

Исследование желчи для диагностики печеночной и почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после оперативных вмешательств на желчевыводящих путях Д.Ю.СОСНИН, Н.А.ЗУБАРЕВА

Bile investigation for diagnosis liver and kidney failure in early postoperative period after surgical intervention on the biliary tract

D.Yu.SOSNIN, N.A.ZUBAREVA

Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А.Вагнера

Обследовано 98 пациентов с хирургическими заболеваниями желчевыводящих путей и поджелудочной железы. В раннем послеоперационном периоде в желчи, отекающей по наружным дренажам, исследовали концентрацию холестерина и мочевины. В сыворотке крови определяли содержание мочевины, общего белка, альбуминов, холестерина и протромбиновый индекс. В послеоперационном периоде выявлена закономерная динамика состава желчи, отражающая развитие функциональной недостаточности печени и почек. При исследовании мочевины установлена тесная корреляционная связь между ее содержанием в сыворотке крови и желчи, что послужило основанием для разработки способа использования этой жидкости для мониторинга азотвыделительной функции почек. При исследовании холестерина желчи выявлен рост его концентрации при благоприятном течении послеоперационного периода. При развитии печеночной недостаточности такая динамика отсутствовала, а уровень холестерина был ниже 16 мг/дл. Обнаруженные различия в динамике уровня холестерина послужили основой для разработки способа диагностики печеночной недостаточности у больных в раннем послеоперационном периоде. При сравнении операционных характеристик предложенного способа установлена его большая диагностическая специфичность в сравнении с традиционными сывороточными маркерами гепатодепрессии.

Ключевые слова: печеночная и почечная недостаточность, послеоперационный период

We examined 98 patients with surgical diseases of bile ducts and pancreas. In the early postoperative period in the bile, swollen to drain out, studied the concentration of cholesterol and urea. In blood serum defined urea, total protein, albumin, and cholesterol and prothrombin index. In postoperative period uncurtained the regularities of the dynamics of bile composition, which reflects the development of functional insufficiency of the liver and kidneys. By research of urea, determined a close correlation between its content in blood serum and bile, which served as the basis for developing way of using this fluid for monitoring of nitrogen excretory renal function. By research of bile cholesterol revealed the growth of its concentration if it is a favorable postoperative period. With the development of liver failure this dynamic was absent, and the cholesterol level was below 16 mg / dl. The observed differences in the dynamics of cholesterol level served as the basis for developing a method for diagnosis of liver failure in patients in the early postoperative period. By comparing the operative characteristics of the proposed method is set its greater diagnostic specificity in comparison with traditional serum markers of hepatodepression.

Key words: liver and kidney failure, postoperative period

Высокий уровень летальности после операций на желчных путях, проведенных на фоне билиарной гипертензии, обусловлен развитием печеночной и почечной недостаточности за счет несоответствия компенсаторных возможностей печени и почек тяжести операционной травмы [6, 11]. Улучшение результатов лечения данной категории пациентов достигается выполнением наружной декомпрессии желчных путей на первом этапе, что улучшает функциональное состояние печени и снижает риск развития гепаторенального синдрома в послеоперационном периоде [10; 13]. Однако если лабораторный мониторинг азотвыделительной функции почек не представляет значительных трудностей, то объективная оценка функционального состояния печени в ранние сроки после выполнения операций на желчевыводящих путях, своевременное

выявление и мониторинг печеночной недостаточности остаются нерешенной проблемой [8]. Существующие в настоящее время лабораторные тесты диагностики этого осложнения выполняются в сыворотке крови, на состав которой большое влияние оказывает инфузионная терапия. Исследуемые показатели имеют большой период полураспада, поэтому их снижение наблюдается лишь при длительно существующем нарушении синтетической функции печени. Новые лабораторные тесты, например проконвертин, характеризующиеся быстрой динамикой, на сегодняшний день малодоступны для практической деятельности из-за своей высокой стоимости [12].

Перспективным, но недостаточно исследованным объектом для выявления нарушения синтетической функции печени в раннем послеоперационном

периоде является желчь, состав которой зависит от состояния гепатоцитов и эпителия желчевыводящих путей [9].

Целью исследования явилось изучение состава желчи в раннем послеоперационном периоде и разработка новых методов диагностики печеночной и почечной недостаточности.

Материалы и методы

Обследованы 98 пациентов, в том числе 11 - с острым бескаменным холециститом; 9 - с острым калькулезным холециститом; 44 - с холедохолитиазом; 21 - с рубцовым стенозом большого дуоденального сосочка (БДС); 9 - с опухолями поджелудочной железы и БДС; 4 - с острым панкреатитом. Механическая желтуха зарегистрирована у 75 (76,5%) больных. Средний возраст обследованных составил $67,2 \pm 17,9$ лет. Содержание в сыворотке крови мочевины, креатинина, общего белка, альбуминов, холестерина и уровень протромбинового индекса (ПТИ) на момент госпитализации у всех больных были в пределах нормальных величин.

В зависимости от течения послеоперационного периода больные были разделены на две группы. Основную группу составили 45 (45,9%) пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде были выявлены клинико-лабораторные признаки печеночно-почечной недостаточности. В группу сравнения вошли 53 (54,1%) пациента, у которых указанных осложнений не зарегистрировали.

Больных обследовали на 1-2, 3-4, 7-9 и 10-14-е сутки после операции. В образцах желчи определяли концентрацию холестерина реакцией Либермана-Бурхарда [1], в модифицированном нами варианте, заключающемся в замене хлороформа на серный эфир (эфир для наркоза) с целью ускорения процедуры экстракции (рационализаторское предложение № 1807 от 19.10.1995 г.). Суммарное содержание три- и диоксихолановых желчных кислот определяли с помощью реакции Петтенкофера [7], а концентрацию мочевины - цветной реакцией с диацетилмонооксимом. С целью исключения интерференции желчных пигментов исследование концентрации мочевины в желчи проводили по модифицированной нами методике. Суть модификации заключалась в удалении желчных пигментов путем их сорбции на альбумине с последующим осаждением трихлоруксусной кислотой.

Концентрацию мочевины и традиционные маркеры гепатодепрессии: содержание общего белка, альбумина и холестерина, ПТИ определяли в сыворотке крови с помощью общепринятых унифицированных методов исследования [5] на полуавтоматическом фотометре Clima M - 15.

Для диагностики печеночной недостаточности были выбраны следующие точки разделения исследуемых показателей: концентрация холестерина в желчи ≤ 16 мг/дл; концентрация общего белка в сыворотке

крови < 65 г/л, альбумина < 35 г/л, холестерина $< 5,12$ ммоль/л, ПТИ $< 80\%$. Для всех тестов были рассчитаны диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС) и диагностическая эффективность (ДЭ) [4].

При описании групповых характеристик в работе использовали $X \pm \sigma$ где X - средняя арифметическая, σ - среднеквадратичное отклонение (дисперсия). Достоверность различий распределений оценивали по критерию t Стьюдента. Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ, встроенного в программную среду Microsoft Excel 2000 и специализированной программы STATISTICA 6,0 (StatSoft).

Результаты и их обсуждение

В послеоперационном периоде выявлена закономерная динамика состава желчи, отражающая развитие функциональной недостаточности почек и печени.

При исследовании мочевины установлена тесная корреляционная связь ($r=0,92$) между ее содержанием в сыворотке крови и желчи, которая не зависела от характера патологии и сохранялась на протяжении всего послеоперационного периода. При развитии почечной недостаточности концентрация мочевины в желчи увеличивалась одновременно с сывороткой крови (табл. 1). Однотипность изменений и высокая корреляционная взаимосвязь уровня мочевины в этих биологических жидкостях позволили предложить «Способ диагностики уремии у лиц с наружным дренированием желчных путей» (Патент RU 2109284 C1) [3] При наличии функционирующего наружного дренажа желчевыводящих путей данный способ позволяет осуществлять мониторинг азотвыделительной функции почек.

При исследовании липидных компонентов желчи установлено, что на 1-2-е сутки после операции уровень холестерина у пациентов был низким и составил $7,1 \pm 3,3$ мг/дл и $8,3 \pm 2,1$ мг/дл, соответственно, в основной и группе сравнения. Эта концентрация была достоверно ниже содержания холестерина в желчи, полученной при дуоденальном зондировании $163,0 \pm 9,1$ мг/дл [1]. Начиная с 3-х суток послеоперационного периода наблюдалась различная динамика концентрации холестерина между обследуемыми группами пациентов (рис. 1). У пациентов группы сравнения его содержание увеличивалось до $18,4 \pm 4,7$ мг/дл ($p < 0,05$). В тоже время, у больных с печеночной недостаточностью достоверного прироста концентрации холестерина на 3-4-е сутки после операции, по сравнению с исходным уровнем, не отмечено ($p > 0,05$). В последующие сроки наблюдения в группе сравнения происходило дальнейшее увеличение содержания холестерина в желчи. В основной группе при прогрессировании печеночной недостаточности, приводящей к гибели больных, концентрация холестерина желчи остава-

Таблица 1

Концентрация мочевины (ммоль/л) в сыворотке крови и желчи ($M \pm \sigma$) в послеоперационном периоде

Течение послеоперационного периода	Сроки исследования после операции (сутки)			
	1-2	3-4	6-7	10-14
Без почечной недостаточности	$6,73 \pm 1,84$	$5,73 \pm 2,14$	$6,07 \pm 1,98$	$6,56 \pm 2,29$
	$6,89 \pm 2,02$	$5,63 \pm 2,30$	$5,89 \pm 2,03$	$6,72 \pm 2,11$
	$p > 0,1$	$p > 0,1$	$p > 0,1$	$p > 0,1$
Почечная недостаточность	$8,03 \pm 2,94$	$16,43 \pm 8,08$	$19,81 \pm 10,13$	$29,18 \pm 14,04$
	$8,14 \pm 3,11$	$15,99 \pm 7,72$	$20,04 \pm 11,48$	$29,89 \pm 14,87$
	$p > 0,1$	$p > 0,1$	$p > 0,1$	$p > 0,1$

Примечание: в числителе – концентрация в сыворотке крови; в знаменателе – концентрация в желчи, p – различие между сывороткой крови и желчью.

лась низкой. Увеличение его уровня у ряда пациентов данной группы свидетельствовало об эффективности консервативного лечения и восстановлении синтетической функции печени.

Подобная динамика обнаружена и при исследовании желчных кислот. На 1-2-е сутки после операции их концентрация в желчи у больных группы сравнения составила $89,1 \pm 48,2$ мг/дл, у пациентов основной группы - $77,1 \pm 39,3$ мг/дл ($p > 0,05$). В дальнейшем, при неосложненном течении послеоперационного периода в желчи установлено увеличение концентрации суммарных желчных кислот. Так, на 7-9-е сутки концентрация суммарных желчных кислот в группе сравнения достигла $678,7 \pm 114,4$ мг/дл, в то время как содержание этих соединений у пациентов основной группы составило - $135,3 \pm 43,8$ мг/дл ($p < 0,001$).

Таким образом, низкий уровень концентрации холестерина и желчных кислот в 1-2-е сутки после операции свидетельствует о нарушении секреции этих компонентов желчи, вследствие операционной травмы и быстрого снижения давления в желчевыводящих путях после наружного дренирования. Отсутствие увеличения содержания этих соединений в желчи, оттекающей по наружному дренажу в послеоперационном периоде, может являться чувстви-

тельным индикатором нарушения синтетической функции печени и развития печеночной недостаточности. Для диагностики этого осложнения нами предложен «Способ диагностики печеночной недостаточности при заболеваниях гепатопанкреатобилиарной системы у больных с наружным дренированием желчных путей в послеоперационном периоде» (Патент RU № 2087912 С1) [2]. Выбор холестерина, как показателя печеночной недостаточности, обусловлен более широким распространением в практике клинико-диагностических лабораторий методик его определения по сравнению с суммарными желчными кислотами.

При сравнении низкой концентрации холестерина в желчи с традиционными сывороточными маркерами гепатодепрессии в раннем послеоперационном периоде выявлены преимущества предложенного способа диагностики печеночной недостаточности (табл. 2). Так, показатели ДЧ, ДС и ДЭ составили, соответственно, 88,9, 96,2 и 92,8% и превосходили операционные характеристики традиционных тестов, исследуемых в сыворотке крови. Наибольшая ДЧ (93,3%) обнаружена для альбумина и общего белка сыворотки крови, при этом ДС данных тестов была низкой и составила 47,2% у альбумина и 41,5% у общего белка. Рассчитанная ДЭ указанных лабораторных тестов составила, соответственно, 68,4 и 65,3%. Низкая специфичность данных тестов, вероятно, связана с большим периодом полураспада этих соединений в сыворотке крови и влиянием на их значения инфузионной терапии, проводимой в раннем послеоперационном периоде. Аналогичные результаты получены и при исследовании общего холестерина сыворотки. При выбранном пороге отсечения ($< 5,12$ ммоль/л) ДЧ теста составила 73,3%, при низкой ДС - 43,4% и ДЭ - 57,1%. Наибольшая специфичность (ДС 79,2%) для диагностики печеночной недостаточности, среди сывороточных показателей, зарегистрирована у ПТИ, однако при этом уровень чувствительности теста не превышал 55,0%, что может быть обусловлено длительным периодом полураспада определяемых факторов свертывания и проводимой инфузионно-трансфузионной терапией.

В целом, исследование традиционных сывороточных маркеров гепатодепрессии в хирургической практике не позволяет своевременно диагностировать

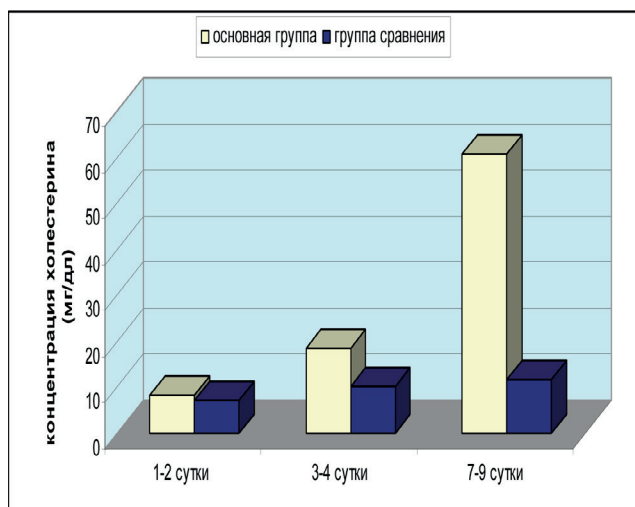


Рис. 1. Динамика концентрации холестерина в желчи при различном течении послеоперационного периода.

Сравнительная оценка традиционных маркеров печеночной недостаточности и низкой концентрации холестерина в желчи (n=98)

Характеристика результатов и оценка теста	Количество результатов в соответствии с критическим уровнем теста				
	Концентрация холестерина в желчи (< 16 мг/дл)	ПТИ (< 80%%)	Концентрация альбумина (< 35г/л)	Концентрация общего белка (< 65 г/л)	Концентрация холестерина в сыворотке (< 5,12ммоль/л)
Истинно положительные	41	25	42	42	23
Ложно положительные	2	11	28	31	30
Истинно отрицательные	51	42	25	22	23
Ложно отрицательные	4	20	3	3	22
Диагностическая чувствительность (%)	91,1	55,6	93,3	93,3	51,1
Диагностическая специфичность (%)	96,2	79,2	47,2	41,5	43,4
Диагностическая эффективность (%)	93,9	78,6	68,4	65,3	46,9

развитие печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде, что обусловлено, главным образом, проведением инфузионно-трансфузионной терапии и ограничением приема пищи пациентами. В то же время низкая концентрация холестерина в желчи позволяет выявить нарушение синтетической функции печени уже на ранних стадиях своего развития.

Выводы

1. Изменения состава желчи в раннем послеоперационном периоде отражают особенности течения раннего послеоперационного периода и могут использоваться для диагностики почечной и печеночной недостаточности.

2. Уровень мочевины в желчи достоверно не отличается от ее содержания в сыворотке крови, что свидетельствует о высокой проницаемости гистогематических барьеров печени для этого соединения. При развитии почечной недостаточности наблюдается одновременное увеличение мочевины в этих жидкостях ($r=0,92$), что позволяет использовать определение данного соединения в желчи для мониторинга азотвыделительной функции почек.

3. В 1-2-е сутки после билиарной декомпрессии регистрируется низкий уровень холестерина и желчных кислот в желчи. При благоприятном течении происходит последующее увеличение их концентрации, в то время как при развитии печеночной недостаточности их содержание в желчи остается низким, что свидетельствует о сохраняющемся нарушении синтетической функции печени и является маркером гепатодепрессии.

4. При сравнении традиционных сывороточных показателей выявлена их низкая чувствительность и специфичность для диагностики печеночной недостаточности в ранние сроки после операций. В этих случаях более перспективным оказывается исследование состава желчи, который во многом определяется функцией печени и не претерпевает существенных изменений на фоне проводимой инфузионной терапии, по сравнению с сывороткой крови. Исследование концентрации холестерина в желчи, свободно оттекающей по наружным дренажам, характеризуется более высокими операционными характеристиками и меньшей инвазивностью, по сравнению с сывороткой крови для диагностики печеночной недостаточности.

Список литературы

1. Ганиткевич Я. В., Карбач Я. И. Исследование желчи. Биохимические и биофизические методы. Киев. Вища шк. Головное изд — во, 1985; 136
2. Зубарева Н. А., Соснин Д. Ю., Сандаков П. Я., Ершов О. Ю. Способ диагностики печеночной недостаточности при заболеваниях гепатопанкреатобилиарной системы у больных с наружным дренированием желчных путей в послеоперационном периоде. Изобретения (заявки и патенты), 1997; 23(II): 371.
3. Зубарева Н. А., Соснин Д. Ю., Терехина Н. А., Сандаков П. Я. Способ диагностики уремии у лиц с наружным дренированием желчных путей. Изобретения (заявки и патенты). 1998; 11(II): 305–306.
4. Кишкун А. А. Современные технологии повышения качества и эффективности клинической лабораторной диагностики. – М РАМЛД, 2005; 528
5. Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая З.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. М. Медицина, 1987; 368.

6. Малков И. С., Филиппов В. А., Киришин А. П., Шарафисламов И. Ф. и др. Чрезкожное дренирование желчевыводящих протоков и желчного пузыря у больных с механической желтухой опухолевой этиологии // *Анналы хирургии*, 2010; 3: 20 – 24.
7. Мирошническо В. П., Гайдай В. Н. Фотометрическое определение суммарного содержания три- и диоксиколановых желчных кислот в желчи с помощью реакции Петтенкоффера. *Лабораторное дело*, 1980; 7: 448
8. Agarwal M, Cottam M. Laboratory test in hepatic failure/ *Anaesthesia and intensive care medicine*, 2009; 10: 7: 326 – 328.
9. Gravante G., Knowles T., Ong S. L. et al. Bile changes after liver surgery: experimental and clinical lessons for future applications. *Dig. Surg.* 2010; 27: 6: 450–460.
10. Furuse J, Toki M, Kitamura H. et al. Managements for jaundice. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011; 38: 4: 540 – 544.
11. Naranjo A., Cruz A., López P. et al. Renal function after dopamine and fluid administration in patients with malignant obstructive jaundice. A prospective randomized study. *J Gastrointestin Liver Dis.*, 2011; 20: 2: 161-167.
12. Papadopoulos V, Filippou D, Manolis E, Mimidis K. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice. *Gastrointestin Liver Dis.* 2007; 16: 2: 177 – 186.
13. Tapping C. R., Byass O. R., Cast J. E. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) with or without stenting complications, re-stent rate and a new risk stratification score. *Eur. Radiol.* 2011; 21: 9: 1948 – 1955.

Поступила 04.11.2011 г.

Информация об авторах

1. Соснин Дмитрий Юрьевич – к.м.н., доц. курса клинической лабораторной диагностики при кафедре терапии и семейной медицины ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии им. академика Е.А.Вагнера; e-mail: sosnin_dm@mail.ru
2. Зубарева Надежда Анатольевна – д.м.н., проф. кафедры общей хирургии лечебного факультета Пермской государственной медицинской академии им. академика Е.А.Вагнера; e-mail: sosnin_dm@mail.ru