

УДК 616.366-089.87:617-089.191:615.832.74

## ПОИСК ИНФОРМАТИВНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Э.В. Могилевец

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Изучены активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, уровни общего белка и общего билирубина в сыворотке крови до и после лапароскопической холецистэктомии с применением монополярной коагуляции на этапе отделения желчного пузыря. Отмечено статистически значимое повышение активностей аланинаминотрансферазы (на 71%), аспартатаминотрансферазы (на 69%), щелочной фосфатазы (на 48%) и уровня билирубина (на 23%), в то время как изменение уровня общего белка и активности лактатдегидрогеназы носило статистически незначимый характер. Показано, что метод является недостаточно чувствительным. Изучение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, уровня билирубина и общего белка в отделяемом из подпеченочного пространства является более чувствительным методом и существенно дополняет данные биохимического анализа крови.

**Ключевые слова:** лапароскопическая холецистэктомия, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, общий белок, общий билирубин, перитонеальное отделяемое.

*The activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, the levels of whole protein and bilirubin have been investigated in blood serum before and after laparoscopic cholecystectomy with the application of monopolar coagulation during the separation of the gallbladder. Statistically significant increase of the activity of alanine aminotransferase (by 71 %), aspartate aminotransferase (by 69 %), alkaline phosphatase (by 48 %) and the level of bilirubin (by 23 %) has been marked. The change of the level of whole protein and the activity of lactate dehydrogenase was statistically insignificant. It is shown that the method is insufficiently sensitive. The study of the activity of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, the level of bilirubin and whole protein in peritoneal fluid from subhepatic recess is a more sensitive method and essentially supplements the data of the biochemical analysis of blood.*

**Key words:** laparoscopic cholecystectomy, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, whole protein, bilirubin, peritoneal fluid.

Лапароскопическая холецистэктомия занимает ведущие позиции среди оперативных вмешательств, выполняемых в стационарах общехирургического профиля. Интраоперационный гемо- и билиостаз является актуальной проблемой малоинвазивной хирургии, оптимальное решение которой позволяет в значительной мере сократить число конверсий и ранних послеоперационных интраабдоминальных осложнений. Неправильно или недостаточно обработанное ложе желчного пузыря может стать источником кровотечения и желчеистечения как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Кровотечение и желчеистечение из ложа желчного пузыря, приводящие к увеличению времени операции, конверсиям, удлинению послеоперационного периода, повторным операциям отмечаются у 0,2-14% оперированных больных и в 3,4% наблюдений приводят к смерти больного [4]. В последнее время при разработке и обосновании способов обработки ложа желчного пузыря достаточно пристальное внимание уделяется сосудистой архитектонике печени, поскольку именно особенности её кровоснабжения определяют

основные причины кровотечения и желчеистечения из ложа желчного пузыря. Одной из причин данных осложнений являются особенности анатомического строения печени, имеющей густую сосудистую сеть и систему желчных протоков, способных пропускать и депонировать большие объемы крови и желчи, и малое количество опорной коллагеновой соединительной ткани, что делает её легко травмируемой. При этом печеночные вены плохо сокращаются, в них отсутствуют клапаны. Нельзя забывать о довольно крупных aberrантных протоках диаметром от 0,6 до 2 мм, расположенных сразу под глиссоновой капсулой, либо открывающихся в просвет желчного пузыря и повреждающихся при его удалении.

В большинстве случаев для выделения желчного пузыря и обработки его ложа на печени во время лапароскопической холецистэктомии используют монополярную коагуляцию-дессикацию. Монополярная электрохирургия наиболее универсальна, ее используют как для резания, так и для коагуляции тканей. В режиме резания генератор создает переменный высокочастотный ток низкого

напряжения с непрерывными колебаниями синусоидальной или прямоугольной формы. Для электрокоагуляции используют инструмент с малой площадью контакта с тканями. Моментальное вскипание тканевой жидкости с эффектом «взрыва» разрушает ткани в месте наиболее плотного соприкосновения их с активным электродом. При этом между боковыми поверхностями рабочей части электрохирургического инструмента и краями образующейся раны возникает прослойка из водяного пара. Пар, являясь диэлектриком, прерывает действие тока на края раны и глубокой коагуляции тканевых белков не происходит. Поэтому гемостатический эффект в режиме резания оказывается недостаточным. Чтобы обеспечить гемостаз, включают электрохирургический генератор в режиме коагуляции. При этом создаются модулированные высокочастотные колебания или короткие импульсы тока с высоким напряжением. Быстрого испарения тканевой жидкости не происходит, прогревание тканей в окружности активного электрода идет более равномерно с коагуляцией их на глубину нескольких миллиметров, что вызывает немедленное тромбообразование в мелких сосудах. К положительным качествам методики относятся простота использования, высокая скорость рассечения тканей и достаточная надежность гемостаза [6]. При этом, несмотря на применение современной электроаппаратуры, температура коагулируемых тканей повышается выше критического уровня. В результате наступает деструкция ткани печени в области ложа, возможны несанкционированные ожоги, в среде углекислого газа образуются токсичные продукты коагуляции [3, 4]. Внедрение малотравматичных модификаций лапароскопической холецистэктомии требует доступных методик оценки их эффективности в сравнении со стандартным лапароскопическим вмешательством.

Цель исследования - изучить активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровни общего белка и общего билирубина в сыворотке крови и отделяемом из подпеченочного пространства, оценить их информативность для оценки повреждения и функции печени у пациентов при лапароскопической холецистэктомии.

#### Материалы и методы исследований

Под наблюдением находилось 47 пациентов после лапароскопической холецистэктомии в возрасте от 27 до 74 лет. Средний возраст составил  $52,2 \pm 1,61$  года, от 21 до 40 лет было 7 (15%) пациентов, от 41 до 60 лет – 29 (62%), старше 60 лет – 11 (23%). Мужчин было 7 (15%) женщин 40 (85%). Хронический калькулезный холецистит диагностирован у 34 (72%), острый – у 13 (28%). Средняя

длительность заболевания желчнокаменной болезнью составила  $3,52 \pm 0,66$  лет. У 8 (17%) пациентов заболевание было выявлено впервые, у 28 (60%) длительность заболевания до операции составила  $\leq 5$  лет, у 7 (15%) – от 6 до 10 лет, у 4 (8%) –  $> 10$  лет. До операции проводились стандартные общеклинические и лабораторные исследования, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, фиброгастродуоденоскопия. Всем пациентам выполнялась лапароскопическая холецистэктомия под эндотрахеальным наркозом. Пневмоперитонеум накладывался с помощью троакара над или под пупком. Остальные троакары вводили в стандартных точках Редика-Олсена: 2-й троакар на 3-4 см ниже мечевидного отростка, 3-й – на 3-4 см ниже реберной дуги по среднеключичной линии, 4-й – на 4-6 см ниже реберной дуги по передней подмышечной линии. Через троакар в области пупка вводили лапароскоп; 2-й троакар использовали для введения электрокоагулятора, ножниц, на этапе извлечения желчного пузыря; 3-й – для введения манипулятора и электроотсоса; 4-й – для введения манипулятора для тракции за дно желчного пузыря и постановки дренажа в подпеченочное пространство. После визуализации и идентификации пузырная артерия и проток клипировались и пересекались, причем артерия пересекалась в режиме коагуляции. Монополярный режим коагуляции электрохирургического блока использовали на этапе отделения желчного пузыря от паренхимы печени, а также для дополнительной коагуляции ложа желчного пузыря при наличии кровотечения. Экстракция желчного пузыря осуществлялась через эпигастральный доступ. В подпеченочное пространство устанавливался тонкий дренаж. Пациентам перед операцией, а также на 1-е сутки после операции, в венозной крови и в отделяемом из подпеченочного пространства, полученном по дренажу через 24 часа после операции, исследовались активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, уровни общего белка и общего билирубина.

Активность аланинаминотрансферазы определялась высокоспецифичным кинетическим спектрофотометрическим (оптимизированным) методом, основанном на реакции переаминирования, впервые предложенным Wroblewski and LaDue, модифицированным Henry and Bergmeyer. Кинетику реакции измеряют при 340 нм. Активность аспартатаминотрансферазы определялась высокоспецифичным кинетическим спектрофотометрическим (оптимизированным) методом, основанным на реакции переаминирования, впервые предложенным Karmen et al и усовершенствованным Henry. Активность щелочной фосфатазы опреде-

лялась на основе метода IFCC с использованием расщепления 4-нитрофенола и фосфата. Оптическую плотность измеряют при 405 нм. Активность лактатдегидрогеназы определялась кинетическим методом, предложенным Henry et al с использованием пирувата в качестве субстрата, базирующемся на оптическом тесте Варбурга. Оптическую плотность измеряют при 340 нм. Уровень общего белка определялся биуретовым методом. Данные показатели определялись с помощью биохимического анализатора Encore-II производства Baker, США. Контроль качества осуществлялся контрольными сыворотками с нормальными и патологическими значениями (Humatrol-N Serodos, Humatrol-P Serodos plus). Концентрацию общего билирубина определяли по методу Йендрашека-Клеггорна-Грофа (колориметрический диазометод) с помощью спектрофотометра PV-1251C «СО-ЛАР», РБ. Данные обработаны статистически с использованием пакета программ Statistica 6.0.

### Результаты исследований и их обсуждение

Средняя длительность пребывания пациентов в стационаре составила  $8,1 \pm 0,27$  дней (при хроническом калькулезном холецистите  $7,5 \pm 0,22$  дней, при остром –  $9,8 \pm 0,65$ ), причем после операции  $5,3 \pm 0,14$  дней (при хроническом калькулезном холецистите  $5,2 \pm 0,17$  дней, при остром –  $5,4 \pm 0,28$ ). У 1 пациента с острым калькулезным холециститом и выраженной сопутствующей патологией, оперированного в отсроченном порядке на 16 сутки после консервативной терапии, продолжительность лечения составила 21 день. В 1 случае длительность пребывания в стационаре составила 17 дней, так как в послеоперационном периоде имело место длительное желчеистечение по дренажу из подпеченочного пространства, которое прекратилось на 8-е сутки, дренаж удален на 12-е, выписан на 14-е сутки после операции. Продолжительность лапароскопической холецистэктомии в среднем составила  $70,6 \pm 4,18$  мин (при хроническом калькулезном холецистите  $62,1 \pm 4,37$  мин, при остром –  $80 \pm 5,43$ ). В 6 случаях во время лапароскопической холецистэктомии отмечены технические трудности. Причиной этого явилось в 2 (4%) случаях глубокое расположение желчного пузыря в печени, в 2 (4%) – склероатрофический «фарфоровый» желчный пузырь, в 2 (4%) – остаточные явления стихающего острого холецистита, воспалительный инфильтрат, создававший трудности как на этапе диссекции в области треугольника Кало, так и при отделении желчного пузыря от его ложа. В этой группе больных длительность операции составила  $Me (25\%; 75\%) = 119,9 (100; 125)$  мин. Различия средней длительности операции и длительности операции в группе с техническими трудностями при использовании критерия Манна-Уитни было

статистически значимым  $p = 0,005$ . Дополнительный гемостаз ложа с помощью монополярной коагуляции понадобился в 7 (14%) случаях. У 45 пациентов (96%) дренаж из подпеченочного пространства удалялся на 1-е сутки после операции. В одном случае в течение первых суток по дренажу выделилось 400 мл геморрагического отделяемого. Пациенту выполнена лапаротомия, лигирование сосуда большого сальника, травмированного троакаром во время лапароскопической холецистэктомии. У 1 пациента дренаж удален на 12-е сутки в связи с желчеистечением в послеоперационном периоде, общее количество отделяемого составило 750 мл; желчеистечение прекратилось самостоятельно на 8 сутки. В среднем количество отделяемого в послеоперационном периоде по дренажу из подпеченочного пространства составило  $57,2 \pm 2,02$  мл, а в группе с техническими трудностями и дополнительным гемостазом во время операции –  $76,5 \pm 1,73$  мл (различия статистически значимо при использовании критерия Стьюдента  $p = 0,009$ ).

Более подробно остановимся на анализе биохимических показателей крови, значения которых до и после лапароскопической холецистэктомии приведены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели биохимического анализа крови до и после лапароскопической холецистэктомии

| Показатель          | до операции<br>M $\pm$ m/<br>Me (25%; 75%) | после операции<br>M $\pm$ m/<br>Me (25%; 75%) | $\Delta$<br>M $\pm$ m/<br>Me (25%; 75%),<br>(%) | P       |
|---------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------|
| Билирубин, мкмоль/л | $12,81 \pm 0,66$                           | $15,72 \pm 1,36$                              | $2,91 \pm 1,36$ , (23%)                         | 0,00004 |
| АлАТ, Ед/л          | $20,73 \pm 1,38$                           | $35,39 \pm 3,38$                              | $14,7 \pm 3,13$ , (71%)                         | 0,00000 |
| АсАТ, Ед/л          | $20,08 \pm 1,33$                           | $34 \pm 2,16$                                 | $13,92 \pm 1,6$ , (69%)                         | 0,0106  |
| ЩФ, Ед/л            | $64,85 \pm 6,8$                            | $95,75 \pm 9,5$                               | $30,9 \pm 11,98$ , (48%)                        | 0,0166  |
| ЛДГ, Ед/л           | $166,68$<br>(125,25; 240)                  | $355,13$<br>(184,9; 530,5)                    | $188,45$<br>(147,45; 275,05),<br>(113%)         | P>0,05  |
| Общий белок, г/л    | $72,48 \pm 1,28$                           | $70,89 \pm 1,64$                              | $-1,59 \pm 2,06$ , (-2%)                        | P>0,05  |

Как видно из таблицы 1, отмечено статистически значимое повышение активностей цитоплазматического фермента аланинаминотрансферазы (на 71%), митохондриально-цитоплазматического фермента аспартатаминотрансферазы (на 69%), фермента эндотелия желчных протоков щелочной фосфатазы (на 48%) и уровня билирубина (на 23%), в то время как изменение уровня общего белка и активности лактатдегидрогеназы носило статистически незначимый характер. Однако сравнение этих показателей с использованием рангового дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса в группах с техническими трудностями при операции, с дополнительным гемостазом ложа желчного пузыря и без технических трудностей и дополнительного гемостаза, не выявило статистически значимых различий. Корреляционный анализ не выявил связи данных показателей биохимического анализа

крови с продолжительностью операции, возрастом пациентов, длительностью желчнокаменной болезни. Таким образом, показатели биохимического анализа крови отражают изменение функции печени в ответ на повреждение при электроэксцизии желчного пузыря, но в то же время этот метод является недостаточно чувствительным. В связи с этим были изучены те же показатели в отделяемом из подпеченочного пространства после лапароскопической холецистэктомии. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели отделяемого из подпеченочного пространства после ЛХЭ у различных групп пациентов

| Показатель          | 1<br>M±m      | 2<br>M±m       | 3<br>M±m      |
|---------------------|---------------|----------------|---------------|
| Билирубин, мкмоль/л | 15,15±1,73    | 19,55±5,41     | 12,43±0,94    |
| АлАТ, Ед/л          | 124,31±23,1   | 259,17±43,77   | 53,68±5,7     |
| АсАТ, Ед/л          | 208,26±32,57  | 318,41±99,07   | 175±20,1      |
| ЩФ, Ед/л            | 83,47±11,4    | 154,45±41,87   | 73,0±7,7      |
| ЛДГ, Ед/л           | 854,63±120,92 | 1150,92±299,66 | 850,80±125,92 |
| Общий белок, г/л    | 51,3±1,86     | 49,12±3,3      | 54,05±2,14    |

1 – общая средняя, 2 – группа с техническими трудностями и дополнительным гемостазом ложа желчного пузыря, 3 – группа без дополнительного гемостаза и технических трудностей

Как следует из таблицы 2, отмечается значительное превышение в сравнении с референтными значениями для сыворотки крови активностей маркеров цитолиза (цитоплазматических ферментов аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, митохондриально-цитоплазматического фермента аспартатаминотрансферазы), маркера холестаза (фермента эндотелия желчных протоков щелочной фосфатазы), и уменьшение показателя синтетической функции печени (снижение уровня общего белка). При использовании рангового дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса и критерия Манна-Уитни в группах с техническими трудностями при лапароскопической холецистэктомии, с дополнительным гемостазом ложа желчного пузыря и без технических трудностей и дополнительного гемостаза отмечено статистически значимое различие активности аланинаминотрансферазы ( $p < 0,01$ ) в отделяемом. Корреляционный анализ выявил нелинейный характер зависимости активности аланинаминотрансферазы от времени операции ( $r=0,53$ ;  $p=0,0009$ ), от возраста пациентов ( $r=0,44$ ;  $p=0,0075$ ), а также повышения активности аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы в отделяемом из подпеченочного пространства после операции от возраста соответственно ( $r=0,4$ ;  $p=0,018$ ) и ( $r=0,4$ ;  $p=0,031$ ). Таким образом, превышение в перитонеальном отделяемом активностей аланинаминотрансферазы более 59,38 Ед/л, аспартатаминотрансферазы более 195,1 Ед/л, щелочной фосфатазы более 80,7 Ед/л после оперативных вмешательств

на гепатобилиарной системе указывает на выраженное изменение функции печени, и может служить индикатором травматичности операции.

### Выводы:

1. Изменение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, уровня билирубина и общего белка в сыворотке крови свидетельствует об изменении функции печени после лапароскопической холецистэктомии, что подтверждается данными ряда авторов [1, 2, 5]. Распределение ферментов в субклеточных образованиях гепатоцитов и желчных ходов помогает определить степень деструкции. В то же время определение данных показателей в крови является недостаточно чувствительным методом оценки повреждения и функции печени в зависимости от особенностей оперативного вмешательства.

2. Определение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, уровня билирубина и общего белка в отделяемом из подпеченочного пространства является более чувствительным методом и существенно дополняет данные биохимического анализа крови.

3. Параллельное изучение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, уровня билирубина и общего белка в сыворотке крови и отделяемом из подпеченочного пространства высоко информативно для оценки повреждения и функции печени при стандартных и модифицированных оперативных вмешательствах на гепатобилиарной системе.

### Литература

1. Влияние электроэксцизии желчного пузыря на течение послеоперационного периода и функциональное состояние печени / А.А. Давыдов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2002. – № 2. – С. 34.
2. Изменение биохимических показателей крови у больных после лапароскопической холецистэктомии / А.А. Голубев [и др.] // Актуальные вопросы гепатологии: Третий симпозиум гепатологов Беларуси, Гродно 7-8 октября 1998г. / Министерство здравоохранения РБ, Белорус. академия мед. наук, Республиканский гепатологический центр, Гродненский мед. институт, Гродненская ассоциация гепатологов. – Минск, 1998. – С. 87.
3. Некоторые закономерности морфологических изменений ткани печени при электровоздействии / В.М. Седов [и др.] // Вестник хирургии. – 2001. – №4. – С. 27-31.
4. Пряхин, А.Н. Методы обработки ложа желчного пузыря после малоинвазивных холецистэктомий: учебно-методическое пособие / А.Н. Пряхин, Ж.А. Ревель-Муроз, В.В. Сазанов; под ред. С.А. Савцова, А.И. Козеля. – Челябинск: Челябинский гос. институт, 2002. – 32 с.
5. Функциональное состояние печени в ранние сроки после эндоскопической холецистэктомии / Е.И. Брехов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2000. – № 2. – С. 14.
6. Федоров, И.В. Клиническая электрохирургия / И.В. Федоров, А.Г. Никитин. – М., 1997. – С. 32-33.

Поступила 20.09.06