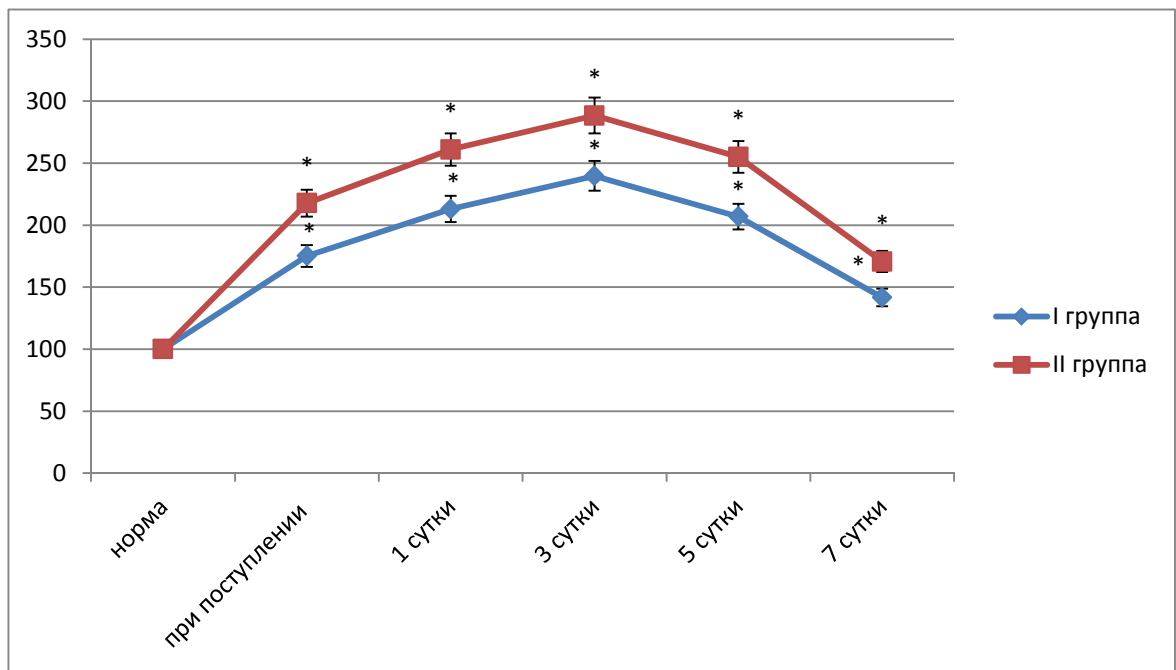


Рис. 2. Динамика показателя триеновых конъюгатов в плазме крови больных острым холециститом разной степени тяжести

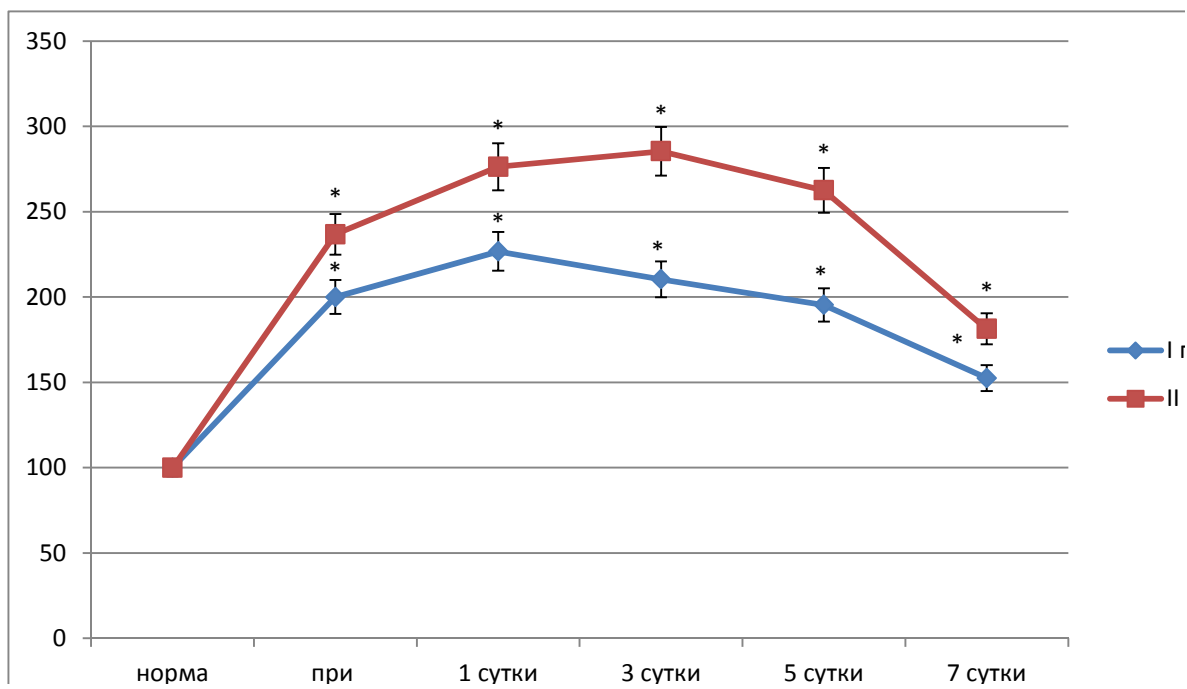


Рис. 3. Динамика показателя малонового диальдегида в плазме крови больных острым холециститом разной степени тяжести

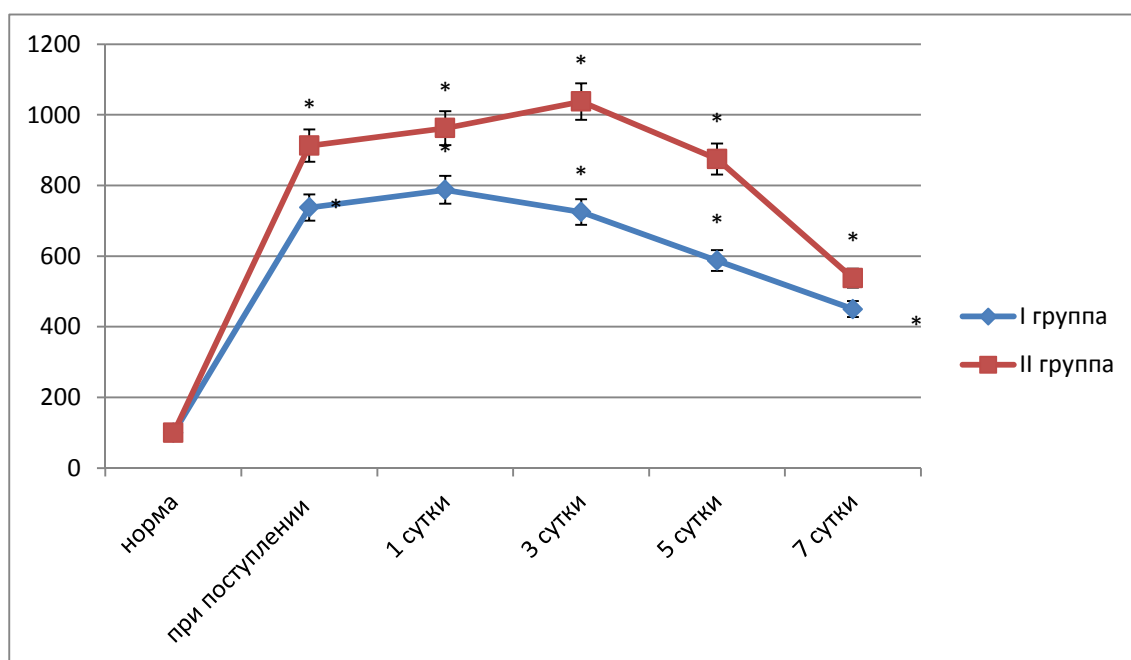


Рис. 4. Активность фосфолипазы  $A_2$  у больных острым холециститом разной степени тяжести

**Заключение.** Таким образом, анализ клинико-лабораторных результатов исследований показывает, что при остром холецистите до операции, и особенно в первые сутки раннего послеоперационного периода, отмечаются нарушения функционального статуса печени. Показано, что их выраженность сопряжена с воспалительным процессом в органе поражения. При начальной (катаральной) форме острого холецистита существенные изменения со стороны печени отмечаются только в первые сутки после операции, в дальнейшие сроки – они незначительные. При деструктивной же форме они отличаются и выраженностью, и продолжительностью. В патогенезе дисфункциональных явлений печени при остром холецистите важную роль играет процесс липопероксидации и активизация фосфолипаз, активность которых при деструктивных формах достоверно выше, что определяет их значимость в триггерных механизмах развития дизрегуляторной патологии. Отметим еще один факт значимости операционной травмы (хирургической агрессии) для функционального статуса печени. Даже в условиях малотравматичных вмешательств возникают патологические реакции, способные влиять на ее функциональные характеристики.

#### Список литературы

1. Багненко С.Ф. Острый калькулезный холецистит (протоколы диагностики и лечения) / С.Ф. Багненко, А.Е. Борисов, В.Г. Вербицкий и др. // Вестник хирургии. – 2007. – № 3. – С. 75–77.



2. Кукош М.В. Острый холецистит / М.В. Кукош, А.П. Власов. – М.: Наука, 2009. – 308 с.
3. Луцевич О.Э. Острый деструктивный холецистит у больных старческого возраста / О.Э. Луцевич, Э.В. Луцевич, А.С. Урбанович // Хирург. – 2013. – № 5. – С. 19-26.
4. Кулиш В.А. Применение миниинвазивных технологий в лечении больных с осложненным острым холециститом / В.А. Кулиш, А.Я. Коровин, Е.Н. Балаклеец // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - Воронеж, 2012. – Т. 5, № 2. - С. 277-281.
5. Пучков К.В. Опыт выполнения симультанных операций в хирургии, урологии и гинекологии. Миниинвазивные симультанные операции / К.В. Пучков, Ю.Е. Андреева, А.В. Добычева // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 16-17.
6. Erbella J. Jr. Single-incision laparoscopic cholecystectomy: the first 100 outpatients / J. Jr. Erbella, G.M. Bunch Surg // Endosc. – 2010. - № 24. – P. 1958-1961.
7. Hong T.H. Transumbilical single-port laparoscopic cholecystectomy: scarless cholecystectomy / T.H. Hong, Y.K. You, K.H. Lee // Surg. Endosc. – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 1393–1397.
8. Philipp S.R. Single-incision laparoscopic cholecystectomy using conventional instruments: Early experience in comparison with the gold standard / S.R. Philipp, B.W. Miedema, K. Thaler // J Am Coll Surg. – 2009. - № 209. – P. 632–639.
9. Wu X.D. Meta-analysis comparing early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis / X.D. Wu, X. Tian // Liu. Br. J. Surg. – 2015. – Aug. – P. 12.
10. Заривчацкий М.Ф. Метаболические нарушения у больных острым холецистопанкреатитом / М.Ф. Заривчацкий, А.П. Власов, Р.М. Куданкин и др. // Пермский медицинский журнал. - 2014. - № 2. - Т. XXXI. - С. 59-67.
11. Власов А.П. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии / А.П. Власов, В.А. Трофимов, В.Г. Крылов. – М.: Наука, 2009. – 224 с.
12. Пикуза О.И. Диагностика интоксикации плода при гестозах по уровню молекул средней массы / О.И. Пикуза, Л.З. Шакирова // Казанский мед. журн. - 1994. - Т. 75, № 6. - С. 445-449.
13. Гуревич В.С. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы / В.С. Гуревич, К.Н. Конторщикова, Л.В. Шаталина // Лабораторное дело. – 1990. - № 4. - С. 44-47.
14. Трофимов В.А. Биохимические методы исследования липидов в клинике / В.А. Трофимов, Р.З. Аширов, А.П. Власов. - Саранск: Крас. Октябрь, 2001. – 78 с.

15. Грызунов Ю.А. Флуоресцентный способ определения массовой концентрации альбумина сыворотки крови человека / Ю.А. Грызунов, Г.Е. Добрецов // Клинико-лабораторная диагностика. – 1994. - № 5. – С. 27-31.
16. Волгушев А.Д. Некоторые общие закономерности липидных дестабилизаций и эндотоксикоза при остром холецистите: дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2005. – 135 с.
17. Лещанкина Н.Ю. Фосфолипидная дестабилизация цитомембран в прогрессировании кардиальных расстройств при эндотоксикозе: дис. ... докт. мед. наук. – М., 2010. – 335 с.