

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МОРДОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.П. ОГАРЕВА»  
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**КОЛЕСОВ**

**Андрей Владимирович**

**ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА  
БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ НА ОСНОВЕ  
ЭНТЕРО- И ГЕПАТОПРОТЕКЦИИ**

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор А.П. Власов

Саранск, 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ.....	5
<b>Глава 1</b>	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
	1.1. Аспекты актуальности механической желтухи.....	13
	1.2. Патогенез механической желтухи.....	18
	1.3. Лечение механической желтухи .....	23
	1.4. Применение гепатопротектора ремаксолола в хирургии.....	30
<b>Глава 2</b>	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
<b>Глава 3</b>	ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА И НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.....	36
	3.1. Течение раннего послеоперационного периода у больных механической желтухой различного происхожде- ния.....	37
	3.2. Нарушения гомеостаза у больных механической желтухой различного происхождения.....	43
	3.3. Функциональное состояния печени и кишечника у больных механической желтухой .....	50
<b>Глава 4</b>	ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА И НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ НЕОПУХОЛЕВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С РЕМАКСОЛОМ.....	58
	4.1. Течение раннего послеоперационного периода у больных механической желтухой .....	59

4.2. Нарушения гомеостаза у больных механической желтухой неопухолевого происхождения на фоне комплексной терапии с ремаксолом.....	63
4.3. Функциональное состояния печени и кишечника у больных механической желтухой неопухолевого происхождения на фоне комплексной терапии с ремаксолом .....	70
4.4. Прогнозирование развития осложнений у больных механической желтухой .....	77
<b>Глава 5</b> ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА И НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ОПУХОЛЕВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С РЕМАКСОЛОМ.....	82
5.1. Течение раннего послеоперационного периода у больных механической желтухой .....	82
5.2. Нарушения гомеостаза у больных механической желтухой опухолевого происхождения на фоне комплексной терапии с ремаксолом.....	87
5.3. Функциональное состояния печени и кишечника у больных механической желтухой опухолевого происхождения на фоне комплексной терапии с ремаксолом.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Вопросы патогенеза, лечения и реабилитации больных всегда привлекали внимание исследователей различного профиля. Особенно остро стоит проблема у специалистов хирургических направлений. Действительно, сама хирургия охватывает не только то, что несет в себе консервативная терапия, но и другой важнейший компонент – оперативные вмешательства, которые сами по себе включают не только лечебный компонент, но и серьезную травматизацию органов и тканей, что вносит не малое влияние на лечебный процесс [Дибиров М.Д. и др., 2017; Власов А.П. и др., 2020; Салахов Е.К., 2020; Винник Ю.С. и др., 2021].

Несомненно, это относится к такому заболеванию (вернее, осложнению) как механическая желтуха (МЖ). Говоря об актуальности этой болезни отметим, что в настоящее время интерес хирургов к этой патологии не угас, а напротив, возрос. Основой этого является увеличение частоты заболеваемости, с одной стороны, и в определенной степени неудовлетворительными результатами лечения – с другой [Гальперин Э.И. и др., 2011, 2017; Федоров В.Э. и др., 2020; Будзинский С.А. и др., 2021; Гулов М.К., Рузбойзода К.Р., 2021].

В последние годы важное значение в хирургии уделяется персонифицированному подходу в лечении больных, который в своей основе определяет значимость особенностей поражения органов и систем у каждого больного. Не доучитывать эти факты в современной хирургии стало абсолютно невозможно [Михайличенко В.Ю. и др., 2019; Шабунин А.В. и др., 2020; Sedakov I.E., et al., 2010]. Возникла необходимость разработать способы непосредственного воздействия на состояние процессов, от которых во многом зависит функциональный статус одних из значимых в патогенезе – печени и кишечника [Тарасенко С.В. и др., 2014; Салахова Е.К., Власов А.П., 2016; Хацко В.В.

и др., 2016; Стяжкина С.Н. и др., 2017; Кормасов Е.А. и др., 2021].

Укажем еще об одной важной особенности проявлений МЖ и всего того, что с ней связано. Речь идет о причине болезни. Выделяют две их группы: опухолевые и доброкачественные. У больных обеих групп, несмотря на различия в причине болезни, первостепенной задачей стоит восстановить пассаж желчи из печени в кишечник. Однако течение раннего послеоперационного периода будет, несомненно, нести свои особенности и будут во многом определены темпом восстановления функционального состояния различных органов и систем, особенно печени и кишечника. Однако в современной периодике такого рода сведений нам не удалось найти. Между тем, сравнительные данные позволят не только глубже понять патогенез механической желтухи, но и установить особенности течения раннего послеоперационного периода, что позволит определить направления по совершенствованию схем лечения после операции [Нартайлаков М.А. и др., 2017; Кукош М.В. и др., 2018; Дуберман Б.Л. и др., 2019; Хатьков И.Е. и др., 2020; Жданов, А.В. и др., 2021].

Приведенные доводы свидетельствуют о том, что избранная тема диссертации является актуальной и имеет важное как академическое, так и прикладное значение.

### **Степень разработанности темы исследования**

В лечении МЖ достигнуты весомые положительные результаты, которые прежде всего связаны с применением малотравматичных вмешательств. Однако их повсеместное применение ограничено, что связано не только с отсутствием в клиниках определенного арсенала оборудования и подготовленных специалистов, но и особенностями поражения органов гепатопанкреатобилиарной системы, при которых технически невозможно применение малотравматичных операций [Шабунин А.В., Тавобилов М.М., 2016; Вишневецкий В.А. и др., 2017; Ившин В.Г. и др., 2018]. В этой связи перед хирургией стоит задача, важность которой определена на протяжении всей истории хирургии – уменьшить па-

губные явления от самого объемного хирургического вмешательства [Хатьков И.Е. и др., 2008; Ветшев П.С., 2011; Дибиров М.Д. и др., 2014; Габриэль С.А. и др., 2015; Охотников О.И. и др., 2016, 2020; Хуссейн А.А., 2018]. Несомненно, решение такого рода задачи во многом зависит от возможностей в определенной степени восстанавливать функциональный статус одних из важнейших органов, ответственных за поддержание гомеостаза – печени и кишечника [Натальский А.А. и др., 2013; Тарасенко С.В. и др., 2014; Власов А.П. и др., 2020].

### **Цель работы**

Улучшить течение раннего послеоперационного периода больных механической желтухой различного происхождения средней степени тяжести (класс В) на основе гепато- и энтеропротекции.

### **Задачи**

1. Установить у больных МЖ средней степени тяжести (класс В) различного происхождения (опухолевой и неопухолевой природы) с давностью до 7 суток особенности течения раннего послеоперационного периода после восстановления пассажа желчи в кишечник, изменения ряда показателей гомеостаза, в том числе эндотоксемию, оксидативные явления, фосфолипзную активность.

2. В динамике раннего послеоперационного периода у пациентов МЖ исследовать функциональное состояние печени и кишечника. Установить сопряженность расстройств гомеостаза с поражением печени и кишечника

3. Определить у пациентов МЖ различного происхождения клинико-лабораторную эффективность комплексной терапии с гепатопротектором ремаксолом.

4. Установить особенности восстановления функционального статуса печени и кишечника в зависимости от природы МЖ при стандартизированной и комплексной терапии с гепатопротектором.

5. Разработать способ персонифицированного прогнозирования развития осложнений у больных механической желтухой.

## Научная новизна

Установлено, что течение раннего послеоперационного периода и расстройства гомеостаза у больных МЖ средней степени тяжести (класс В) различного происхождения сопряжено не только с поражением печени, но и кишечника.

Показано, что наибольшая функциональная неполноценность печени и кишечника при нарушении пассажа желчи отмечаются у больных МЖ опухолевого происхождения. На фоне стандартизированной терапии у такого рода больных восстановление их функциональной активности происходит замедленно.

Аргументировано, что при механической желтухе вне зависимости от происхождения на течение раннего послеоперационного периода существенное положительное влияние оказывает комплексное лечение с ремаксолом. Особенно выраженным благотворный эффект регистрируется у больных с неопухоловой природой болезни, что в первую очередь проявляется уменьшение послеоперационных осложнений (количество осложнений по классификации Clavien-Dindo уменьшается на 27,8 % ( $\chi^2=3,960$ ,  $p=0,047$ ). Интегральным показателем этой результативности на организменном уровне является существенное уменьшение выраженности синдрома эндогенной интоксикации.

Установлено, что одним из важнейших проявлений реализации эффективности такого рода лечения в раннем послеоперационном периоде является сравнительно быстрое восстановление функционального статуса печени и кишечника, особенно у больных МЖ неопухолового происхождения.

Разработан способ персонифицированного прогнозирования развития осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных МЖ, базирующийся на оценке ряда показателей гомеостаза, а также полиморфизма генов антиоксидантной системы (патент № 2750409).

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлено, что течение раннего послеоперационного периода, расстройства гомеостаза, развитие осложнений у больных МЖ средней степени тяжести (класс В) различного происхождения сопряжено не только с поражением печени, но и кишечника. Показано, что одними из основных агентов вовлечения этих органов в патологический процесс выступают оксидативный стресс, избыточная активность фосфолипаз, высокий титр токсических продуктов.

Доказано, что с целью оптимизации течения послеоперационного периода и снижения развития послеоперационных осложнений в схему лечения больных МЖ необходимо включение гепатопротектора ремаксола. Показано, что такого рода применение комплексной терапии особенно показано больным МЖ неопухолевого происхождения.

Для прогнозирования течения МЖ и развития осложнений необходимо использовать разработанный способ, в основе которого в динамике оцениваются показатели эндогенной интоксикации, оксидативного стресса и фосфолипазной активности, а также наличие полиморфизма гена митохондриальной супероксиддисмутазы. Разработанный способ позволяют персонафицировано прогнозировать развитие осложнений у больных механической желтухой.

## **Методология и методы диссертационного исследования**

Проведены клиничко-лабораторно-инструментальные исследования. В клинике у больных МЖ различного происхождения изучено течение раннего послеоперационного периода и развитие осложнений в сопряженности с нарушениями гомеостаза, определяемыми по выраженности эндогенной интоксикации, процессу липопероксидации, фосфолипазной активности, а также органическими поражениями – печени и кишечника. На основе полученного научного фактического материала разработана и обоснована эффективная схема комплексной терапии, включающая гепатопротектор ремаксол. Исследование выполнено с учетом принципов доказательной медицины. Полученные данные

обработаны с использованием стандартных методов статистического анализа

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Течение периода в ранние сроки после хирургического вмешательства и нарушения гомеостаза у больных МЖ средней степени тяжести (класс В) различного происхождения сопряжено не только с поражением печени, но и кишечника. При опухолевой природе болезни восстановление их функциональной полноценности при использовании стандартизированной терапии происходит замедленно.

2. Включение в лечение пациентов МЖ гепатопротектора ремаксола приводит к улучшению показателей течения периода после хирургической операции, в частности уменьшению числа осложнений, особенно в группе пациентов с неопухолевой природой МЖ и сопряжено с повышением темпа восстановления функционального состояния печени и кишечника.

3. Разработанный способ позволяют персонифицировано прогнозировать развитие осложнений у больных МЖ (средняя чувствительность способа – 91,7 %, специфичность – 85,6 %).

**Степень достоверности.** Достоверность результатов исследования базируется на результатах клинико-лабораторно-инструментальных исследований 116 больных МЖ, которым в динамике раннего периода после хирургического вмешательства выполнена оценка ряда показателей гомеостаза (эндогенная интоксикация, перекисное окисление мембранных липидов, фосфолипазная активность), а также функциональное состояние печени и кишечника. Цифровой материал обработан с оценкой критерия Стьюдента, Фишера и  $\chi^2$  Пирсона, корреляции  $r$  при использовании программы Statistica 13.1.

**Апробация работы.** Результаты работы представлены и обсуждены на: XI Всероссийской конференции Ассоциации общих хирургов и Российской Ассоциации специалистов хирургической инфекции с международным участием

(Ярославль, 2020); XXI Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» (Москва, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию медицинского факультета им. Т. З. Биктимирова (Ульяновск, 2021); VII съезде хирургов Юга России с международным участием (Пятигорск, 2021); научно-практической конференции Мордовского государственного университета (Огаревские чтения) (Саранск, 2020, 2021).

**Внедрение в практику.** Результаты исследования успешно внедрены в деятельность хирургических отделений ГБУЗ РМ «РКБ им. С.В. Каткова» и ГБУЗ МО «Ногинская ЦРБ». Материалы научного труда используются в учебном процессе на кафедре факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО МГУ им. Н.П. Огарева.

**Личный вклад автора в исследование.** Автор активно участвовал на всех этапах исследования. Им разработана основная концепция диссертации, которая успешно реализована практически путем проведения многочисленных исследований с последующим их теоретическим обобщением, выводов и практических рекомендаций. Автор непосредственно участвовал в большинстве хирургических вмешательств, наблюдал за пациентами в послеоперационном периоде, обследовал их согласно дизайну работы (набор и анализ клинико-лабораторных материала). Цифровой материал подверг статистическому анализу. Итогом работы на каждом этапе явились подготовка соответствующей публикации, апробация разделов работы на различных хирургических форумах.

**Публикации.** По материалам диссертационного труда опубликованы 11 статей, 6 из которых – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 3 из которых – в журналах, реферативных базах Scopus и Web of Science. По теме работы получен один патент на изобретение.

Диссертационный труд выполнен по тематике научного направления МГУ  
Н.П. Огарева «Новые методы интенсивной терапии и реанимации в хирургии и  
эксперименте» (номер государственной регистрации 019900117470).

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Аспекты актуальности механической желтухи

Механическая (обтурационная, подпеченочная) желтуха (МЖ) является тяжелым осложнением заболеваний органов гепатопанкреатобилиарной систем, при которых нарушается отток желчи на разных уровнях желчевыводящих протоков. Различные причины желтухи, тяжелое состояние больных значительно усложняют диагностику, в результате чего 18-45% пациентов не попадают сразу в специализированные хирургические стационары, а установление правильного диагноза у них задерживается. Летальность после операций на высоте МЖ остается высокой и составляет 7 – 42% [Федоров В.Э. и др., 2021].

Необходимо отметить, что обтурационная желтуха является одним из наиболее распространенных заболеваний пищеварительной системы и наблюдается у 10 - 15% населения мира [Корес А.К., 2014]. Несмотря на достижения современной медицины, частота встречаемости синдрома механической желтухи у пациентов различного профиля, а особенно у пациентов с желчнокаменной болезнью, с каждым годом увеличивается, что непременно обуславливает растущую актуальность данной проблемы [Каимова К.А., 2016; Вишневский В. А. и др., 2019].

Многие зарубежные и отечественные исследователи указывают на то что за последний 10 лет количество выявления случаев желчнокаменной болезни увеличилось в 2 раза и дальше будет расти [Натальский А.А., 2016; Ploneda-Valencia C. F. et al., 2017]. В современных исследованиях обнаружено множество факторов, которые способствуют возникновению камней в желчном пузыре, что в будущем может привести к механической желтухе [Рамазанов М.Е., 2017]. Уровень щелочной фосфатазы в сыворотке выше 300 МЕ/л – предиктор

возникновения и наличия желчных камней [Дундаров З.А., 2018].

О важности данного заболевания говорит и то что на момент вскрытия у 20-25% были выявлены желчные камни. 2,5 миллиона операций каждый год проводят хирурги всего мира у пациентов с калькулезным холециститом, в России данный показатель достигает 60 тысяч. В тоже время известно, что последствием холедохолитиаза зачастую является механическая желтуха [Эгамбердиев А.А., 2018].

Итак, желчнокаменная болезнь играет одну из важных ролей в развитии механической желтухи [Родоман Г.В., 2016]. Камни в желчной протоке в 45% приводят к возникновению механической желтухи [Масюк Д.М., 2017]. Заболеваемость желчнокаменной болезнью растет не только в Европе, но и в России. Данная болезнь имеется у 20 млн жителей России, в том числе наблюдается неутешительная статистика по росту количества новых случаев [Парфенов И.П., 2016]. Полиэтиологический характер носит и холедохолитиаз [Стяжкина С. Н. и др., 2016]. Синдром Мириззии является самым грозным осложнением желчнокаменной болезни, что в свою очередь может провоцировать развитие механической желтухи [Кашаева М.Д., 2017].

Так же существуют заболевания, которые могут вызывать механическую желтуху некалькулезного характера. У 18% пациентов проявляется механическая желтуха при наличии заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной зоны [Малков И.С., 2016; Woolbright B.L., 2019].

Существует множество причин такого состояния, но чаще всего обнаруживается различной этиологии стеноз большого дуоденального сосочка (16-29%), воспаление поджелудочной железы (5,4-27,4%) [Wang L., 2014], рубцовая стриктура внепеченочных желчных путей (5,3-15%), паразитарные заболевания печени (1,6-4%), а также злокачественные новообразования (рак головки поджелудочной железы, рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки, рак желчных протоков) [Tirziu C., 2011; Tarnasky P.R., 2016]. К развитию механиче-

ской желтухи некалькулезного характера могут приводить также и врожденные аномалии развития желчных протоков, хотя данный вариант наблюдается очень редко [Sheik Abdulazeez S., 2013; Rowland A., 2013].

Трудности лечения больных с механической желтухой обусловлены тяжелым исходным состоянием больных, поскольку холестаза, желчная гипертензия и развивающиеся при этом симптомокомплекс холемия вызывают значительные функциональные и морфологические изменения в печени, которые приводят к быстрому развитию печеночной недостаточности [Цмиханова З.Т., 2016; Елисеев С.М., 2014]. На фоне гнойного холангита, ситуация при непроходимости желчных протоков (НЖП) усложняется еще больше и перед хирургом встает очень трудный вопрос: «Что лечить в первую очередь?». Печеночная недостаточность, которая стремительно развивается, приводя к тяжелому эндотоксикозу говорят о том, что необходимо оперировать в неотложном порядке, но в то же время больному нужно провести необходимую предоперационную подготовку, чтобы снизить операционный риск при развивающейся полиорганной недостаточности [Стяжкина С.Н., 2016].

Появление механической желтухи связано с возникшим препятствием обтурационного характера или сдавлением извне, при котором нарушается поступления желчи из печени в двенадцатиперстную кишку [Ярустовский М.Б., 2016]. Чаще всего, как указано выше, ее причиной бывает желчнокаменная болезнь, осложненная холедохолитиазом (45%). В последнее время заметна тенденция к увеличению больных с механической желтухой некалькулезного происхождения, связанная с панкреатитом (5-26%) [Агазова А.Р., 2016], стриктурами внепеченочных желчных протоков (5-10%), новообразованиями желчных протоков, большого дуоденального соска (БДС), поджелудочной железы, желчного пузыря, а также паразитарными заболеваниями печени [Костин С. В., 2014].

По этиологическому принципу причины механической желтухи могут

быть поделены на следующие основные группы [Кошевский П.П., 2011]:

1. Пороки развития:

- атрезии желчевыводящих путей;
- гипоплазия желчных протоков;
- кисты холедоха;
- дивертикулы двенадцатиперстной кишки вблизи БДС.

2. Доброкачественные заболевания желчных протоков:

- желчнокаменная болезнь (ЖКБ), осложненная холедохолитиазом;
- вклиненные камни;
- воспалительные стриктуры желчных протоков;
- острый папиллит;

3. Воспалительные заболевания:

- острый холецистит с перипроцессом;
- холангит;
- панкреатит (особенно хронический индуративный);
- альвеолярный эхинококкоз в области ворот печени [Соколова Я.О, 2016].

4. Опухоли:

- папилломатоз желчных протоков;
- рак внепеченочных желчных протоков;
- рак головки поджелудочной железы;
- метастазы и лимфомы в воротах печени.

5. Травматические стриктуры желчных протоков.

Патологии большого дуоденального сосочка и желчных протоков, которые непосредственно относят к доброкачественным причинам, по праву занимают второе место среди причин развития механической желтухи [Стяжкина С.Н. и др., 2016].

Неопухолевая патология Фатерова сосочка, которая может быть как органического характера [Кабанец Н.С., 2011], так и функционального

[Майоров М.М., 2012]. Причины развития неопухолевого стенозирования большого дуоденального сосочка до конца не установлен, но все же иногда одним из факторов может стать хроническое воспаление сосочка и предрасположенность к гиперпластическим изменениям и фиброзированию [Каменцева С.В., 2013]. Нарушения нейрогуморальной регуляции желудочно-кишечного тракта, способствует возникновению таких состояний как дискинезия, гипертонус и гиперкинезия сфинктера [Казущик В.Л., 2010].

Патология желчных протоков, способная приводить к формированию синдрома механической желтухи, включает в себя такие причины, как рубцовые стриктуры желчевыводящих путей, в том числе первичный склерозирующий холангит [Vetshev R. S., 2011] и послеоперационные стриктуры желчных протоков [Пархисенко Ю.А., 2013], врожденные заболевания, например, болезнь Кароли [Кукош М.В., 2019], кистозные аномалии [Тарасенко С.В. и др., 2012; Татаршаов М.Х. и др., 2016], билиарный папилломатоз [Беляев А.Н., 2018], а также редкие ятрогенные явления, например, инородное тело общего желчного протока [Филенко Б. П. и др., 2011].

Первичные и вторичные опухоли гепатобилиопанкреатодуоденальной зоны также играют важную роль в развитии механической желтухи [Терещенко И.В., 2015]. Опухолевые причины развития механической желтухи диагностируют у 38-40% пациентов [Пахомова Р.А., 2017]. Но все сводится к одной причине возникновения механической желтухи – обструкция желчевыводящих путей. Как правило, при различных опухолях меняется лишь уровень обструкции, выбор хирургической тактики и прогноз заболевания [Руанова А.Г., 2016]. Очень часто вышеупомянувшиеся опухоли могут находиться в коморбидном состоянии, например, с желчнокаменной болезнью, и приводить к развитию механической желтухи [Хажалиев В.А. и др., 2011], а также возможны редкие нозологические варианты, например, опухоль Клацкина (холангиокарцинома) [Семенов Д.Ю., 2013].

Острый и хронический панкреатит, в том числе и псевдотуморозный, который поражает головку поджелудочной железы, все чаще считают причиной развития механической желтухи [Оракбай Л.Ж., 2016]. Известно, что у 90% больных псевдотуморозный хронический панкреатит сопровождается рядом осложнений и, в первую очередь, синдромом механической желтухи [Карпунина Т.И., 2018]. Важно отметить, что послеоперационная летальность на фоне механической желтухи, осложненной печеночной недостаточностью и холангитом, достигает 60-80% [Рамазанов М. Е. и др., 2017].

Паразитарные инвазии все реже и реже стали причиной развития механической желтухи [Цхай В.Ф., 2013], но все же эхинококкоз и описторхоз могут вызывать ее [Ильканич А. Я. И др., 2016]. Эхинококковые кисты, образующиеся внутри- и внепеченочно, а также, в случае описторхоза, большие скопления паразитов, их яиц и слущенного эпителия в желчных ходах представляют собой механическое препятствие для оттока желчи по внутривнутрипеченочным и внепеченочным желчным протокам [Варданян Т. С., 2017], что неизбежно приводит к развитию синдрома механической желтухи и последующими за ним функциональными и органическими нарушениями работы печени и желчного пузыря [Цхай В. Ф. и др., 2013]. Редкость патологии, трудности диагностики (в 20% случаев отсутствуют лабораторные признаки паразитарной инвазии) и возможные осложнения обуславливают важность данной патологии в качестве дифференциальной диагностики причин механической желтухи [Тарасенко С.В., 2012; Пахомова Р.А., 2017].

## **1.2. Патогенез механической желтухи**

Продолжительное нарушение проходимости желчи может вызвать патофизиологические сдвиги, в том числе нарушения процесса пищеварения, различные инфекции и острую печеночную недостаточность, которые могут быть фатальными. Длительный блок желчи способствует нарушению всасывания жиров и стеатореи; происходит ухудшение усваивания жирорастворимых ви-

таминов из-за нарушения энтерогепатического кровообращения; предрасположенность к куриной слепоте из-за дефицита витамина А; дефицит витамина D и хронический холестаза, способствующие гепатикостеопатии; и нервно-мышечная слабость у детей, связанная с дефицитом витамина E [Борисенко В. Б., 2014]. Витамин K играет важную роль в свертывающей системе крови. Его дефицит приводит к снижению витамин K-зависимых факторов свертывания, что в свою очередь может стать причиной осложнений при инвазивных процедурах, благодаря удлинению протромбинового времени. Не своевременная коррекция дефицита витамина K, приводит к спонтанным кровотечениям, что будет обуславливать излишней кровопотерей в периоперационный период. Сепсис также может ухудшить диссеминированное внутрисосудистое свертывание. В этих условиях следует соблюдать необходимые меры предосторожности [Натальский А.А., 2013].

Поражение печени при МЖ приводит к разного рода коагулопатиям, проявлениям чего может быть удлинение частичного тромбопластинового времени. Поэтому коррекция расстройств в системе гемостаза необходима уже в момент интраоперационных манипуляций [Кашаева М.Д., 2012].

Низкий уровень синтеза белка, снижение глюконеогенеза и нарушения кетогенеза являются проявлениями гепатоцеллюлярной дисфункции при механической желтухе. Отягощает это состояние нарушенное пищеварения, что в целом плохо поддается коррекции [Дябкин Е.В., 2011].

В этих условиях коррекция коагулопатии возможна внутримышечным введением витамина K в дозе 1–10 мг. При печеночной недостаточности главным приоритетом должно быть восстановление синтетической функции печени, что возможно при использовании свежзамороженной плазмы [Алексейцев А.В., 2013].

Энтеральный путь введения питательных веществ с целью восполнения запасов, является предпочтительным для пациентов с механической желту-

хой. При расширениях желудка, когда нецелесообразно проводить энтеральное питание, кормление пациента возможно через назоюнональный зонд. В наблюдениях, когда энтеральное питание вовсе недоступно, при этом потери более 10-15%, то возникает необходимость парентерального питания. Это следует производить за 5-7 суток до операции и продолжить в раннем периоде после хирургического вмешательства [Дябкин Е. В., 2011; Алексейцев А.В., 2013].

При МЖ существенно повышается склонность бактерий в желчи к развитию инфекционных осложнений. В норме барьером для ретроградно проникающих бактерий кишечника является сфинктер Одди. Ретикулоэндотелиальная система желчевыводящих путей регулярно элиминирует и подавляет рост, губительно влияет на проникшую кишечную микрофлору благодаря наличию солей желчных кислот [Вахрушев Я.М, 2016, Песоцкая К.О., 2017, Висмонт Ф.И., 2012, Синьков С.В., 2017].

Известно, что при частичной обструкции культивация микробов из желчи часто проходит активно. При полной обструкции частота высеваания культур микроорганизмов снижается. Это говорит о том, что ретроградное инфицирование желчи может быть существенным фактором [Zackia R., 2019]. Инфицирование желчи также может происходить через сосуды печени [артерии, вены, лимфатическую систему] [Дябкин Е.В., 2016]. Более того, сепсис может возникать и вследствие транслокации бактерий из кишечника в портальную систему [Тарасенко С.В., 2012; Скворцов В.В., 2019]. Частота бактериального заражения увеличивается у пациентов со сфинктеротомией или холангиоэнтеростомией, а также у пациентов, имевших или имеющих внутренние желчные дренажами или билиарные стенты. У пациентов с вмешательством на желчевыводящих путях, частота колонизации составляет почти 100% и у 2/3 пациентов со злокачественными причинами механической желтухой, эти инфекции, как правило, являются полимикробными. Синдром системной воспалительной реакции и даже сепсис, может возникать при повторном забросе

бактерий и их эндотоксинов в сосудистую систему [Гальперин Э.И. и др., 2016; Хацко В.В. и др., 2016].

Грамотрицательные микроорганизмы: *Escherichiacoli* и *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*; и грамположительные организмы: в большинстве случаев *Streptococcus* и *Enterobacter* выссеиваются из желчи больных холангитом [Fohlen A., 2019]. Поэтому ингибитор  $\beta$ -лактама в сочетании с аминогликозидом можно использовать эмпирически. При терапии холангита, антибиотиками первого выбора являются препараты хинолинового и карбапенемового ряда, благодаря их способности выделяться с желчью [Vetshev R.S., 2011]. Антибиотики, нацеленные на энтерококки и анаэробы, также можно использовать у пациентов с резистентностью к антибиотикам, у пациентов, перенесших вмешательство желчных путей, и у пожилых пациентов [Толоконникова Л.В., 2013]. Однако одни антибиотики вряд ли будут эффективными до тех пор, пока не будет проведен эффективный дренаж желчевыводящих путей [Гальперин Э.И. и др., 2016; Федоров В.Э. и др., 2021].

Считается, что пациенты МЖ относятся к группе особо высокого риска острого почечного поражения [Власов А.П. и др., 2019]. Известно, что почечная недостаточность неолигурического характера встречается часто (в 80% случаев) и связана с тяжелой желтухой, грамотрицательной инфекцией (42%), гипотонией (31%), гипопроteinемией, (30%), гипонатриемия (56%) и гипокалиемия (63%) [Гусева М.А., 2014].

Нарушение выделения желчи в просвет кишки, приводит к быстрому росту числа микрофлоры в кишечнике. Желчь не оказывает свое бактерицидное и бактериостатическое действие на кишечную микрофлору. Возросшее число микрофлоры приводит к выделению большого числа бактериального энтерального эндотоксина [Zimmermann W.H., 2011]. Эндотоксин, всосавшийся в кровяное русло, обладает вазоконстрикторным действием, уменьшая в том числе просвет почечных артерий. На фоне возможных кровопотерь различного генеза

(спонтанные кровотечения в виду нарушения свертывания крови, операционной кровопотери, инвазивные процедуры и т.д.), сдвигов в водно-электролитном балансе, значительно уменьшается почечный кровоток, вкуче могут привести к острой почечной недостаточности [Гридагов И.М., 2013, Насиров М.Я., 2016].

Так же не стоит забывать о токсическом действии печёночных метаболитов и снижении сердечно-сосудистой деятельности в виду снижения чувствительности к вазоактивным веществам [Гаджиев Д.Н., 2016, Гальперин, Э.И., 2012]. Адекватная предоперационная подготовка коллоидными растворами и своевременная коррекция водно-электролитного баланса организма в послеоперационный период способствуют предотвращению дефицита кровотока в почках и быстрому выводу эндотоксинов из организма, тем самым снижают риск возникновения острой почечной недостаточности [Елманова Н.Г., 2018, Woolbright В.Л., 2019].

При механической желтухе установлены существенные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. При острой или хронической обструкции желчевыводящих путей высокий риск развития гипотонии после восстановления их проходимости [Woolbright В.Л., 2019]. Аналогичный результат был обнаружен в эксперименте у собак с механической желтухой [Идрисов Б.К., 2013]. Установлено, что у собак с хронической перевязкой желчных протоков регистрируется гипотензия и гипореактивность периферических сосудов, что связывают с притуплением реакции на вазоактивные агенты [Иванов Л.Н., 2012; Nakamura Y., 2017]. Известно, что сократительная реакция артериальных полосок или колец, взятых от крыс с механической желтухой, заметно ослабевает [Зарубенко П.А., 2014].

Установлено влияние компонентов желчных кислот, включая таурин-конъюгированную урсодезоксихолевую кислоту, таурин-конъюгированную хенодесоксихолевую кислоту и таурин-конъюгированную дезоксихолевую кислоту на чувствительность сосудов. Внутривенное введение тау-

рин-конъюгированной желчной кислоты вызывало вазодилатацию мезентериальных и печеночных артерий у кошек. Точно так же внутривенная инфузия других кислот этой группы приводило к изменениям брыжеечного артериального кровотока и снижением артериального давления [Смирнова О.В., 2018].

Имеются указания и о том, что механическая желтуха влияет на периферическую сосудистую сеть, проявлением чего могут быть изменения сопротивления сосудов (возможно без снижения артериального давления) [Гаджиев Д.Н., 2012, Pavlidis E.T., 2018].

В патофизиологическом процессе влияния на сосудистый тонус велика роль оксида азота и состояние калиевых каналов [Ткаченко А.И., 2014, Фомин А.М., 2018; Moole H., 2016].

### **1.3. Лечение механической желтухи**

Основные задачи лечебных мероприятий при механической желтухе – устранение блока желчи и лечение (профилактика) печеночно-почечной недостаточности [Гульман М.И., 2012].

Печеночную недостаточность, возникающую вследствие желтухи, сопровождают изменения в различных органах, метаболические нарушения и тяжелые формы эндотоксемии [Малков И.С., 2015, Jones K., 2015]. Поэтому, существенная роль отводится консервативной и предоперационной терапии больных, которое направлена на нормализацию гомеостаза, создание функциональных резервов для жизненно важных органов, лечению содружественной патологии. Консервативную терапию проводят с целью предоперационного приготовления пациента, она зависит от общего состояния пациента, тяжести интоксикации и объема планированной операции [Десятерик В.И., 2014, Тарасенко С.В., 2019].

Применяют массивную инфузионную терапию: внутривенное переливание глюкозо-инсулиновых смесей, кристаллоидных растворов – физиологический раствор, дисоль, трисоль, раствор Рингера для профилактики нарушений водно-электролитного обмена, аминокислотных растворов – инфезол, аминосол,

гепасол и белковых препаратов – альбумин, свежемороженая плазма, а также форсированный диурез для удаления образовавшихся токсичных веществ вследствие продолжительного холестаза [Коваленко Ф.С., 2011, DeSouza K., 2014].

Для улучшения функции печени консервативное лечение включает также комплексную витаминотерапию и гепатопротекторы – эссенциале, гепадифе, гепабене, карсиле, гептрале, тиотриазолине и др. [Гульман М.И., 2012].

Целесообразно назначить стероидные гормоны – гидрокортизон 100 мг– 1 г, преднизолон 60 – 120 мг, дексаметазон 16-40 мг/сут [Красильников Д.М., 2014].

Активизация микрофлоры в магистральных и внутрипеченочных желчных протоках является следствием замедления тока желчи, что чревато возникновением и прогрессированием воспалительной реакции, развитием внутрипеченочных абсцессов, печеночно-почечной недостаточности и гепатаргии [Махмадов Ф.И., 2013]. В целях предупреждения инфекционных осложнений назначают антибактериальную терапию [Джураев М.Д., 2014].

Сложность этого лечения состоит в том, что перед операцией у большинства пациентов неизвестен характер микрофлоры и ее чувствительность к антибиотикам [Малков И.С., 2018]. Поэтому, эмпирически, об этом указано выше, чаще всего назначают антибактериальные препараты широкого спектра действия – цефалоспориновые антибиотики, синтетические пенициллины, защищенные сульбактамом или клавулоновой кислотой, производные фторхинолона в комбинации с препаратами метронидазола для инъекций, а также производные карбопенема [Ильканич А.Я., 2016].

Декомпрессионное вмешательство и комплексную консервативную терапию, при возникновении признаков острого холангита, начинают в экстренном порядке [Пережогина Я.В., 2017].

Для лечения тяжелого эндотоксикоза, методом выбора является экстра-

корпоральная детоксикация (плазмоферез, гемодиализ). Ввиду склонности к кровотечениям этим пациентам назначают викасол 0,01 - 0,02 г в сутки. Для профилактики эрозий и острых язв ЖКТ применяют антациды и препараты, обволакивающие слизистую оболочку желудка. При возникновении кровотечения больным раком проксимальных отделов желчных протоков (ПЖП) назначают этамзилат (дицинон), аминокaproновую кислоту, октрестатин, внутривенные вливания плазмы и отмытых эритроцитов, кровезаменителей [Курманбаев А.Г., 2015].

Для профилактики и лечения боли пациенты получают обезболивающие средства и спазмолитики. С целью уменьшения желтухи и зуда кожи назначают препараты урсодезоксихолевой кислоты [Харитонов Л.А., 2012].

При лечении заболеваний, осложняющихся механической желтухой, проводят обязательный мониторинг коагулограммы для соответствующей коррекции системы свертывания крови [Михайличенко В.Ю., 2019].

Самостоятельное значение симптоматической консервативной терапии небольшое, поскольку она не устраняет механическую желтуху и не продлевает выживание, а только временно улучшает общее состояние пациента [Натальский А.А., 2015].

Остановимся на хирургических методах лечения.

Декомпрессия (дренирование) внепеченочных желчных протоков является первым этапом лечения. После устранения механической желтухи, интоксикации и улучшения состояния печени, показано дальнейшее восстановительное лечение. Объем и вид вмешательства на желчных протоках зависит от полноты и длительности окклюзии билиарного дерева, стадии морфологических и функциональных нарушений [Винник Ю.С. и др., 2015, 2018].

Существует два основных способа декомпрессии билиарной системы: малоинвазивные инструментальные методы и прямые хирургические вмешательства на внепеченочных желчных протоках [Лупальцов В.И., 2016]. Важным

преимуществом малоинвазивных хирургических технологий у пациентов с обтурационной желтухой является сочетание высокой терапевтической и диагностической эффективности с относительно малой травматичностью [Попов А.Ю., 2018].

Ниже представим основные малоинвазивные инструментальные методы.

#### 1. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) и летоэкстракция.

У больных холедохолитиазом, гнойным холангитом, вклиненным камнем большого дуоденального соска, сужением большого дуоденального соска (стенозирующий папиллит), методом выбора устранения желтухи является ЭПСТ. Этот метод можно применять у пациентов старших возрастов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. У некоторых пациентов возможны осложнения ЭПСТ – кровотечение из папилотомического разреза (2-4%), обострение панкреатита (3-5%), ретродуоденальная перфорация [Макаров И.В., 2015].

#### 2. Эндопротезирование желчных протоков (бужирование и стентирование).

Эндоскопическая имплантация стента менее травматична для пациента, позволяющего подготовить его к плановой операции, характеризуется относительно малой травматичностью и может быть конечным этапом лечения больных с нерезекционными опухолями желчных протоков и головки поджелудочной железы, осложненных механической желтухой. Стентирование является эффективным и безопасным видом холангиодренирования [Старков Ю.Г. и др., 2017].

У больных с опухолевой обтурацией или доброкачественными стриктурами желчных протоков, осложненных механической желтухой, на первом этапе проводят бужирование (франц. *vougie* – зонд) – введение специальных инструментов для расширения желчного протока в области препятствия [Хатьков И.Е. и др., 2020].

После этого через рабочий канал эндоскопа выше помехи вводят стент (рентгенконтрастную трубку) для разгрузки билиарной системы. Применяют различные модели пластиковых и металлических стентов, которые отличаются

по диаметру и длине. Эндопротезирование желчных протоков используют как первый этап лечения для уменьшения желтухи и улучшения общего состояния больных, чтобы провести радикальное операционное вмешательство в наиболее благоприятных условиях [Габриэль С.А. и др., 2015].

При нерезекционных опухолях панкреатобилиарной зоны стентирование может быть конечным этапом лечения, улучшающего качество жизни пациентов [Sheik Abdulazeez S., 2013].

### 3. Назобилиарное дренирование

Назобилиарное дренирование производят как временный метод малоинвазивного лечения пациентов с гнойным холангитом, которым невозможно эндоскопически удалить камни или с высоким риском холестаза после удаления конкрементов. В общий желчный проток через рабочий канал эндоскопа с боковой оптикой вводят тонкую дренажную трубку, выводимую наружу через нос [Малков И.С., 2014].

### 4. Чрескожная чрезпеченная холангиостомия (ЧЧХС)

Методом декомпрессии при «высоком» блоке желчных протоков различного характера (конкремент, опухоль, стриктура) является ретроградный эндоскопический, так же применяют антеградное чрескожное чрезпеченное дренирование под контролем УСГ с последующим внешним, внешневнутренним дренированием билиарной системы и эндопротезированием желчных протоков. Ультрасоноскопии является методом под контролем которого выполняются пункции и дренирования желчных протоков, проведение струны-проводника, бужирование каналов. ЧЧХС чаще используют при механической желтухе, связанной с опухолевым поражением желчных протоков, печени, поджелудочной железы [Ратчик В.М., 2014; Кабанов М.Ю. и др., 2018].

В случае, когда не удается провести дренаж ниже места обструкции, выполняется наружное дренирование протоков. При внешневнутреннем дренировании отлив желчи осуществляется также прямо в кишку. Эндопротез устанавли-

ливаются после коррекции клинико-лабораторных показателей пациента, в месте сужения протока. [Sullivan J.I., 2017].

Среди осложнений после выполнения чрескожных чрезпеченных вмешательств встречаются: кровотечение (1-3%), желчный перитонит (6-8%), холангит (3-6%), а также поддиафрагмальный абсцесс [Хуссейн А.А., 2018; Хатьков И.Е. и др., 2020].

Коротко представим прямые хирургические вмешательства при механической желтухе.

1. Холецистостомия с наружным дренированием. Этот метод отведения желчи при механической желтухе выполняют при невозможности применения малоинвазивных методов дренирования желчных протоков при локализации помехи ниже уровня впадения ductus cysticus. Необходимым условием проведения холецистостомии является проходимость протока желчного пузыря. Это операционное вмешательство можно выполнить традиционным открытым путем, а также лапароскопически или с помощью пункции и дренирования желчного пузыря под УЗИ-контролем [Alvanos A., 2019].

Холецистостомия характеризуется относительной простотой исполнением и безопасностью, возможностью проведения у больных пожилого возраста с тяжелой сопутствующей патологией, высокой эффективностью [Бойко В.В., 2016].

Вторым этапом лечения является операции по восстановлению проходимости желчных протоков. Выбор метода операции определяется индивидуально после предоперационной подготовки и во время операции после ревизии. При опухолях и стриктурах внепеченочных протоков, осложненном деструктивном холецистите и т.д., данные операции выполняются по жизненным показаниям [Назыров Ф.Г., 2016].

## 2. Холедохотомия и литоэкстракция

Холецистэктомия в большинстве является начальным этапом оперативного

вмешательства, после которого выполняются манипуляции на желчных протоках. Обычно в супрадуоденальном отделе общего желчного протока ниже пузырного протока производят томию [Tarnasky P.R., 2016]. С целью предупреждения ранения задней стенки протока его переднюю стенку прошивают нитями-держалками [Варданян Т.С., 2017]. Перед вскрытием просвета гепатохоледоха рану отгораживают тампонами, подводят электроотсос. Далее осуществляют инструментальную ревизию протока, удаление конкрементов [Воронова Е.А., 2015]. Извлечение камней, мигрировавших в печеночные протоки, выполняют при помощи катетеров [Tatterton M., 2019].

Виды наружного дренирования холедоха [Кошевский П.П., 2011]:

- по Kehr – Т-образный дренаж,
- по Вишневскому-Robson – через холедохотомное отверстие в направлении к печени,
- по Halsted – через холедохотомное отверстие по направлению к ДПК,
- по Halsted – через культю пузырного протока по направлению к ДПК,
- по Пиковскому – культю пузырного протока,
- за Praderi-Smith – транспеченочное дренирование холедоха,
- за Doliotti – наружное транспапиллярное дренирование холедоха.

При невозможности лечения с помощью эндоскопических вмешательств, при таких состояниях как рубцовый стеноз, индуративный панкреатит, «сложная» анатомия околопапиллярного участка, опухоли панкреатобилиарной зоны, когда препятствие располагается в дистальном отделе желчного протока, используют холедоходуоденостомию и холедохоентеростомию [Вишневский В. А., 2013]. Есть три основных метода холедоходаоденостомии: по Finsterer – сшивание краев продольного холедохотомного отверстия с краями продольного отверстия двенадцатиперстной кишки; по Sasse – анастомоз между продольным холедохотомным отверстием и поперечным двенадцатиперстным отверстием кишки; по Kirschner – анастомоз между поперечным холедохотомным отвер-

стием и поперечным отверстием двенадцатиперстной кишки [Бейшенбаев Р.К., 2014].

#### **1.4. Применение гепатопротектора ремаксолола в хирургии**

Крайне оптимальным в отношении гепатопротекции при печеночной недостаточности на фоне механической желтухи является препарат ремаксол [Парунов С.Д., 2013].

В его состав препарата входит янтарная кислота, N-метилглюкамин (меглюмин), рибоксин (инозин), метионин и никотинамид. N-метилглюкамин способствует утилизации глюкозы и жирных кислот клетками, активирует ферментативные процессы цикла Кребса, нормализует газовый состав крови и кислотно-основное состояние. Он обладает выраженным антиоксидантным эффектом за счет способности связывания свободных радикалов. Оказывает выраженный антигипоксантный эффект, влияя на аэробные процессы в клетке. После внутривенного введения быстро утилизируется и не накапливается в организме [[Шейранов Н.С., 2019; Dilektasli E., 2016].

Под действием препарата ускоряется переход анаэробных процессов в аэробные, улучшается энергетическое обеспечение гепатоцитов, увеличивается синтез макроэргов, повышается устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, восстанавливается активность ферментов антиоксидантной защиты [Цепелев В.Л., 2017].

Снижению индикаторных ферментов: аспартатаминотрансфераз, аланинаминотрансфераз, является проявлением снижения цитолиза при приеме Ремаксолола. Ремаксол способствует снижению билирубина и его фракций, улучшает экскрецию прямого билирубина в желчь [Rees J., 2020].

Снижает активность экскреторных ферментов гепатоцитов - щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, способствует окислению холестерина в желчные кислоты [Карсанова З.О., 2012].

Применение ремаксолола в составе интенсивной предоперационной терапии

в дозе 400 мл/сут способствует улучшению самочувствия пациентов, нормализации гомеостаза и сокращению сроков выполнения оперативного вмешательства и послеоперационного ведения больных [Красильников Д. М. и др., 2014], что сокращает сроки пребывания больного в стационаре [Басарболиева Ж. В., 2015].

Применение ремаксола в составе комплексной интенсивной терапии в течение 6 суток после операции приводит к подавлению чрезмерной интенсификации процессов липопероксидации, снижению концентрации эндогенных токсических метаболитов, снижению активности фосфолипазы А2 и восстановлению коагуляционно-литического состояния крови, причем максимально выраженный терапевтический эффект наблюдается в первые 3 суток после операции [Власов А.П. и др., 2019].

Анализируя представленные литературные сведения по ряду вопросов, связанных с механической желтухой, отметим, что в настоящее время многие вопросы патогенеза и хирургического лечения этого осложнения успешно решены. Однако остаются нерешенным ряд положений, связанных с обоснованием и разработкой схем своевременной эффективной гепатоэнтеральной коррекции, чему в настоящее время уделяется особое внимание [Корымасов Е.А. и др., 2021]. Основанием тому является то, и об этом указано выше, что при механической желтухе процесс восстановления гомеостаза и результативности терапии в целом напрямую зависит от темпа восстановления функционального статуса печени и кишечника. Вопросу обоснования и установления результативности схем гепатоэнтеральной коррекции нарушений гомеостаза в раннем послеоперационном периоде посвящено настоящее исследование.

## Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В соответствие с целью и задачами диссертационного труда в основу работы легли результаты клинических и лабораторных исследований 116 пациентов механической желтухой различного генеза, которые поступили в экстренном порядке, лечение которых производилось на базе хирургических отделений ГБУЗ РМ «РКБ им. С.В. Каткова» г. Саранска, ГБУЗ МО «Ногинская ЦРБ». Работа проводилась с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266, одобрена локальным этическим комитетом.

Выделены 4 группы:

первая группа (n=36) – больные, у которых диагностирована механическая желтуха неопухолевого происхождения, в послеоперационном периоде их лечение выполнялось согласно клиническим рекомендациям;

вторая группа (n=32) – пациенты механической желтухой опухолевого происхождения, в послеоперационном периоде их лечение также выполнялось согласно клиническим рекомендациям;

третья группа (n=36) – больные, у которых диагностирована механическая желтуха неопухолевого происхождения, в послеоперационном периоде их лечение выполнялось согласно клиническим рекомендациям с включение препарата метаболического типа действия – ремаксол;

четвертая группа (n=32) – пациенты механической желтухой опухолевого происхождения, терапия которых в послеоперационном периоде, также как и в предыдущей группе, включало и препарат метаболического типа действия.

Анализ возраста и пола пациентов. Возраст больных I и III групп составил  $47,3 \pm 4,48$  и  $49,1 \pm 5,05$  лет соответственно. Гендерный состав в I группе следующий: мужчин – 12 (33,3 %); женщин – 24 (66,7 %), в III группе: мужчин – 12 (37,5 %); женщин – 20 (62,5 %).

У пациентов II и IV групп возраст составил  $57,7 \pm 5,08$  и  $55,3 \pm 4,92$  года соответственно. Гендерный состав во II группе: мужчин – 14 (38,9 %); женщин – 22 (61,1 %), в IV: мужчин – 15 (46,9 %), женщин – 17 (53,1 %).

Статистический анализ показал, что по этим признакам существенных различий у пациентов представленных групп не было ( $\chi^2=0,864 \div 1,037$ ,  $p=0,458 \div 0,722$ ).

Референсные значения получены при обследовании 18 условно-здоровых лиц обоего пола в возрасте от 30 по 55 лет.

Критериями включения: клинико-лабораторно-инструментальная верификация диагноза механическая желтуха (доброкачественные заболевания желчных путей; опухоли); возраст обследуемых больных от 25 до 65 лет; операции внутреннего дренирования (холедоходуоденостомия, холедохоеюностомия); отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний (соматических, инфекционных, психических и др.).

Критерии исключения из исследования: отказ больного от участия; воспалительные и паразитарные заболевания, в том числе холангит; возраст больных моложе 25 лет и старше 65 лет; продолжительность желтухи более семи дней; операции наружного дренирования и другие вмешательства (резекционные, лапаро- и эндоскопические и др.); беременность; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (соматических, инфекционных, психических и др.).

Механическая желтуха у больных I и III групп возникала на фоне холедохолитиаза (в первой группе – 16 (44,4 %), в третьей – 20 (55,6 %)), стриктуры терминального отдела холедоха (в первой группе – 12 (33,3 %), в третьей – 14 (38,9 %)), хронического панкреатита ( в первой – 8 (22,3 %), в третьей – 2 (5,5 %)).

Механическая желтуха у пациентов II и IV групп возникала вследствие опухоли головки поджелудочной железы (во второй – 28 (87,5 %), в четвертой – 30 (93,8 %)) или терминального отдела холедоха (во второй – 4 (12,5 %), в четвертой 2 (6,2 %)).

Существенных различий в группах по указанным признакам не было ( $\chi^2=0,734 \div 0,956$ ,  $p=0,508 \div 0,732$ ).

Больным согласно клиническим рекомендациям по механической желтухе (2018) после предоперационной подготовки, включающей инфузионный, дезинтоксикационный, спазмолитический и др. компоненты, выполнялось хирургическое вмешательство.

Интраоперационно производилась холангиография: в первой и третьей группах у 47 (65,3 %) больных, во второй и четвертой группах – у 51 (79,7 %) больного.

Пациентам произведены следующие операции: в I и III группах холецистэктомия – у 67 (93,1 %) пациентов, холедохолитотомия – у 36 (50,0 %), внутреннее дренирование желчных путей (холедохоеюноанастомоз по Ру – 46 (63,9 %) и холедоходуоденоанастомоз – 26 (36,1 %)); во II и IV группах внутреннее дренирование желчных путей (холедохоеюноанастомоз по Ру – 46 (71,8 %) и холедоходуоденоанастомоз – 18 (28,2 %)).

Тяжесть механической желтухи оценивали согласно классификации, предложенной Э.И. Гальпериним и др. (2009). Учитывался ряд биохимические показатели, а также осложнения, потенцирующие тяжесть механической желтухи. На основании этой классификации у больных механической желтухой доброкачественной природы имелась средняя степень тяжести (класс B) – количество баллов составило  $10,3 \pm 0,8$ . У пациентов с опухолевой природой механической желтухи также имелась средняя степень тяжести (класс B) –  $9,7 \pm 0,7$  баллов. При статистическом расчете установлено отсутствие существенных различий тяжести исследованной патологии больных исследуемых групп

( $p > 0,05$ ), что определяет возможность сравнения течения раннего послеоперационного периода.

Безусловно, мы отдаем себе отчет, что причина механической желтухи во многом определяет объем хирургического пособия и, соответственно с ним, течение раннего послеоперационного периода. Однако в анализ диссертационного исследования нами включены наблюдения, при которых объем операций был во многом аналогичным, а оперативным доступом явилась открытая лапаротомия.

Во внимание нами принималось и то, что течение отдаленного послеоперационного периода в исследованных группах будет отличаться. Большинству пациентов второй и четвертой групп вторым этапом предстояло выполнение радикальных вмешательств. Однако, принимая во внимание цель и основные задачи работы, нам прежде всего планировалось детально изучить течение раннего послеоперационного периода, которое во многом определено степенью расстройств гомеостаза, явлениями недостаточности различных органов, и прежде всего – печени, хирургической агрессией.

Этапы периода наблюдения: момент госпитализации, 2, 3 и 6-е сутки после хирургической операции. Клинико-инструментальные исследования функционального статуса кишечника оценивали ежедневно в первые сроки после операции.

Схема лечения в предоперационном и послеоперационном периодах была стандартная согласно Клиническим рекомендациям. Она включала инфузионный, антибактериальный, дезинтоксикационный, спазмолитический, обезболивающий и симптоматический и др. компоненты.

В третьей и четвертой группах комплексное лечение включало введения ремаксолола – внутривенные вливания по 800,0 мл в два приема в течение 2-х суток, затем 400,0 мл – в течение 3-х суток.

При поступлении больных произведен стандартный блок обследования больных механической желтухой, который наряду с клинико-лабораторными

показателями, включал инструментальные исследования (ФГДС, УЗИ, КТ).

Отметим, что, как указано выше, пациенты в клинику поступали в экстренном порядке по линии скорой помощи. Поэтому у них отсутствовали лабораторные исследования онкомаркеров (альфа-фетопротейна, углеводного антигена 19-9 (Ca 19-9) и др.).

Пациентам, наряду с рутинными, произведены специальные исследования. Функциональный статус печени устанавливался по содержанию общего и прямого билирубина, мочевины, активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансферазы (АЛТ, АСТ), общему (ОКА) и эффективному (ЭКА) содержанию альбумина, индексу токсичности плазмы крови по альбумину (ИТ). Функциональное состояние кишечника определялось клинически, инструментально (УЗИ), при помощи теста «лактозула/маннитол». Последний определял барьерную функцию слизистой оболочки кишечника. Ее же оценивали по индексу прогнозирования энтеральной недостаточности по формуле:

$$\text{ИПЭН} = \frac{\text{МСМ}_2}{\text{МСМ}_1} + \text{КП};$$

где МСМ<sub>2</sub> – уровень МСМ в текущий момент,

МСМ<sub>1</sub> – уровень МСМ в предыдущий момент,

КП– коэффициент перистальтики (КП=2 – отсутствие перистальтики; КП=1 –слабая перистальтика; КП=0 – активная перистальтика).

Кроме того, определяли выраженность оксидативного стресса (по молекулярным продуктам ПОЛ), фосфолипазную активность.

Полученный цифровой материал обработан с оценкой критерия Стьюдента, Фишера и  $\chi^2$  Пирсона, корреляции  $r$  при использовании программы Statistica 13.1.

### Глава 3.

## ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА И НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В начале отметим, что нами неслучайно анализу подверглись пациенты, у которых причиной механической желтухи явились принципиально различные факторы – доброкачественные и опухолевые. Несомненно, причина механической желтухи во многом определяет объем хирургического пособия и, соответственно с ним, течение раннего послеоперационного периода. Однако для решения поставленных цели и задач в анализ включены больные, у которых объем операций был во многом аналогичным (на первом этапе и для больных второй и третьей групп), а оперативным доступом явилась открытая лапаротомия.

Во внимание принималось и то, что течение отдаленного послеоперационного периода в исследованных группах будет отличаться. Однако опять же, принимая во внимание цель и основные задачи работы, нам прежде всего предстояло детально изучить течение раннего послеоперационного периода, которое во много определено степенью расстройств гомеостаза при механической желтухе, явлениями недостаточности различных органов, и прежде всего – печени и кишечника.

Основанием для корректного сравнения данных в группах было и то, что при статистическом расчете определено отсутствие существенных различий тяжести исследованной патологии больных исследуемых групп, о чем указано выше. Напомним, что у больных механической желтухой доброкачественной природы по классификации Э.И. Гальперина с соавт. (2009) имелась средняя степень тяжести (класс В) – количество баллов составило  $10,3 \pm 0,8$ , у пациентов с опухолевой природой механической желтухи также имелась средняя степень тяжести (класс В): количество баллов у них составило –  $9,7 \pm 0,7$  баллов.

Оценивая в целом характер течения раннего послеоперационного периода,

отметим, что восстановление пассажа желчи из печени в кишечник сопровождалось улучшением состояния больных.

### **3.1. Течение раннего послеоперационного периода у больных механической желтухой различного происхождения**

У пациентов, перенесших оперативные вмешательства по поводу механической желтухи неопухолевого происхождения, на основании данных клинико-лабораторно-инструментальных параметров, течение раннего послеоперационного периода было благоприятнее, чем у больных, причиной механической желтухи которых была опухолевая природа.

Несомненно, одним из наиболее значимых признаков, лежащих в основе установления отличий в течении раннего периода после перенесенных вмешательств, является функциональный статус кишечника. Оценка этого признака в нашем исследовании важна еще и потому, что этот орган является одним из объектов нашего диссертационного исследования.

Как указано во второй главе нами оценен его функциональный статус по ряду показателей, и в первую очередь по установлению моторной функции, которая фактически является интегральным показателем его активности. Ее оценку производили клинически, аускультативно и по УЗИ-исследованию.

Установлено, что у всех больных в первые двое суток после операции выявлялось вздутие живота. Оказалось, что у пациентов, оперированных по поводу механической желтухи опухолевой природы эти явления были выражены в меньшей степени. Однако у них восстановление моторной функции происходило замедленным темпом. Оказалось, что у пациентов первой группы уже на вторые сутки послеоперационного периода зарегистрированы УЗИ-признаки восстановления перистальтики кишечника, тогда как во второй группе этот эффект отмечен только на третьи сутки (таблица 1).

Таблица 1. – Результаты ультразвукового исследования кишечника и брюшной

полости в раннем послеоперационном периоде больных механической желтухой

Показатель	Первая группа			Вторая группа		
	1-е сут-ки	2-е сут-ки	3-и сут-ки	1-е сут-ки	2-е сут-ки	3-и сут-ки
Наличие жидкости в брюшной полости	Незначительное	Нет	Нет	Незначительное	Нет	Нет
Характер перистальтики кишечника	Угнетение, с эпизодами восстановления	Восстановление перистальтики	Восстановление перистальтики	Угнетение	Угнетение, с эпизодами восстановления	Восстановление перистальтики
Характер содержимого кишечника	Жидкость и газы в большом количестве	Жидкость и газы в умеренном количестве	Жидкость и газы в весьма небольшом количестве	Жидкость и газы в большом количестве	Жидкость и газы в большом количестве	Жидкость и газы в небольшом количестве
Диаметр кишки, см	2,91 (2,5; 3,7)	2,50 (1,8; 2,9)	1,94 (1,4; 2,5)	2,86 (2,4;3,5)	2,69 (1,9; 3,1)*	2,43 (1,7; 2,6)*
Толщина кишечной стенки, мм	3,46 (3,08; 3,77)	2,71 (2,41; 3,05)	2,30 (2,01; 2,63)	3,38 (3,07; 3,70)	3,09 (2,79; 3,54)*	2,74 (2,43; 3,15)*
Характер складок слизистой оболочки кишечника	Складчатость сглажена	Складчатость восстановлена	Складчатость восстановлена	Складчатость сглажена	Складчатость сглажена	Отделы со сглаженной и восстановленной складчатостью

Примечание: \* - статистически значимые различия с первой группой ( $p < 0,05$ )

По данным ультразвукового сканирования установлено, что в обеих исследованных группах пациентов с механической желтухой в первые сутки имелись признаки существенного заполнения просвета кишечника жидкостью и газом. При этом в первой группе через сутки эти явления были выражены в большей степени, а затем происходила их сравнительно быстрая положительная динамика к восстановлению. Во второй же группе эти явления сохранялись большее время до вторых-третьих суток включительно сохранялась значительная наполненность кишечника.

По данным УЗИ нами исследован и ряд морфологических показателей кишечника (диаметр, толщина стенки). Выявлено, что диаметр кишки и толщина ее стенки в первые сутки у больных первой группы были изменены в большей степени. В последующие же этапы периода наблюдения отмечены следующие изменения: во второй группе пациентов через двое суток диаметр кишечника был больше, чем в первой на 7,6 % ( $p < 0,05$ ), через трое суток – на 25,3 % ( $p < 0,05$ ), толщина стенки в эти сроки была больше на 14,0 и 19,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Отмечено, что сглаженность слизистой оболочки во второй группе пациентов сохранялась вплоть до третьих суток.

Нами был исследован еще один признак течения воспалительного процесса в брюшной полости – продукция экссудата.

Оказалось, что в первые сутки после операции в первой группе пациентов количество выпота из брюшной полости по дренажам выделилось больше на 17,8 % ( $p > 0,05$ ).

В последующие этапы периода наблюдения за больными количество от-

деляемого из брюшной полости в обеих группах было сопоставимо с тенденцией уменьшения, что и явилось основанием для извлечения дренажных трубок из живота (таблица 2).

Таблица 2. – Сроки извлечения дренажей из брюшной полости у больных механической желтухой

<b>Срок после операции</b>	<b>Первая группа</b>	<b>Вторая группа</b>
Одни сутки	-	-
Двое суток	-	-
Трое суток после операции	31 (86,1 %)	26 (81,3 %)
Четверо и более суток после операции	5 (13,9 %)	6 (18,7 %)

Несомненно, течение раннего послеоперационного периода во многом сопряжено с осложнениями в раннем послеоперационном периоде. При их анализе оказалось, что количество осложнений в первой группе составляло 17 (47,2 %), а во второй группе они возникли у 18 (56,3 %) больных. При статистическом анализе существенных различий не было ( $\chi^2=0,177$ ,  $p=0,675$ ) (таблица 3).

Статистически значимых различий осложнений в исследованных группах по системам также не было.

Таблица 3. – Осложнения в раннем послеоперационном периоде у больных механической желтухой

<b>Осложнения</b>	<b>Первая группа (n=36)</b>	<b>Вторая группа (n=32)</b>
<b>Осложнения со стороны ран</b>	5 (13,9 %)	2 (6,3 %) $\chi^2=0,875, p=0,350$
Инфильтраты, гематомы	4 (11,1 %)	2 (6,3 %)
Нагноения	1 (2,8 %)	-
<b>Осложнения со стороны брюшной полости</b>	7 (19,4 %)	8 (25,0 %) $\chi^2=0,194, p=0,660$
Парез кишечника	5 (13,9 %)	6 (18,8 %)
Воспалительные инфильтраты брюшной полости	2 (5,6 %)	1 (3,2 %)
Ранняя спаечная кишечная непроходимость	-	1 (3,2 %)
<b>Осложнения со стороны других органов и систем (экстраабдоминальные)</b>	5 (13,9 %)	8 (25,0 %) $\chi^2=0,915, p=0,339$
Легочные	4 (11,1 %)	4 (12,5 %)
Сердечно-сосудистые	1 (2,8 %)	3 (9,5 %)
Со стороны мочевыделительной системы	-	1 (3,2 %)
<b>Всего</b>	17 (47,2 %)	18 (56,3 %) $\chi^2=0,177, p=0,675$

По классификации осложнений по Clavien-Dindo они распределились так:

осложнения I степени отмечены у 9 (25,0 %) пациентов первой группы и у 8 (25,0 %) больных – второй группы ( $\chi^2=0,0$ ,  $p=1,0$ ); II степени – у 3 (8,3 %) и 2 (6,3 %) соответственно, III степени – у 3 (8,3 %) и 3 (9,5 %) соответственно. Осложнения следующей степени (IV) в обеих группах не было (таблица 4).

Таблица 4. – Послеоперационные осложнения больных механической желтухой по классификации Clavien-Dindo

Осложнения	Первая группа (n=36)	Вторая группа (n=32)
I	9 (25,0 %)	8 (25,0 %) $\chi^2=0,0$ , $p=1,0$
II	3 (8,3 %)	2 (6,3 %) $\chi^2=0,093$ , $p=0,761$
III:	3 (8,3 %)	3 (9,5 %) $\chi^2=0,019$ , $p=0,890$
IIIA	3 (8,3 %)	3 (9,5 %) $\chi^2=0,019$ , $p=0,890$
IIIB	-	-
IV	-	-
<b>Всего</b>	15 (41,7 %)	13 (40,6 %) $\chi^2=0,003$ , $p=0,956$

В целом, согласно этой классификации, количество осложнений в первой группе зарегистрировано у 15 (41,7 %) больных, во второй – у 13 (40,6 %) пациентов ( $\chi^2=0,003$ ,  $p=0,956$ ).

Пребывание больных в стационаре в первой группе больных механической желтухой составило  $13,3 \pm 0,6$  койко-дней, во второй –  $12,6 \pm 0,7$  койко-дней ( $p > 0,05$ ).

### 3.2. Нарушения гомеостаза у больных механической желтухой различного происхождения

Известно, что одним из интегральных показателей расстройств гомеостаза является эндогенная интоксикация. Как указано выше, для ее оценки нами использованы способы, позволяющие определить содержание токсинов гидрофильной и гидрофобной природы. Нами установлено, что у больных I группы содержание токсинов гидрофильной природы, а именно молекул средней массы ( $\lambda=254$  нм и  $\lambda=280$  нм) было повышено по сравнению с нормой на всех этапах клинического наблюдения на 69,2; 110,3; 92,2; 64,2 % ( $p<0,05$ ) и 58,6; 80,6; 71,8; 50,9 % ( $p<0,05$ ) соответственно. У больных II группы количество молекул средней массы при  $\lambda=254$  нм было выше нормы на всём протяжении наблюдения на 44,9; 63,9; 50,5 и 48,0 % ( $p<0,05$ ) соответственно, при  $\lambda=280$  нм на 25,6; 41,4; 43,2 и 26,7 % ( $p<0,05$ ) соответственно (таблица 5).

Таблица 5. – Содержание в плазме крови больных механической желтухой токсинов гидрофильной природы

Показатель		Группа	МСМ - $\lambda=254$ нм (усл. ед)	МСМ - $\lambda=280$ нм (усл. ед)
Норма			0,321±0,022	0,273±0,012
До операции		I	0,543±0,034*	0,433±0,042*
		II	<b>0,465±0,026*</b>	<b>0,343±0,030*</b>
Сроки после операции	2-е сутки	I	0,675±0,041*	0,493±0,038*
		II	<b>0,526±0,034*</b>	<b>0,386±0,036*</b>
	3-и сутки	I	0,617±0,032*	0,469±0,032*
		II	<b>0,483±0,041*</b>	<b>0,391±0,031*</b>
	5-е сутки	I	0,527±0,033*	0,412±0,024*
		II	<b>0,475±0,024*</b>	<b>0,346±0,020*</b>

Примечание здесь и далее: I – первая; II – вторая группа больных; \* – данные, имеющие статистически значимые отличия с данными, принятыми за норму ( $p<0,05$ ); жирный шрифт – статистически значимые отличия между соответствующими данными I и II групп

Сравнивая показатели обеих групп, нами зафиксировано, что у больных I группы показатели молекул средней массы при  $\lambda=254$  нм были выше аналогичного показателя II группы на всех этапах наблюдения на 14,3; 22,1; 21,7 и 9,9 % ( $p<0,05$ ) соответственно, а при  $\lambda=280$  нм – на 20,8; 21,7; 16,6 и 16,0 % ( $p<0,05$ ) соответственно (рисунок 1).

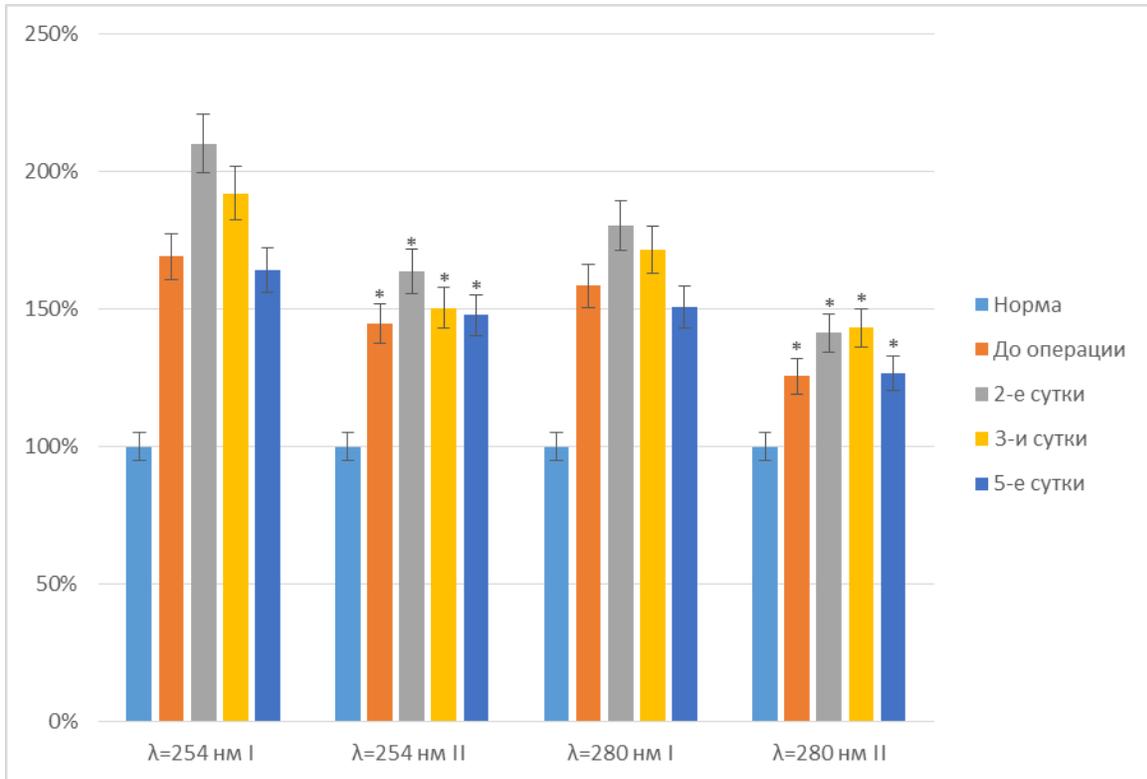


Рисунок 1. – Динамика содержания молекул средней массы у пациентов механической желтухой

Ниже приводи данные по содержанию токсинов гидрофобной природы, которые оценены по альбумину (таблица 6).

Нами установлено, что у больных механической желтухой неопухолевого генеза показатель общей концентрации альбумина на всех этапах клинического наблюдения был понижен по сравнению с нормой на 10,2; 15,8; 14,5 и 8,3 % ( $p<0,05$ ) соответственно, эффективной концентрации альбумина – на 24,5; 35,2; 33,7 и 26,4 % ( $p<0,05$ ) соответственно, резерва связывания альбумина – на 14,5; 18,1; 19,3 и 15,7 % ( $p<0,05$ ) соответственно (рисунок 2).

Таблица 6. – Содержание в плазме крови больных механической желтухой токсинов гидрофобной природы

Показатель		Группа	Общая концентрация альбумина (г/л)	Эффективная концентрация альбумина (г/л)	Резерв связывания альбумина (усл.ед.)	Индекс токсичности плазмы по альбумину (усл.ед.)
<b>Норма</b>			46,9±1,3	40,9±1,2	0,83±0,04	0,13±0,01
<b>До операции</b>		I	42,1±1,4*	30,9±1,5*	0,71±0,04*	0,43±0,03*
		II	<b>38,6±1,5*</b>	<b>25,2±1,3*</b>	<b>0,64±0,03*</b>	<b>0,54±0,04*</b>
<b>Сроки наблюдения послеоперационного</b>	2-е сутки	I	39,5±1,6*	26,5±1,4*	0,68±0,04*	0,51±0,03*
		II	<b>35,2±1,7*</b>	<b>20,6±1,6*</b>	<b>0,57±0,03*</b>	<b>0,72±0,04*</b>
	3-и сутки	I	40,1±1,9*	27,1±1,6*	0,67±0,03*	0,49±0,02*
		II	<b>35,3±1,6*</b>	<b>21,3±1,5*</b>	<b>0,59±0,02*</b>	<b>0,67±0,04*</b>
	5-е сутки	I	43,0±1,2*	30,1±1,3*	0,70±0,03*	0,43±0,02*
		II	<b>37,3±1,4*</b>	<b>23,0±1,4*</b>	<b>0,62±0,04*</b>	<b>0,59±0,03*</b>

Индекс токсичности плазмы был выше нормы на всем протяжении наблюдения на 230,8; 292,3; 276,9 и 230,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

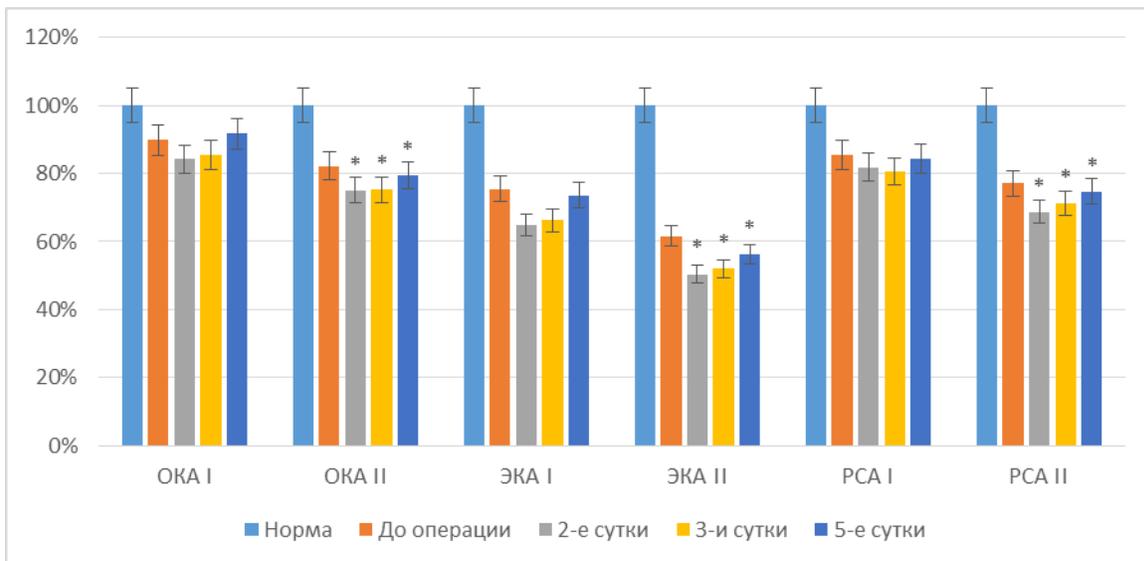


Рисунок 2. – Динамика содержания некоторых продуктов гидрофобной природы у больных механической желтухой

У больных механической желтухой опухолевой природы значения показателя ОКА по сравнению с нормой были ниже на всем протяжении наблюдения на 17,7; 25,0; 24,7 и 20,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, а ЭКА – на 38,4; 49,6; 47,9 и 43,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, резерв связывания альбумина – на 22,9; 31,3; 28,9 и 25,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Индекс токсичности плазмы был повышен относительно нормы на этапах наблюдения на 315,4; 453,8; 415,4 и 353,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 3).

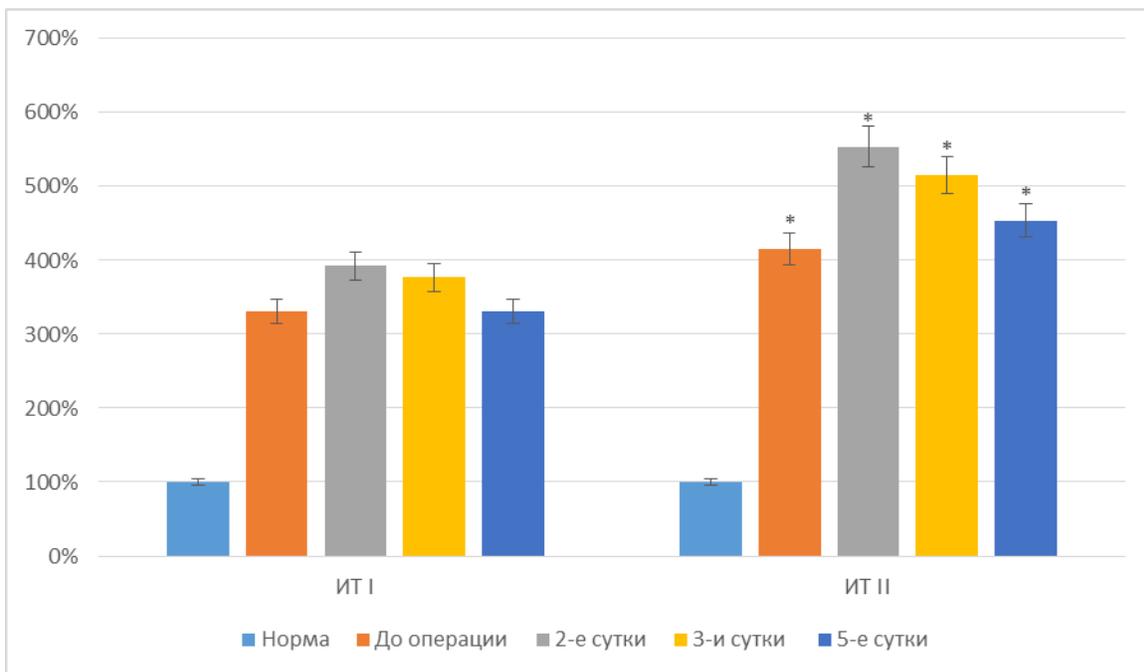


Рисунок 3. – Динамика показателя индекса токсичности плазмы у больных механической желтухой.

Сравнивая показатели обеих групп, нами зафиксировано, что у больных II группы значения показателей ОКА, ЭКА и РСА были ниже аналогичных показателей больных I группы (до операции – на 8,3; 18,5 и 9,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, на 2-е сутки – на 10,9; 22,3 и 16,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, на 3-и – на 10,2; 14,2 и 9,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, на 5-е сутки – на 12,0; 21,4 и 11,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно). ИТ плазмы был больше во II группе на всех этапах периода наблюдения на 25,6; 41,2; 36,7 и 37,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При изучении явлений оксидативного стресса и активности фосфолипаз у больных механической желтухой различного происхождения выявлены существенные различия (таблица 7).

Таблица 7. – Показатели перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности больных механической желтухой в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Группа	ДК (у.е./мг липидов)	ТБК (нМоль/г белка)	СОД, (усл. ед.)	ФЛ А <sub>2</sub> (мкмоль/с/г белка)	
Норма		223,1 ±10,8	2,38 ±0,11	4,98 ±0,18	0,09 ±0,01	
До операции	I	356,4 ±12,1*	4,09 ±0,23*	3,59 ±0,21*	0,57 ±0,04*	
	II	<b>308,2</b> ±11,3*	<b>3,52</b> ±0,18*	<b>3,88</b> ±0,19*	<b>0,40</b> ±0,04*	
Сроки наблюдения послеоперационного периода	2-е сутки	I	392,8 ±14,7*	4,26 ±0,29*	3,24 ±0,18*	0,65 ±0,06*
		II	<b>325,8</b> ±16,3*	<b>3,62</b> ±0,25*	<b>3,71</b> ±0,16*	<b>0,45</b> ±0,07*
	33-и сутки	I	374,2 ±13,5*	4,03 ±0,23*	3,32 ±0,15*	0,67 ±0,07*
		II	<b>310,6</b> ±14,8*	<b>3,44</b> ±0,15*	<b>4,05</b> ±0,18*	<b>0,47</b> ±0,06*
	5-е сутки	I	309,7 ±11,2*	3,58 ±0,19*	3,93 ±0,19*	0,57 ±0,05*
		II	<b>261,3</b> ±13,0*	<b>3,01</b> ±0,14*	4,37 ±0,15*	<b>0,38</b> ±0,04*

У больных механической желтухой неопухолевого происхождения на фоне стандартной терапии содержание диеновых конъюгатов было повышено (на 59,8; 76,1; 67,7 и 38,8 % (p<0,05) по сравнению с нормой) на всём протяжении наблюдения, ТБК-активных продуктов на 71,8; 79,0; 69,3 и 50,4 % (p<0,05), активность Фос-

фолипазы А2 на 533,3; 622,2; 644,4 и 533,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Активность супероксиддисмутазы была ниже нормы на всех этапах клинического наблюдения на 27,9; 34,9; 33,3 и 21,1 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 4).

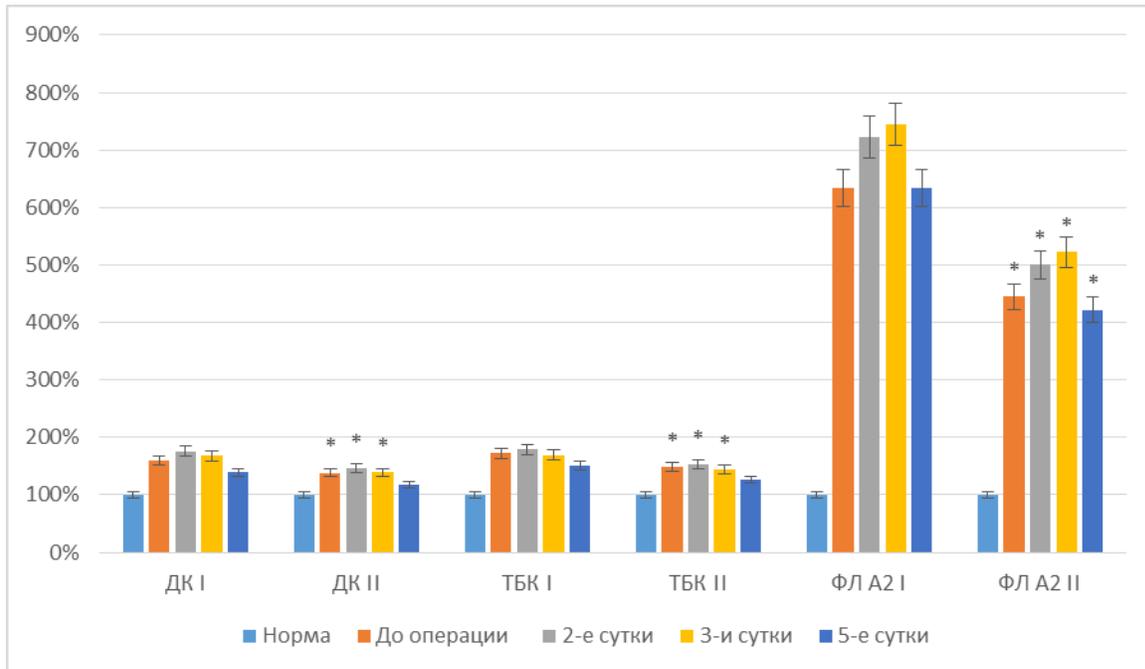


Рисунок 4. – Показатели перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности больных механической желтухой в раннем послеоперационном периоде на фоне стандартной терапии

У больных механической желтухой опухолевого генеза на фоне стандартной терапии количество диеновых конъюгат превышало норму на всех этапах наблюдения на 38,1; 46,0; 39,2 и 17,1 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-активных продуктов на 47,9; 52,1; 44,5 и 26,5 % ( $p < 0,05$ ), активность фосфолипазы А2 на 344,4; 400,0; 422,2 и 322,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Активность супероксиддисмутазы была понижена относительно нормы на всём протяжении наблюдения на 22,1; 25,5; 18,7 и 12,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Сравнивая показатели обеих групп, нами установлено, что у больных II группы как до операции, так и на этапах раннего послеоперационного периода уровень диеновых конъюгат был ниже, чем у больных I группы на 13,5; 17,0; 17,2 и 15,5 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-активных продуктов на 13,9; 14,6; 14,5 и 16,0 % ( $p < 0,05$ )

соответственно. Активность супероксиддисмутазы была выше до операции, на 2-е и 3-и сутки на 8,2; 14,5 и 22,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 5).

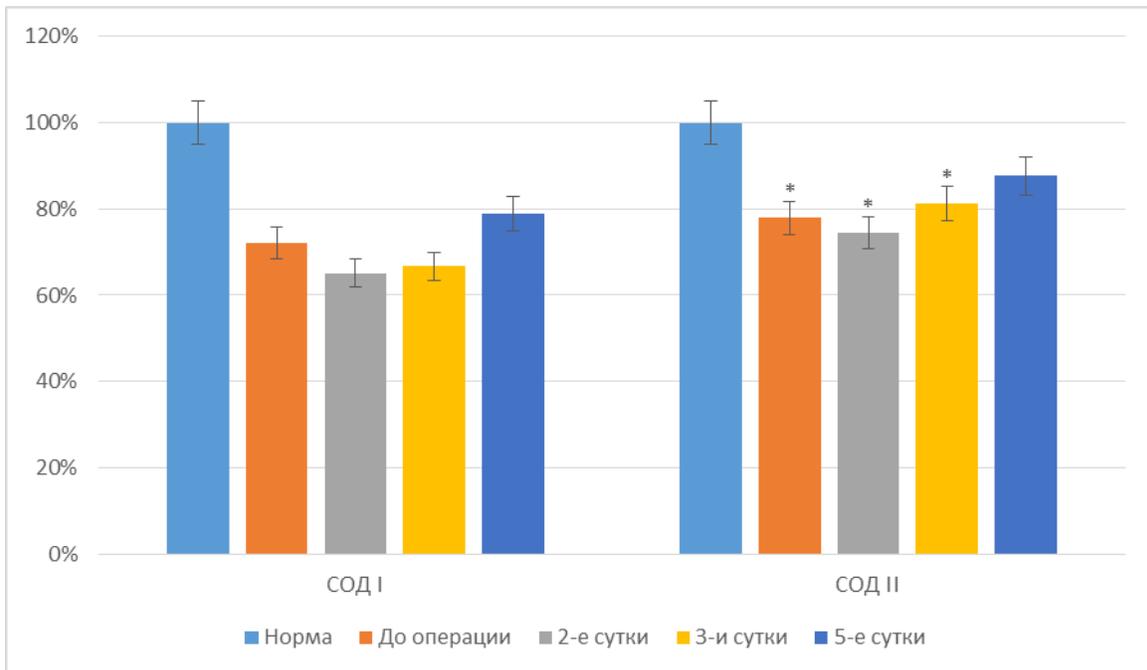


Рисунок 5. – Показатель активности супероксиддисмутазы больных механической желтухой в раннем послеоперационном периоде на фоне стандартной терапии

Активность фосфолипазы А2 в этой группе пациентов механической желтухой была ниже на всех этапах наблюдения на 29,1; 30,8; 29,2 и 33,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Следовательно, при механической желтухе уровень водорастворимых токсических продуктов, интенсивность перекисного окисления мембранных липидов, фосфолипазная активность до операции и в раннем послеоперационном периоде более выражены при неопухолевой природе патологии. При этом коррекция явлений эндотоксемии и оксидативного стресса у такого рода больных после операции на фоне стандартизированной терапии происходит сравнительно быстрее.

### 3.3. Функциональное состояния печени и кишечника у больных механической желтухой

При различных причинах механической желтухи нами оценено функциональное состояние печени и кишечника (таблица 8).

Таблица 8. – Показатели функционального статуса печени больных механической желтухой в раннем послеоперационном периоде

Показатель		Группа	Билирубин общий (мкмоль/л)	Билирубин прямой, (мкмоль/л)	Мочевина (ммоль/л)
<b>Норма</b>			13,07±0,83	3,69±0,34	3,58±0,21
<b>До операции</b>	I		135,12±12,15*	108,63±11,17*	13,24±0,82*
	II		143,43±8,07*	91,61±6,92*	14,98±0,76*
<b>Сроки наблюдения послеоперационного</b>	2-е сутки	I	108,45±6,78*	87,87±5,09*	11,42±0,77*
		II	<b>131,61±7,26*</b>	<b>103,39±6,08*</b>	<b>14,70±0,81*</b>
	3-и сутки	I	90,79±5,73*	68,33±4,11*	9,83±0,54*
		II	<b>128,80±7,03*</b>	<b>97,74±5,72*</b>	<b>12,97±0,64*</b>
	5-е сутки	I	69,84±5,08*	46,91±3,02*	5,45±0,28*
		II	<b>119,73±6,25*</b>	<b>89,52±4,82*</b>	<b>8,63±0,55*</b>

У больных механической желтухой неопухолевой природы содержание общего билирубина было повышено по сравнению с нормой на всех этапах клинического наблюдения на 933,8, 729,8, 594,6 и 434,4 % ( $p<0,05$ ), прямого билирубина – на 2843,9, 2281,3, 1751,8 и 1252,6 % ( $p<0,05$ ), мочевины – на 269,8, 219,0 174,6 и 52,2 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

У пациентов механической желтухой опухолевого генеза количество общего билирубина превышало нормальные значения на всём протяжении

наблюдения на 997,4; 907,0; 885,5 и 816,1 ( $p<0,05$ ), прямого билирубина на 2382,7; 2701,9; 2548,8 и 2326,0 % ( $p<0,05$ ), мочевины на 318,4; 310,6; 262,3 и 141,1 % ( $p<0,05$ ) соответственно (рисунок 6).

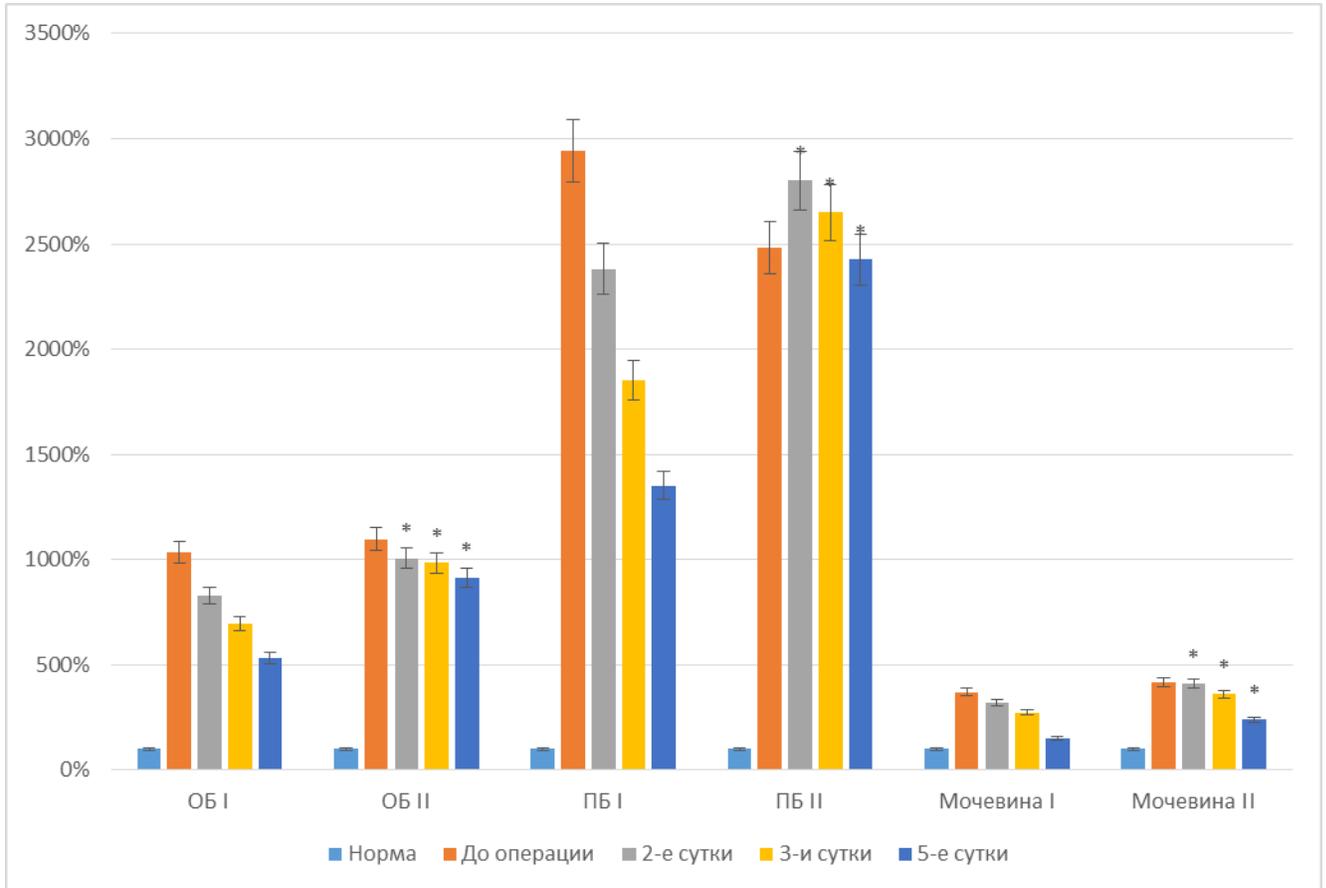


Рисунок 6. – Динамика изменения содержания некоторых показателей функционального состояния печени больных механической желтухой в послеоперационном периоде

Сравнивая показатели обеих групп нами установлено, что все три показателя во II группе были выше аналогичных в I группе на 2-е сутки 21,4; 17,5 и 28,7 % ( $p<0,05$ ), на 3-и сутки на 41,9; 43,0 и 31,9 % ( $p<0,05$ ), на 5-е сутки на 71,4; 90,8 и 53,4 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

У больных механической желтухой неопухолевой природы активность АЛТ была выше нормы на всех этапах наблюдения на 216,7; 207,5; 177,8 и 109,2

% ( $p<0,05$ ), АСТ на 202,8; 160,7; 132,2 и 94,1 % ( $p<0,05$ ), щелочной фосфатазы на 531,1; 481,2; 449,9 и 410,0 % ( $p<0,05$ ) соответственно (таблица 9).

У больных механической желтухой опухолевого генеза уровень АЛТ превышал нормальные значения на всём протяжении наблюдения на 279,5; 293,7; 255,5 и 213,5 % ( $p<0,05$ ), АСТ на 243,4; 214,1; 203,2 и 170,3 % ( $p<0,05$ ), щелочной фосфатазы на 674,1; 639,7; 593,4 и 560,0 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

Таблица 9. – Показатели функционального статуса печени больных механической желтухой в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Группа	АЛТ (ед./л)	АСТ (ед./л)	ЩФ (ед./л)	
Норма		41,17±3,08	39,34±4,06	121,87±9,12	
До операции	I	130,17±10,17*	119,13±8,79*	769,17±44,43*	
	II	<b>156,23±12,08*</b>	<b>135,09±9,23*</b>	<b>943,41±56,12*</b>	
Сроки наблюдения послеоперационного периода	2-е сутки	I	126,58±10,37*	708,35±38,26*	
		II	<b>162,09±11,52*</b>	<b>901,47±50,68*</b>	
	3-и сутки	I	114,36±8,76*	91,35±6,79*	670,14±29,58*
		II	<b>146,34±12,08*</b>	<b>119,29±8,89*</b>	<b>845,01±52,86*</b>
	5-е сутки	I	86,12±5,87*	76,37±6,68*	621,56±30,52*
		II	<b>129,07±8,34*</b>	<b>106,34±6,82*</b>	<b>804,35±48,21*</b>

Сравнивая показатели обеих групп, нами установлено, что активность АЛТ, АСТ и ЩФ у больных II группы была выше, чем у больных I группы до операции на 20,0; 13,4 и 22,7 % ( $p<0,05$ ), на 2-е сутки на 28,1; 20,5 и 27,3 %

( $p < 0,05$ ), на 3-и сутки на 27,96; 30,59 и 26,09 % ( $p < 0,05$ ), на 5-е сутки на 49,9; 39,2 и 29,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 7).

Таким образом, при механической желтухе возникает поражение печени, о чем свидетельствуют существенные изменения исследованных показателей ее функционального статуса при поступлении больных в клинику (до операции). При этом обращает на себя внимание факт, что после снятия блока и восстановления проходимости желчевыводящих путей восстановление функционального статуса печени при доброкачественной причине болезни на фоне проводимой стандартизированной терапии происходит сравнительно быстрее, нежели при опухолевой природе болезни.

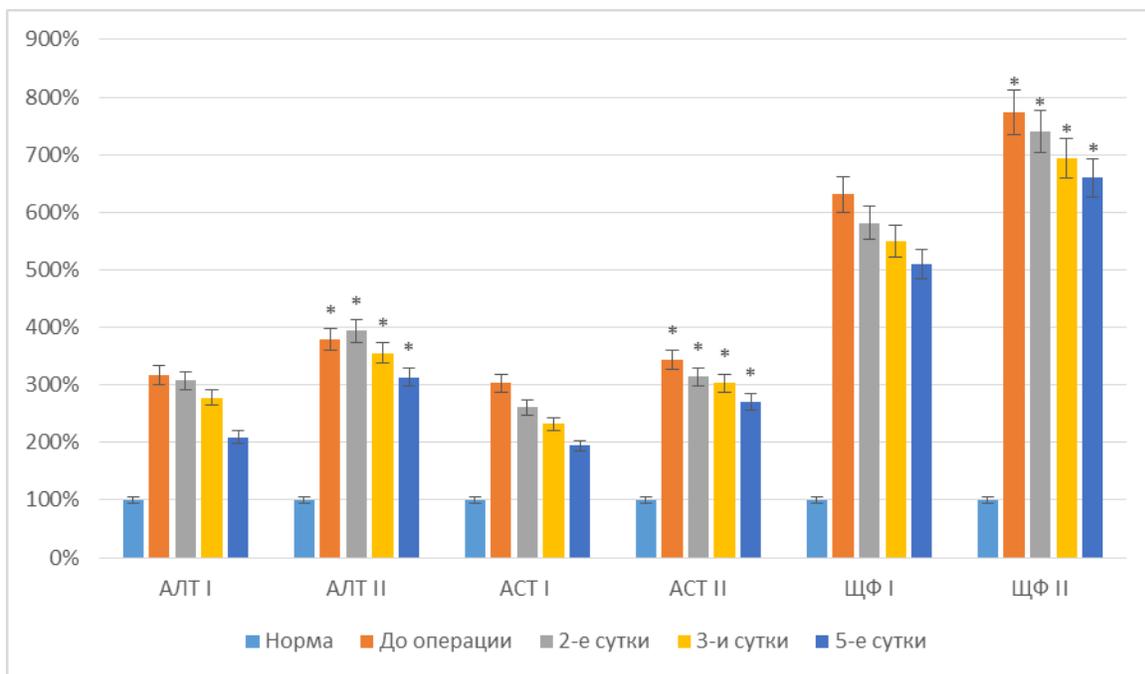


Рисунок 7. – Динамика изменения некоторых показателей функционального статуса печени больных механической желтухой в раннем послеоперационном периоде.

Установленный факт, доказывает особенности проявлений реактивности печени к основному патогенетическому агенту. По всей видимости, несмотря на то, что при поступлении в клинику поражение печени у больных первой группы,

судя по исследованным показателям, были выражены в большей степени, ткани органа не «потеряли» способность к быстрому восстановлению после устранения блока желчеоттоку. Итогом явилось сравнительно быстрое восстановление исследованных функций (пигментрегулирующей, альбуминсинтезирующей и альбуминметаболизирующей, детоксицирующей).

При опухолевой же природе возникновения желтухи происходило медленно, что и способствовало глубине поражения печени и, как следствие, замедленное ее восстановление на фоне стандартной терапии.

При исследовании функционального статуса кишечника нами выявлена весьма интересная динамика. Некоторые аспекты нами представлены в начале главы при характеристике течения раннего послеоперационного периода.

Для определения степени поражения кишечника, как указано в главе 2, применены известные способы: тест лактулоза/маннитол; оценка выраженности энтеральной недостаточности по способу А.П. Власова с соавт. (2019), основанному на определении содержания МСМ и перистальтики кишечника (таблица 10).

Использование теста лактулоза/маннитол при поступлении больных механической желтухой в хирургическую клинику показало, что как до операции, так и в раннем послеоперационном периоде имелись существенные изменения функционального статуса кишечника. Немаловажным было и то, что функциональные отклонения кишечника у больных механической желтухой возникали вне зависимости от ее происхождения. При сравнительной же оценке показателей, характеризующих поражение кишечника в исследованных группах, выяснено, что при механической желтухе опухолевого происхождения они более значимые и на фоне проводимой стандартизированной терапии корригировались медленнее. Забегая вперед укажем, что такого рода динамика определялась и на фоне комплексной терапии (4 и 5-я главы).

Таблица 10. – Энтеральные проявления у больных механической желтухой различного происхождения ( $M \pm m$ )

Показатель		Группа	Показатель энтеральной недостаточности по тесту лактулоза/маннитол (усл.ед.)	Показатель энтеральной недостаточности по уровню МСМ и активности кишечной перистальтики (баллы)
Норма			0,0261±0,0012	-
До операции		I	0,0329±0,0019*	-
		II	<b>0,0384±0,0021*</b>	-
Сроки наблюдения послеоперационного периода	2-е сутки	I	0,0487±0,0023*	2,71±0,04
		II	<b>0,0592±0,0026*</b>	<b>3,17±-0,08</b>
	3-и сутки	I	0,0378±0,0017*	2,17±0,05
		II	<b>0,0498±0,0020*</b>	<b>2,96±-0,06</b>
	5-е сутки	I	0,0313±0,0015*	1,23±0,04
		II	<b>0,0399±0,0018*</b>	<b>2,16±-0,05</b>

Итак, анализируя показатели выбранных оценочных тестов, отметим, что при поступлении больных по тесту лактулоза/маннитол уже регистрировались нарушения энтеральной функции. Оказалось, что значение показателя в первой группе были выше нормы на 26,1 % ( $p < 0,05$ ), во второй – на 47,1 % ( $p < 0,05$ ). При сравнительной оценке энтеральная барьерная функция страдала в большей степени при механической желтухе опухолевого происхождения. Значения исследованного теста у такого рода больных были больше, чем в первой группе на 16,7 % ( $p < 0,05$ ).

В раннем послеоперационном периоде указанные изменения функционального статуса кишечника возрастали, особенно у пациентов второй группы. Так, через двое суток показатель теста лактулоза/маннитол в первой группе был выше референсных значений на 86,6 % ( $p < 0,05$ ), а во второй группе в этот срок прирост составил 126,0 % ( $p < 0,05$ ). Отметим, что при сравнении данных выявлено увеличение значения показателя во второй группе, по сравнению с первой, на 21,6 % ( $p < 0,05$ ).

Значительное различие функционального статуса кишечника отмечено в этот срок и по второму используемому тесту – показателю энтеральной недостаточности по уровню молекул средней массы (МСМ) и активности кишечной перистальтики. Его значение в первой группе составило  $2,71 \pm 0,04$  баллов, тогда как во второй –  $3,17 \pm 0,08$  баллов, что было достоверно больше, чем в первой группе на 16,9 % ( $p < 0,05$ ).

В следующий контрольный этап – трое суток после восстановления пассажа желчи – значительные отличия функционального статуса кишечника сохранялись. Так, значение теста лактулоза/маннитол в первой группе было выше нормы на 44,8 % ( $p < 0,05$ ), во второй – на 90,8 % ( $p < 0,05$ ). Значительное различие значений показателя в группах сохранялось и составило 31,7 % ( $p < 0,05$ ).

В этот срок показатель второго теста энтеральной недостаточности в первой группе пациентов механической желтухой снижался до  $2,17 \pm 0,05$  баллов, тогда как во второй он был на уровне  $2,96 \pm 0,06$  баллов, что было больше первого на 36,4 % ( $p < 0,05$ ).

Через пять суток после хирургического лечения значения теста лактулоза/маннитол в первой группе снижались и были выше контроля только на 19,9 % ( $p < 0,05$ ). Во второй группе пациентов в этот срок показатель указанного теста снижался незначительно и был выше референтного уровня на 52,9 % ( $p < 0,05$ ). При сравнительной характеристике энтерального поражения по этому тесту выявлено существенное его увеличение во второй группе – на 27,5 % ( $p < 0,05$ ).

В этот срок по показателю энтеральной недостаточности, определяемой по уровню молекул средней массы и активности кишечной перистальтики, (второй тест) получены следующие данные. Оказалось, что в первой группе больных механической желтухой доброкачественного происхождения значение тестов было  $1,23 \pm 0,04$  баллов, тогда как во второй группе -  $2,16 \pm 0,05$  баллов, что оказалось значительно больше первого на 75,6 % ( $p < 0,05$ ).

Представленные материалы, показывают ряд особенностей проявлений энтерального поражения у пациентов механической желтухой различного происхождения.

Во-первых, исследования показали, что при поступлении больных (до операции) отмечаются значительные нарушения функционального состояния кишечника, которые при механической желтухе опухолевого генеза были выражены в сравнительно большей степени, чем у таковых при доброкачественной природе заболевания.

Во-вторых, в ранние сроки (до 3-х суток) послеоперационного периода после восстановления пассажа желчи отмечается большее поражение кишечника с последующим его уменьшением.

В-третьих, процесс восстановления функционального статуса кишечника у больных механической желтухой опухолевой природы в раннем послеоперационном периоде происходит медленнее, чем при механической желтухе неопухолевого происхождения.

**Глава 4.**  
**ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА И**  
**НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ**  
**ЖЕЛТУХОЙ НЕОПУХОЛЕВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА ФОНЕ**  
**КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С РЕМАКСОЛОМ**

**4.1. Течение раннего послеоперационного периода у больных**  
**механической желтухой**

У пациентов, перенесших оперативные вмешательства по поводу механической желтухи неопухолевого происхождения, на основании данных клинико-лабораторно-инструментальных исследований установлено, что течение раннего послеоперационного периода на фоне комплексной терапии с гепатопротектором было благоприятнее.

Показано, что при такого рода терапии отмечен ряд признаков, которые дают основание для утверждения эффективности такого рода лечения.

Оказалось, что у пациентов, оперированных по поводу механической желтухи неопухолевой природы, восстановление моторной функции кишечника происходило быстрее (таблица 11).

Установлено, что по данным ультразвукового исследования, в обеих группах пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза в первые сутки имелись признаки существенного заполнения просвета кишечника жидкостью и газом, которые в последующем ликвидировались быстрее в третьей группе пациентов.

Установлено сравнительно быстрое восстановление УЗИ-картины кишечника. Так, диаметр кишки и толщина ее стенки в первые сутки у больных первой группы, по сравнению с третьей, были изменены в большей степени, хотя статистически незначимо.

Таблица 11. – Результаты ультразвукового исследования кишечника и брюшной полости в раннем послеоперационном периоде больных механической желтухой неопухолевого происхождения на фоне комплексной терапии

Показатель	Первая группа			Третья группа		
	1-е сут-ки	2-е сут-ки	3-и сут-ки	1-е сут-ки	2-е сут-ки	3-и сут-ки
Наличие жидкости в брюшной полости	Незначительное	Нет	Нет	Незначительное	Нет	Нет
Характер перистальтики кишечника	Угнетение, с эпизодами восстановления	Восстановление перистальтики	Восстановление перистальтики	Угнетение, с эпизодами восстановления	Восстановление перистальтики	Восстановление перистальтики
Характер содержимого кишечника	Жидкость и газы в большом количестве	Жидкость и газы в умеренном количестве	Жидкость и газы в весьма небольшом количестве	Жидкость и газы в большом количестве	Жидкость и газы в умеренном количестве	Жидкость и газы в весьма небольшом количестве
Диаметр кишки, см	2,91 (2,5; 3,7)	2,50 (1,8; 2,9)	1,94 (1,4; 2,5)	2,62 (2,2;3,3)	2,13 (1,6; 2,4)*	1,42 (1,1; 1,9)*
Толщина кишечной стенки, мм	3,46 (3,08; 3,77)	2,71 (2,41; 3,05)	2,30 (2,01; 2,63)	3,17 (3,01; 3,73)	2,29 (2,02; 2,89)*	2,03 (1,92; 2,34)*
Характер складок слизистой оболочки кишечника	Складчатость сглажена	Складчатость восстановлена	Складчатость восстановлена	Складчатость сглажена	Складчатость восстановлена	Складчатость восстановлена

Примечание: \* - статистически значимые различия с первой группой ( $p < 0,05$ )

В последующие же этапы периода наблюдения отмечены следующие изменения: во второй группе пациентов через двое суток диаметр кишечника был больше, чем в первой группе на 14,8 % ( $p < 0,05$ ), через трое суток – на 26,8 % ( $p < 0,05$ ). Толщина стенки в эти сроки была больше на 15,5 и 11,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Отмечено, что сглаженность слизистой оболочки кишечника в третьей группе пациентов сохранялась в первые сутки после операции, затем происходило восстановление макровизуальной картины органа.

При включении гепатопротектора в комплексную терапию явления воспаления в брюшной полости, судя по продукции экссудата, уменьшались сравнительно быстрее. Оказалось, что через двое суток после операции в третьей группе пациентов количество выпота из брюшной полости по дренажам выделилось меньше, чем в первой на 23,5 % ( $p < 0,05$ ). В следующие этапы количество отделяемого из брюшной полости в этой группе также уменьшалось. Указанный эффект реализовался в показаниях извлечения дренажей из брюшной полости (таблица 12).

Таблица 12 – Сроки удаления из брюшной полости дренажных трубок у пациентов механической желтухой доброкачественного генеза

<b>Срок после операции</b>	<b>Первая группа</b>	<b>Третья группа</b>
Одни сутки	-	-
Двое суток	-	4 (11,1 %)
Трое суток после операции	31 (86,1 %)	30 (83,3 %)
Четверо и более суток после операции	5 (13,9 %)	2 (5,6 %)

При оценке осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов механической желтухой неопухолевого происхождения, терапия которых включала и гепатопротектор, установлено уменьшение их количества.

Оказалось, что количество осложнений в первой группе составляло 17 (47,2 %), тогда как в третьей группе их стало существенно меньше – 6 (16,7 %) ( $\chi^2=4,041$ ,  $p=0,045$ ) (таблица 13).

Таблица 13. – Осложнения в раннем послеоперационном периоде у больных механической желтухой

<b>Осложнения</b>	<b>Первая группа</b>	<b>Третья группа</b>
<b>Осложнения со стороны ран</b>	5 (13,9 %)	2 (5,6 %) $\chi^2=1,173$ , $p=0,279$
Инфильтраты, гематомы	4 (11,1 %)	2 (5,6 %)
Нагноения	1 (2,8 %)	-
<b>Осложнения со стороны брюшной полости</b>	7 (19,4 %)	2 (5,6 %) $\chi^2=2,479$ , $p=0,116$
Парез кишечника	5 (13,9 %)	1 (2,8 %)
Воспалительные инфильтраты брюшной полости	2 (5,6 %)	1 (2,8 %)
Ранняя спаечная кишечная непроходимость	-	-
<b>Осложнения со стороны других органов и систем (экстраабдоминальные)</b>	5 (13,9 %)	2 (5,6 %) $\chi^2=1,173$ , $p=0,279$
Легочные	4 (11,1 %)	-
Сердечно-сосудистые	1 (2,8 %)	1 (2,8 %)
Со стороны мочевыделительной системы	-	1 (2,8 %)
<b>Всего</b>	17 (47,2 %)	6 (16,7 %) $\chi^2=4,041$ , $p=0,045$

При их анализе оказалось, что их количество уменьшалось по всем исследованным группам осложнений. Однако достоверных отличий не было.

Согласно классификации Clavien-Dindo, количество послеоперационных осложнений на фоне комплексной терапии с гепатопротектором также уменьшалось статистически значимо с 15 (41,7 %) в первой группе до 5 (13,9 %) – в третьей группе ( $\chi^2=3,960$ ,  $p=0,045$ ). Существенных же различий их количества по степеням не установлено (таблица 14).

Таблица 14. – Послеоперационные осложнения больных механической желтухой по классификации Clavien-Dindo

<b>Осложнения (степень)</b>	<b>Первая группа</b>	<b>Третья группа</b>
I	9 (25,0 %)	3 (8,3 %) $\chi^2=2,585$ , $p=0,108$
II	3 (8,3 %)	1 (2,8 %) $\chi^2=0,948$ , $p=0,331$
III:	3 (8,3 %)	1 (2,8 %) $\chi^2=0,948$ , $p=0,331$
IIIA	3 (8,3 %)	1 (2,8 %) $\chi^2=0,948$ , $p=0,331$
IIIB	-	-
IV	-	-
<b>Всего</b>	<b>15 (41,7 %)</b>	<b>5 (13,9 %)</b> <b><math>\chi^2=3,960</math>, <math>p=0,047</math></b>

В третьей группе пребывание больных в клинике было  $11,2 \pm 0,5$  койко-дня, что было меньше, чем в первой группе ( $13,3 \pm 0,6$  койко-дней) на 2,1 койко-дня ( $p < 0,05$ ).

## 4.2. Нарушения гомеостаза у больных механической желтухой неопухолевого происхождения на фоне комплексной терапии с ремаксолом

Клинико-лабораторными исследованиями установлено, что включение в комплексную терапию гепатопротектора приводит к заметным эффектам в коррекции нарушений гомеостаза.

Нами прослежено влияние такого рода лечения на эндтоксемию, оксидативный стресс и фосфолипазную активность (таблица 15).

Таблица 15. – Содержание в плазме крови больных механической желтухой неопухолевого происхождения токсинов гидрофильной природы

Показатель		Группа	МСМ - $\lambda=254$ нм (усл. ед)	МСМ - $\lambda=280$ нм (усл. ед)
Норма			0,321±0,022	0,273±0,012
До операции		I	0,543±0,034*	0,433±0,042*
		III	0,562±0,029*	0,420±0,036*
Сроки наблюдения послеоперационного периода	2-е сутки	I	0,675±0,041*	0,493±0,038*
		III	<b>0,578±0,032*</b>	<b>0,408±0,035*</b>
	3-и сутки	I	0,617±0,032*	0,469±0,032*
		III	<b>0,438±0,042*</b>	<b>0,379±0,034*</b>
	5-е сутки	I	0,527±0,033*	0,412±0,024*
		III	<b>0,448±0,025*</b>	<b>0,343±0,022*</b>

Примечание здесь и далее: I – первая; III – третья группа больных; \* – данные, имеющие статистически значимые отличия с данными, принятыми за норму ( $p<0,05$ ); жирный шрифт – статистически значимые отличия между соответствующими данными I и III групп.

У больных механической желтухой неопухолевого генеза на фоне стандартной терапии содержание токсинов гидрофильной природы – молекул средней массы ( $\lambda=254$  нм и  $\lambda=280$  нм) – было повышено по сравнению с нормой на всех этапах клинического наблюдения на 69,2; 110,3; 92,2 и 64,2 % ( $p<0,05$ ) и 58,6; 80,6; 71,8 и 50,9 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

У больных механической желтухой неопухолевого генеза на фоне комплексной терапии уровень молекул средней массы при  $\lambda=254$  нм превышал норму на всем протяжении наблюдения на 75,1; 80,1; 36,5 и 39,6 % ( $p<0,05$ ), а при  $\lambda=280$  нм на 53,8; 49,5; 38,8 и 25,6 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

Сравнивая показатели обеих групп нами установлено, что у больных III группы содержание молекул средней массы при  $\lambda=254$  нм было ниже, чем у больных I группы на 2-е, 3-и и 5-е сутки после оперативного лечения на 14,4; 29,0 и 15,0 % ( $p<0,05$ ), при  $\lambda=280$  нм на 17,2; 19,2 и 16,8 % ( $p<0,05$ ) соответственно (рисунок 8).

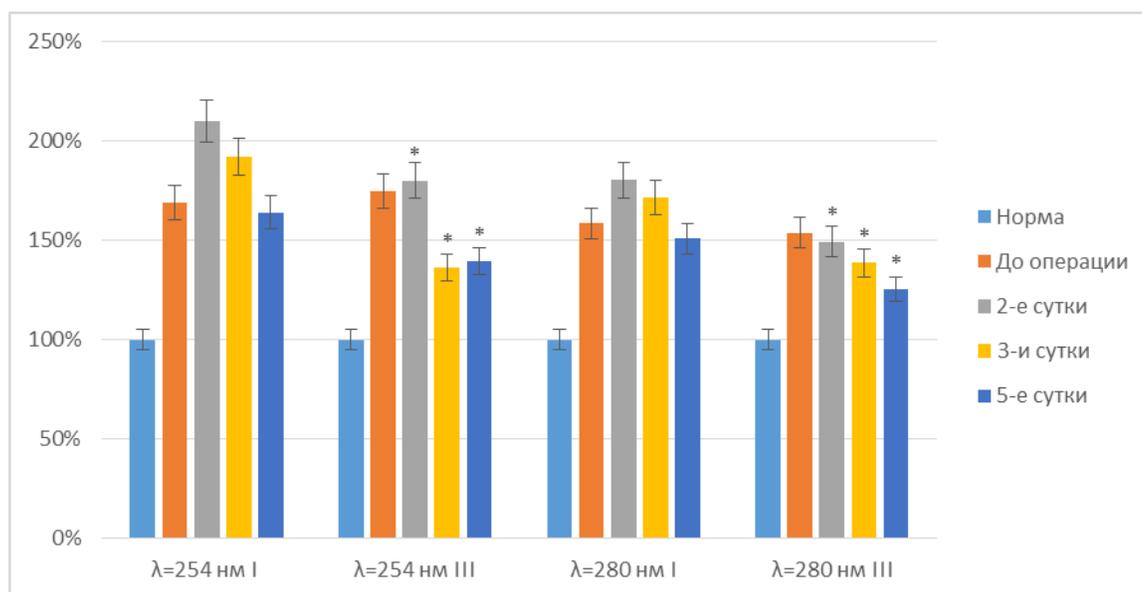


Рисунок 8. – Динамика содержания молекул средней массы у пациентов механической желтухой неопухолевого генеза на фоне комплексной терапии

На фоне комплексной терапии зарегистрированы существенные изменения уровня токсинов гидрофобной природы, уровень которых определяли по содержанию общей и эффективной концентрации альбумина.

У больных механической желтухой неопухолевого генеза на фоне стандартной терапии показатель общей концентрации альбумина на всех этапах клинического наблюдения был понижен по сравнению с нормой на 10,2; 15,8; 14,5 и 8,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, эффективной концентрации альбумина – на 24,5; 35,2; 33,7 и 26,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, резерва связывания альбумина – на 14,5; 18,1; 19,3 и 15,7 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (таблица 16)

Таблица 16. – Содержание в плазме крови больных механической желтухой неопухолевого происхождения токсинов гидрофобной природы

Показатель		Группа	Общая концентрация альбумина (г/л)	Эффективная концентрация альбумина (г/л)	Резерв связывания альбумина (усл.ед.)	Индекс токсичности плазмы по альбумину (усл.ед.)
<b>Норма</b>			46,9±1,3	40,9±1,2	0,83±0,04	0,13±0,01
<b>До операции</b>		I	42,1±1,4*	30,9±1,5*	0,71±0,04*	0,43±0,03*
		III	41,8±1,5*	31,6±1,5*	0,70±0,05*	0,46±0,02*
<b>Сроки наблюдения послеоперационного</b>	2-е сутки	I	39,5±1,6*	26,5±1,4*	0,68±0,04*	0,51±0,03*
		III	40,3±1,8*	27,2±1,5*	0,66±0,03*	0,49±0,04*
	3-и сутки	I	40,1±1,9*	27,1±1,6*	0,67±0,03*	0,49±0,02*
		III	41,6±1,7*	<b>32,5±1,7*</b>	<b>0,76±0,04*</b>	<b>0,36±0,04*</b>
	5-е сутки	I	43,0±1,2*	30,1±1,3*	0,70±0,03*	0,43±0,02*
		III	43,2±1,4*	<b>33,0±1,4*</b>	<b>0,77±0,02*</b>	<b>0,31±0,04*</b>

Индекс токсичности плазмы был выше нормы на всем протяжении наблюдения на 230,8; 292,3; 276,9 и 230,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

У больных механической желтухой неопухолевого генеза на фоне комплексной терапии общая концентрация альбумина была ниже нормы на всём

протяжении наблюдения на 10,9; 14,1; 11,3 и 7,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, эффективная концентрация альбумина на 22,7; 33,5; 20,5 и 19,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, резерв связывания альбумина на 15,7; 20,5; 8,4 и 7,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 9). Индекс токсичности плазмы был повышен относительно нормы на 253,9; 276,9; 176,9 и 138,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

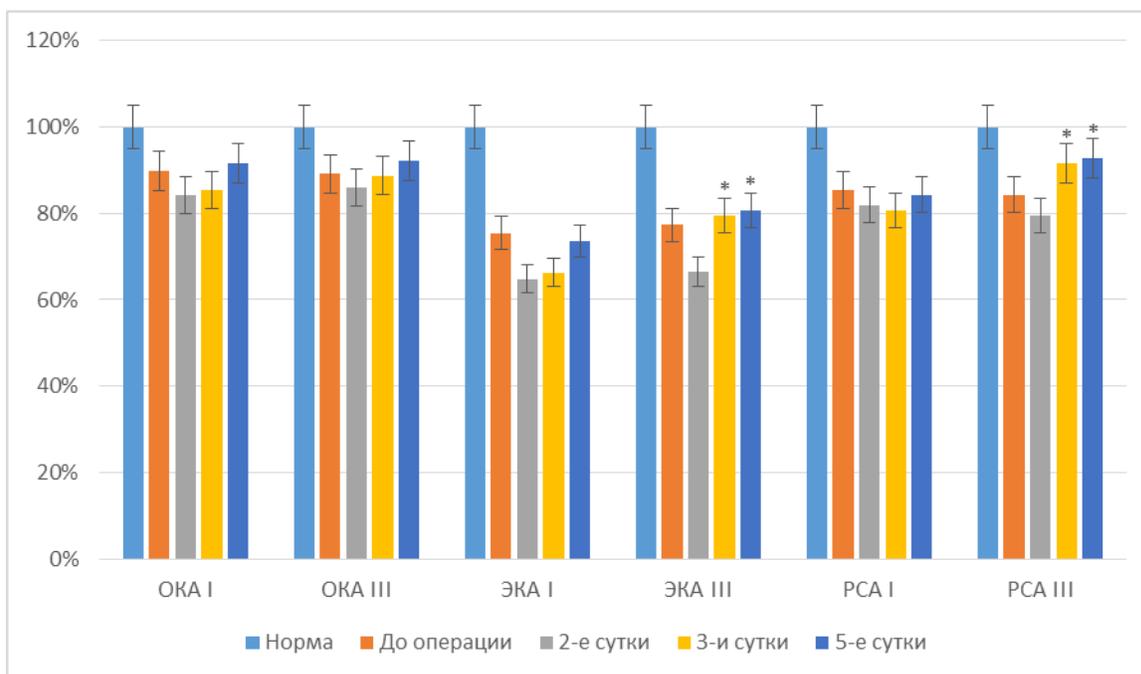


Рисунок 9. – Динамика содержания некоторых продуктов гидрофобной природы у больных механической желтухой неопухолевого генеза на фоне комплексной терапии.

Сравнивая показатели обеих групп, нами зарегистрировано, что у больных III группы на фоне комплексной терапии показатели ЭКА и PCA были выше, чем у больных I группы на 3-и сутки на 19,9 и 13,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, на 5-е сутки – на 9,6 и 10,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Индекс токсичности плазмы был ниже на 3-и и 5-е сутки на 26,5 и 27,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 10).

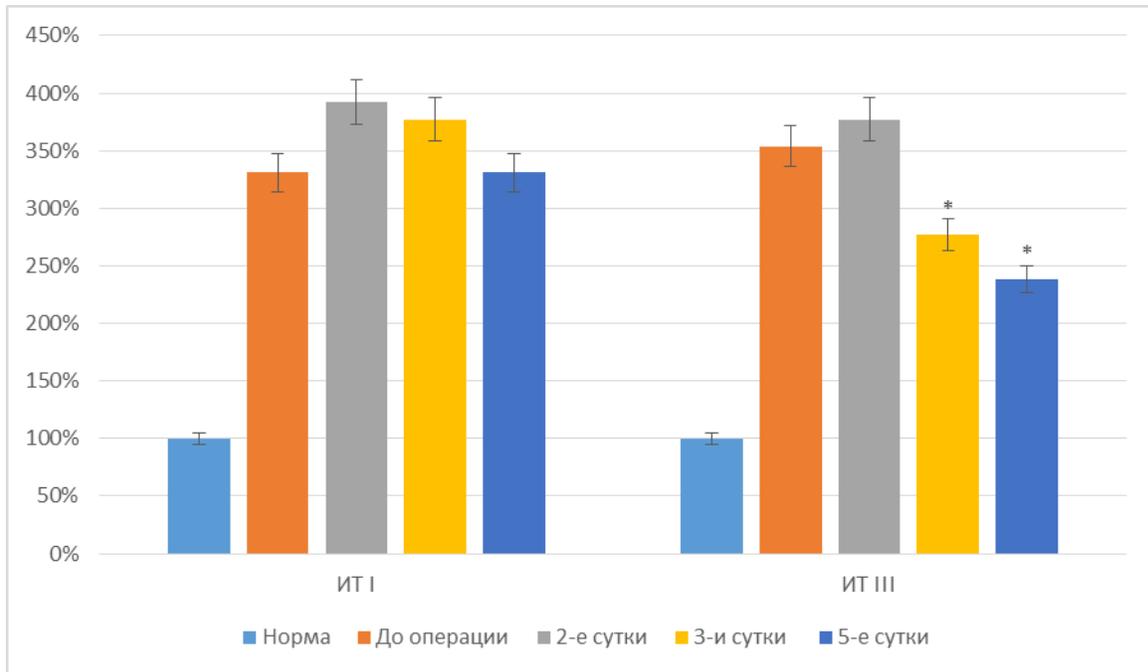


Рисунок 10. – Динамика показателя индекса токсичности плазмы у больных механической желтухой неопухолевого генеза на фоне комплексной терапии

Нами оценена выраженность оксидативного стресса массы у пациентов механической желтухой неопухолевого генеза на фоне комплексной терапии.

Оказалось, что у пациентов механической желтухой на фоне стандартной терапии содержание диеновых конъюгат было повышено по сравнению с нормой на всем протяжении наблюдения на 59,8; 76,1; 67,7 и 38,8 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-активных продуктов – на 71,8; 79,0; 69,3 и 50,4 % ( $p < 0,05$ ), активность фосфолипазы А2 – на 533,3; 622,2; 644,4 и 533,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Активность супероксиддисмутазы была ниже нормы на всех этапах клинического наблюдения на 27,9; 34,9; 33,3 и 21,1 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

У больных механической желтухой неопухолевой природы на фоне комплексной терапии уровень диеновых конъюгат был выше нормы на всех этапах наблюдения на 62,4; 40,6; 36,2 и 28,5 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-активных продуктов – на 73,5; 45,0; 42,0 и 33,2 % ( $p < 0,05$ ), активность фосфолипазы А2 – на 500,0; 377,8; 366,7 и 233,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Активность супероксиддисмутазы была

понижена относительно нормы на всех сроках наблюдения на 26,5; 24,5; 20,5 и 12,1 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (таблица 17).

Таблица 17. – Показатели перекисного окисления липидов и фосфолипидной активности больных механической желтухой неопухолевого происхождения на фоне комплексной терапии

Показатель	Группа	ДК (у.е./мг липидов)	ТБК (нМоль/г белка)	СОД, (усл. ед.)	ФЛ А <sub>2</sub> (мкмоль/с/г белка)	
Норма		223,1 ±10,8	2,38 ±0,11	4,98 ±0,18	0,09 ±0,01-	
До операции	I	356,4 ±12,1*	4,09 ±0,23*	3,59 ±0,21*	0,57 ±0,04*	
	III	362,2 ±13,5*	4,13 ±0,19*	3,66 ±0,23*	0,54 ±0,06*	
Сроки наблюдения послеоперационного периода	2-е сут ки	I	392,8 ±14,7*	4,26 ±0,29*	3,24 ±0,18*	0,65 ±0,06*
		III	<b>313,6</b> ±15,0*	<b>3,45</b> ±0,21*	<b>3,76</b> ±0,15*	<b>0,43</b> ±0,05*
	33- и сут ки	I	374,2 ±13,5*	4,03 ±0,23*	3,32 ±0,15*	0,67 ±0,07*
		III	<b>303,8</b> ±16,1*	<b>3,38</b> ±0,20*	<b>3,96</b> ±0,17*	<b>0,42</b> ±0,06*
	5-е сут ки	I	309,7 ±11,2*	3,58 ±0,21*	3,93 ±0,19*	0,57 ±0,05*
		III	<b>286,7</b> ±17,4*	<b>3,17</b> ±0,18*	<b>4,38</b> ±0,16*	<b>0,30</b> ±0,05*

Сравнивая показатели обеих групп, нами зафиксировано, что у больных III группы содержание диеновых конъюгатов было ниже, чем у больных I группы на 2-е, 3-и и 5-е сутки после оперативного лечения на 20,2; 19,0 и 7,4 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-активных продуктов – на 19,0; 16,1 и 11,5 % ( $p < 0,05$ ), активность фосфолипазы А2 – на 33,8; 37,3 и 47,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Активность супероксиддисмутазы у больных III группы была выше аналогичного показателя больных I группы на 2-е, 3-и и 5-е сутки на 16,0; 19,3 и 11,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 10, 11).

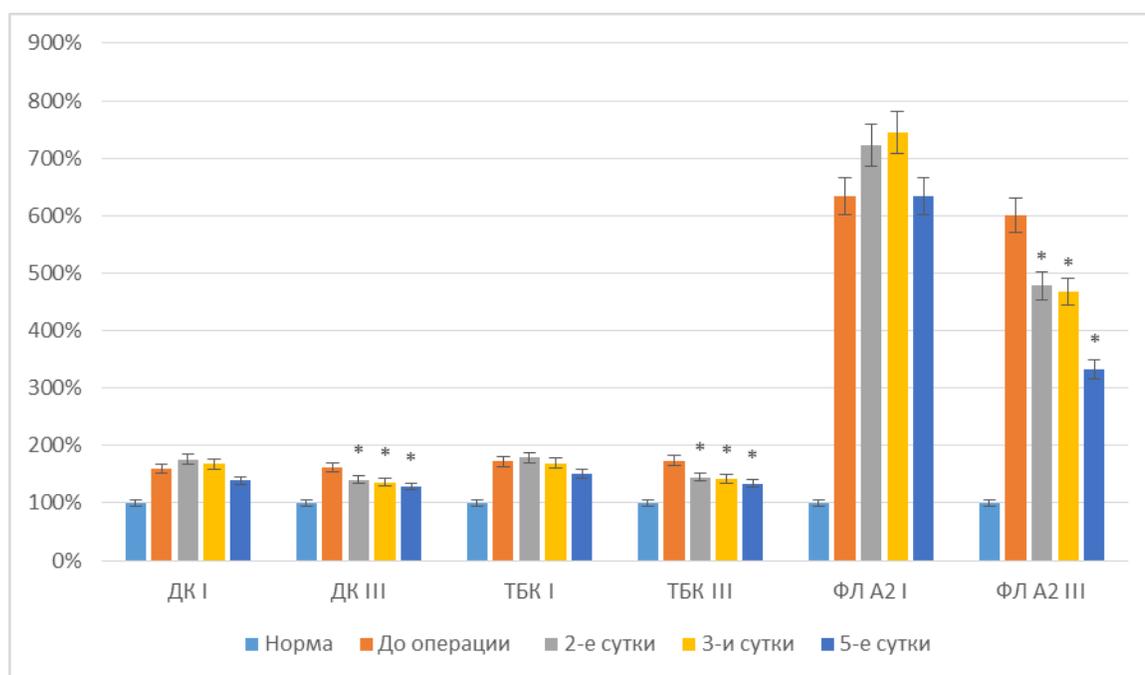


Рисунок 10. – Показатели перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности больных механической желтухой неопухолевой природы в раннем послеоперационном периоде на фоне комплексной терапии.

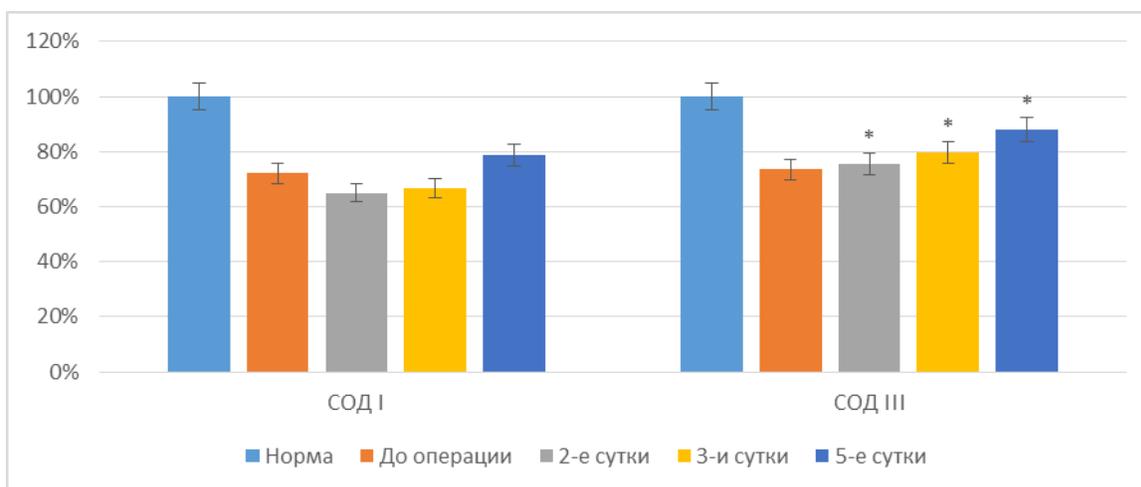


Рисунок 11. – Показатель активности супероксиддисмутазы больных механической желтухой неопухолевой природы в раннем послеоперационном периоде на фоне комплексной терапии.

Таким образом, применение в раннем послеоперационном периоде в комплексной терапии больных механической желтухой неопухолевой природы гепатопротектора ремаксолола, который обладает антигипоксантным и антиоксидантным действием, приводит к заметным эффектам по восстановлению показателей гомеостаза. Отметим, что эффективность такого рода терапии зарегистрирована уже после первого введения препарата. Результативность комплексной терапии прослеживалась как по отношению синдрома эндогенной интоксикации, так и перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипазной активности.

#### **4.3. Функциональное состояния печени и кишечника у больных механической желтухой неопухолевого происхождения на фоне комплексной терапии с ремаксололом**

Как указано выше, нами неслучайно комплексная терапия пополнена гепатопротектором. Клинико-лабораторные исследования подтвердили правиль-

ность вектора совершенствования терапии механической желтухи неопухолевого происхождения.

Приведем результативность такого рода терапии на ряд показателей функционального статуса печени и кишечника.

У больных механической желтухой неопухолевого происхождения на фоне стандартной терапии содержание общего билирубина было повышено по сравнению с нормой на всех этапах клинического наблюдения на 933,8; 729,8; 594,6 и 434,4 % ( $p < 0,05$ ), прямого билирубина на 2843,9; 2281,3; 1751,8 и 1171,3 % ( $p < 0,05$ ), мочевины на 269,8; 219,0; 174,6 и 52,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (таблица 18).

Таблица 18. – Показатели функционального статуса печени больных механической желтухой неопухолевого происхождения в раннем послеоперационном периоде на фоне комплексной терапии

Показатель	Группа	Билирубин общий (мкмоль/л)	Билирубин прямой, (мкмоль/л)	Мочевина (ммоль/л)	
<b>Норма</b>		13,07±0,83	3,69±0,34	3,58±0,21	
<b>До операции</b>	I	135,12±12,15*	108,63±11,17*	13,24±0,82*	
	III	140,08±7,87*	112,05±7,78*	14,08±0,89*	
<b>Сроки наблюдения по-</b>	2-е сут-ки	I	108,45±6,78*	87,87±5,09*	11,42±0,77*
		III	102,06±7,04*	80,12±5,57*	<b>9,09±0,68*</b>
	3-и сут-ки	I	90,79±5,73*	68,33±4,11*	9,83±0,54*
		III	<b>76,34±4,17*</b>	<b>57,08±4,74*</b>	<b>7,12±0,49*</b>
	5-е сут-ки	I	69,84±5,08*	46,91±3,02*	5,45±0,28*
		III	<b>52,47±3,13*</b>	<b>30,97±3,95*</b>	<b>4,36±0,32*</b>

У больных механической желтухой неопухолевого происхождения на фоне комплексной терапии уровень общего билирубина был выше нормы на всём про-

тяжении наблюдения на 971,8; 680,9; 484,1 и 301,5 % ( $p < 0,05$ ), прямого билирубина – на 2936,6; 2071,3; 1446,9 и 739,3 % ( $p < 0,05$ ), мочевины – на 293,3; 153,9; 98,9 и 21,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Сравнив показатели обеих групп, установлено, что у больных III группы на 2-е сутки после операции концентрация мочевины была ниже, чем у больных I группы на 20,4 % ( $p < 0,05$ ) (рисунок 13).

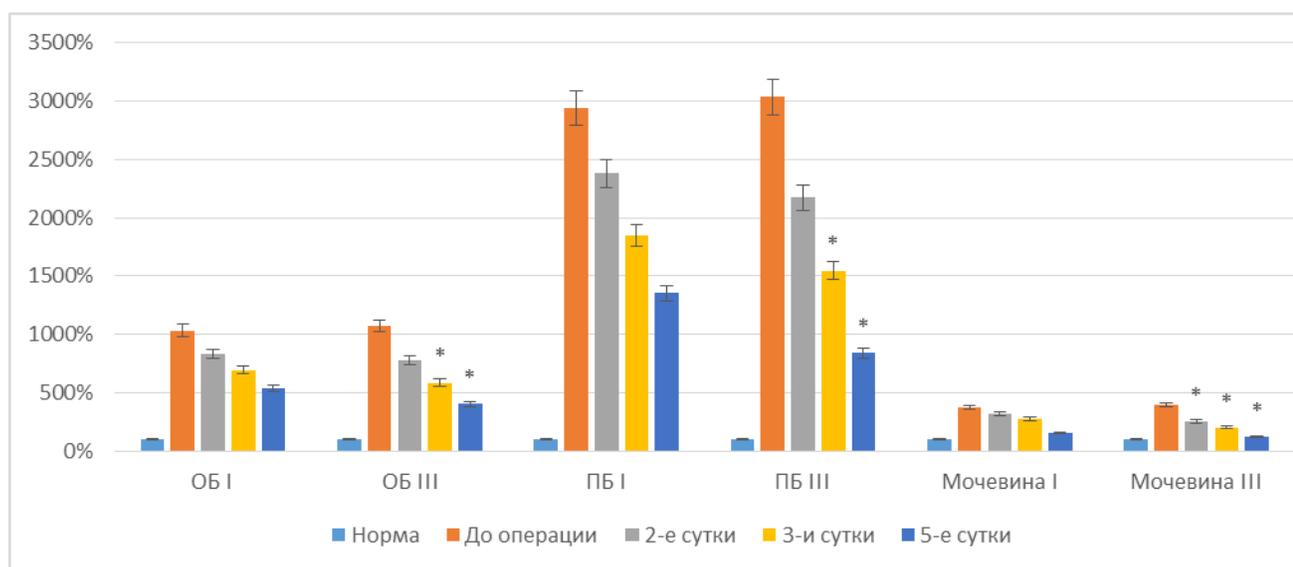


Рисунок 13. – Динамика изменения содержания некоторых показателей функционального состояния печени больных механической желтухой неопухолевого генеза на фоне комплексной терапии

На 3-и сутки показателя у больных III группы были ниже на 15,9; 16,5 и 27,6 % ( $p < 0,05$ ), на 5-е сутки на 24,9; 34,0 и 20,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

У больных механической желтухой неопухолевой природы на фоне стандартной терапии активность АЛТ была выше нормы на всех этапах наблюдения на 216,7; 207,5; 177,8 и 109,2 % ( $p < 0,05$ ), АСТ – на 202,8; 160,7; 132,2 и 94,1 % ( $p < 0,05$ ), щелочной фосфатазы – на 531,1; 481,2; 449,9 и 410,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (таблица 19).

Таблица 19. – Показатели функционального статуса печени больных механической желтухой неопухоловой природы в раннем послеоперационном периоде на фоне комплексной терапии

Показатель	Группа	АЛТ (ед./л)	АСТ (ед./л)	ЩФ (ед./л)	
Норма		41,17±3,08	39,34±4,06	121,87±9,12	
До операции	I	130,17±10,17*	119,13±8,79*	769,17±44,43*	
	III	134,43±11,22*	111,74±9,12*	784,56±47,17*	
Сроки наблюдения послеоперации	2-е сутки	I	126,58±10,37*	102,54±7,62*	708,35±38,26*
		III	116,88±10,68*	98,72±7,54*	659,09±41,15*
	3-и сутки	I	114,36±8,76*	91,35±6,79*	670,14±29,58*
		III	<b>89,09±7,13*</b>	<b>73,34±5,82*</b>	<b>534,48±34,26*</b>
5-е сутки	I	86,12±5,87*	76,37±6,68*	621,56±30,52*	
	III	<b>70,67±6,34*</b>	<b>51,09±5,71*</b>	<b>348,86±34,85*</b>	

У больных механической желтухой неопухоловой природы на фоне комплексной терапии уровень АЛТ был повышен относительно нормы на протяжении наблюдения на 226,5; 183,9; 177,8 и 71,7 % ( $p < 0,05$ ), АСТ – на 184,0; 150,9;

86,4 и 29,9 % ( $p < 0,05$ ), щелочной фосфатазы – на 543,8; 440,8; 338,6 и 186,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Сравнив показатели обеих групп, установили, что значения активности всех исследованных энзимов у больных III группы были ниже, чем у больных I группы на 3-и сутки после операции на 28,0; 30,6 и 26,1 % ( $p < 0,05$ ), на 5-е сутки – на 49,9; 39,2 и 29,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 14).

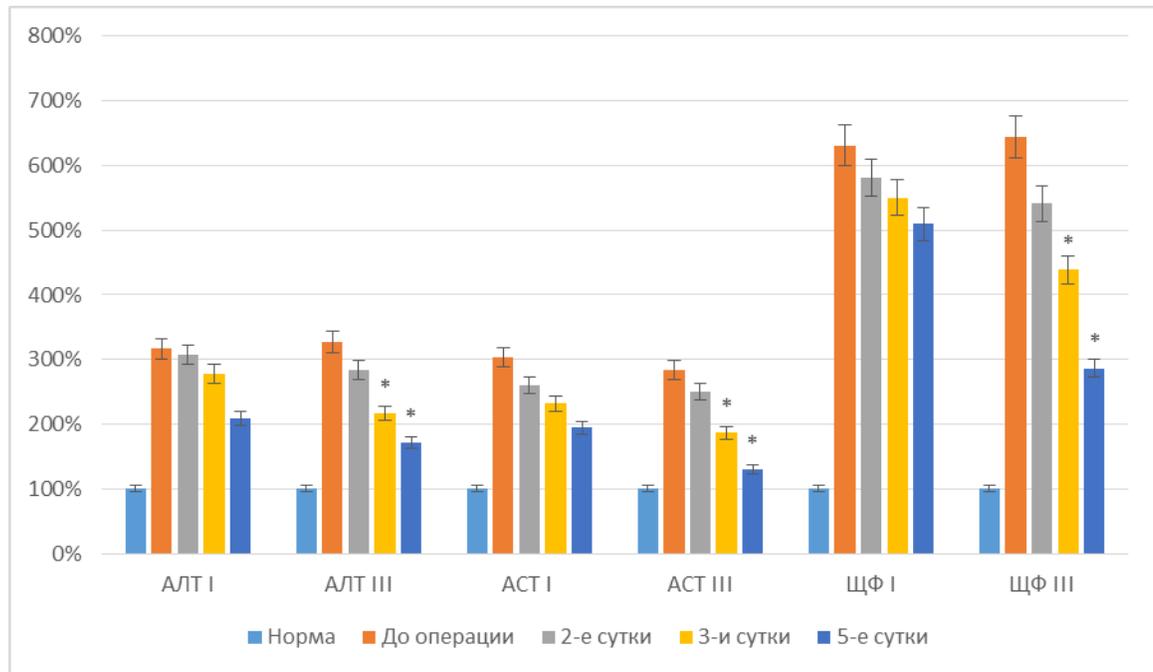


Рисунок 14. – Динамика изменения некоторых показателей функционального статуса печени больных механической желтухой неопухолевого генеза в раннем послеоперационном периоде на фоне комплексной терапии.

Следовательно, применение гепатопротектора при механической желтухе доброкачественного происхождения восстановление функционального состояния печени ускоряется. Применение препарата в раннем послеоперационном

периоде способствует более быстрому темпу коррекции измененных показателей. Уже через 3-е суток отмечена их положительная динамика.

При исследовании функционального статуса кишечника нами выявлена весьма интересная динамика (некоторые данные такого рода терапии представлены в начале главы) (таблица 20).

Таблица 20. – Энтеральные проявления у больных механической желтухой неопухолевого происхождения на фоне комплексной терапии ( $M \pm m$ )

Показатель		Группа	Показатель энтеральной недостаточности по тесту лактулоза/маннитол (усл.ед.)	Показатель энтеральной недостаточности по уровню МСМ и активности кишечной перистальтики (баллы)
Норма				0,0261±0,0012
Сроки наблюдения по-слеоперационного	2-е сут-ки	I	0,0487±0,0023*	2,71±0,04
		III	<b>0,0401±0,0024*</b>	<b>2,36±-0,06</b>
	3-и сутки	I	0,0378±0,0017*	2,17±0,05
		III	<b>0,0315±0,0018*</b>	<b>1,72±-0,07</b>
	5-е сут-ки	I	0,0313±0,0015*	1,23±0,04
		III	<b>0,0274±0,0014</b>	<b>1,04±-0,04</b>

Применение теста лактулоза/маннитол больных механической желтухой неопухолевого происхождения на фоне использования комплексной терапии, включающей ремаксол, показало, что при таком лечении происходило сравнительно быстрое восстановление функционального статуса и кишечника.

Отметим, что в раннем послеоперационном периоде изменения функционального статуса кишечника сохранялись, однако они были выражены в сравнительно меньшей степени. Так, через двое суток показатель теста лактулоза/маннитол во второй группе был выше нормы на 53,6 % ( $p < 0,05$ ), тогда как в первой группе его увеличение было на 86,6 % ( $p < 0,05$ ). Отметим, что при сравнении данных выявлено снижение значения показателя в третьей группе, по сравнению с первой, на 17,7 % ( $p < 0,05$ ).

Улучшение функционального статуса кишечника отмечено в этот срок и по второму используемому тесту – показателю энтеральной недостаточности по уровню молекул средней массы и активности кишечной перистальтики. Его значение в третьей группе составило  $2,36 \pm 0,06$  баллов, тогда как во второй он был  $2,71 \pm 0,04$  балла, что был меньше на 12,9 % ( $p < 0,05$ ).

В следующий контрольный этап – трое суток после операции – положительное влияние комплексной терапии с ремаксолом было более значимым. Так, значение теста лактулоза/маннитол в третьей группе пациентов механической желтухой доброкачественной природы было больше нормы только на 20,7 % ( $p < 0,05$ ), тогда как в первой группе он был выше нормы на 44,8 % ( $p < 0,05$ ). В целом различие значений показателя в группах составило 16,7 % ( $p < 0,05$ ).

В этот срок показатель второго теста энтеральной недостаточности в третьей группе пациентов механической желтухой снижался до  $1,72 \pm 0,07$  баллов, тогда как во первой группе он был на уровне  $2,17 \pm 0,05$  баллов, что было меньше на 20,8 % ( $p < 0,05$ ).

В срок пять суток после хирургического вмешательства значения теста лактулоза/маннитол в третьей группе снижались и были выше референтного уровня только на 5,0 % ( $p > 0,05$ ). В первой группе пациентов в этот срок показатель указанного теста был выше нормы на 19,9 % ( $p < 0,05$ ). При сравнительной оценке энтеральных нарушений по этому тесту выявлено существенное его снижение в третьей группе на 12,5 % ( $p < 0,05$ ).

В этот этап послеоперационного наблюдения энтеральные нарушения по показателю энтеральной недостаточности по уровню молекул средней массы и активности кишечной перистальтики в третьей группе пациентов механической желтухой при проведении комплексной терапии с ремаксолом снижались. Оказалось, что в третьей группе больных механической желтухой доброкачественного происхождения значение проведенных теста было  $1,04 \pm 0,04$  баллов, тогда как в первой группе значение теста составило  $1,23 \pm 0,04$  баллов, что оказалось значительно меньше на 15,4 % ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, анализ полученных материалов показывает эффективность терапии с ремаксолом у пациентов механической желтухой неопухолевого происхождения и по отношению коррекции функционального статуса кишечника.

Важно отметить, что эффективность такого рода лечения определялась уже через двое суток после хирургического вмешательства. Это подтверждалось данными не только проведенных оценочных тестов энтеральной недостаточности, но и рядом других клиничко-лабораторно-инструментальных данных, представленных в начале этой главы.

Немаловажным является и то, что при такого рода комплексной послеоперационной терапии ряд показателей функционального статуса кишечника вплотную приближались к норме уже через пять суток лечения.

#### **4.4. Прогнозирование развития осложнений у больных механической желтухой**

До сих пор одним из важнейших аспектов ургентной хирургии живота, в том числе механической желтухи, остается разработка способов прогнозирования развития осложнений в раннем послеоперационном периоде. Получение непредубежденных, объективных данных по этой сложной проблеме позволит не только вовремя предвидеть саму вероятность развития осложнений, но и может

служить основанием для своевременной корректировке лечебных схем, в том числе и обоснования применения повторных хирургических вмешательств.

Современный этап развития медицины, в том числе и хирургии, характеризуется не только углубленным изучением молекулярных механизмов болезни, что позволяет совершенствовать патогенетические схемы лечения и в этом отношении получены убедительные положительные результаты, но и на основе исследований генома. Такого рода исследования обусловили выделение качественно нового направления в лечении под названием персонифицированной терапии.

Одним из фрагментов нашего диссертационного труда и явилось разработка способа прогнозирования осложнений у больных ургентными заболеваниями живота, в том числе и механической желтухой.

Как указано выше, нами отмечена чрезвычайная важность оксидативного стресса на течение раннего послеоперационного периода. Установлена сопряженность поражения исследованных органов детоксикационной системы – печени и кишечника – с выраженностью липопероксидации. Основой тому лежат известные патофизиологические процессы на основе перекисного окисления мембранных липидов, приводящие к мембранодестабилизации и даже к мембранодеструкции.

Указанное явилось установлением особенностей течения раннего послеоперационного периода у больных механической желтухой в зависимости от полиморфизма генов антиоксидантной системы. Выбор их в качестве базовых определено тем, что при изменении антиоксидантного потенциала изменяется активность липопероксидации.

Многочисленными исследованиями показано, что одним из генов этой системы высокой значимостью в этих процессах обладает митохондриальная супероксиддисмутаза.

Несомненно, при разработке способа мы не могли оставить без внимания выраженность эндогенной интоксикации – ведущего агента в развитии полиорганной недостаточности и развития осложнений.

Поэтому в разработанном способе персонифицированного прогнозирования развития осложнений у больных в раннем послеоперационном периоде в динамике определяем значения индекса токсичности плазмы по альбумину, уровень триеновых конъюгатов, активность фосфолипазы  $A_2$ , наличие полиморфизма гена митохондриальной супероксиддисмутазы.

Эти показатели и легли в основу расчета индекса прогнозирования развития осложнений:

$$IPRO = \frac{IT_2}{IT_1} + \frac{TK_2}{TK_1} + \frac{FA2_2}{FA2_1} + GSOD,$$

где IPRO – индекс прогнозирования развития осложнений,

$IT_2$  – индекс токсичности в текущий момент,

$IT_1$  – индекс токсичности в предыдущий момент,

$TK_2$  – уровень триеновых конъюгатов в текущий момент,

$TK_1$  – уровень триеновых конъюгатов в предыдущий момент,

$FA2_2$  – активность фосфолипазы  $A_2$  в текущий момент,

$FA2_1$  – активность фосфолипазы  $A_2$  в предыдущий момент,

GSOD – наличие/отсутствие (1/0) полиморфизма гена митохондриальной супероксиддисмутазы.

Многочисленными исследованиями показано, что при показателе индекса прогнозирования развития осложнений в раннем послеоперационном периоде менее 2,0 вероятность развития осложнений отсутствует, его увеличение от 2,1 до 3,4 показывает низкую вероятность развития осложнений, рост же показателя от 3,5 и более соответствует высокой степени вероятности развития осложнений (таблица 21).

Таблица 21. – Индекс прогнозирования развития осложнений в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Вероятность развития осложнений		
	Отсутствие	Низкая степень	Высокая степень
Индекс прогнозирования развития осложнений	2,0 и ниже	2,1 – 3,4	3,5 и выше

Представим результаты исследований по установлению информативности разработанного способа.

В начале укажем, что анализу подвергли результаты течения раннего послеоперационного периода только больных механической желтухой доброкачественной природы (первая и третья группы) (таблица 22).

Таблица 22. – Значение индекса прогнозирования развития осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных механической желтухой неопухолевого происхождения

Индекс прогнозирования развития осложнений	Группа	
	Первая	Третья
2,0 и ниже	19 (52,8 %)	31 (86,1 %)
2,1 – 3,4	11 (30,6 %)	3 (8,3 %)
3,5 и выше	6 (16,7 %)	2 (5,6 %)

При анализе результатов первой группы установлено, что у большинства пациентов механической желтухой неопухолевого происхождения индекс был ниже 2,0. В раннем послеоперационном периоде у них не диагностировано каких-либо осложнений.

У 11 пациентов механической желтухой неопухолевого происхождения этой группы индекс составил от 2,1 до 3,4. В этой группе пациентов в основном возникли экстраабдоминальные осложнения (легочные, сердечно-сосудистые). Высокие показатели индекса прогнозирования осложнений выявлены в 6 случаях. У такого рода пациентов в раннем послеоперационном периоде диагностированы осложнения со стороны раны (4), инфильтраты брюшной полости (2).

В третьей группе у большинства (31) пациентов механической желтухой неопухолевого происхождения на фоне проводимой комплексной терапии индекс был ниже 2,0. В раннем послеоперационном периоде каких-либо осложнений у пациентов не возникало. У 3 пациентов механической желтухой неопухолевого происхождения этой группы индекс варьировал от 2,1 до 3,4 (низкая степень). В этой группе пациентов в основном возникли экстраабдоминальные осложнения (легочные, со стороны мочевыделительной системы) или парез кишечника. Только у 2-х пациентов этой группы отмечены высокие показатели индекса прогнозирования осложнений. У такого рода пациентов в раннем послеоперационном периоде диагностированы осложнения со стороны раны (1), инфильтрат брюшной полости (1).

Таким образом, применение разработанного способа в раннем послеоперационном периоде у больных механической желтухой неопухолевого происхождения, перенесших хирургические вмешательства, позволяет с высокой степенью вероятности (средняя чувствительность способа – 91,7 %, специфичность – 85,6 %) прогнозировать развитие осложнений в ранние сроки послеоперационного периода, что является основой для корректировки схем проводимой терапии.

## Глава 5.

### ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА И НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ОПУХОЛЕВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С РЕМАКСОЛОМ

#### 5.1. Течение раннего послеоперационного периода у больных механической желтухой

У пациентов, перенесших оперативные вмешательства по поводу механической желтухи опухолевой природы, на основании данных клинико-лабораторно-инструментальных параметров установлено, что течение раннего послеоперационного периода на фоне комплексной терапии с гепатопротектором улучшалось. Однако по ряду показателей, о чем будет указано ниже, такого рода терапия статистически значимые эффекты проявляла только к концу периода наблюдения за больными – 5-м суткам.

Установлено, что при комплексной терапии отмечен ряд признаков, которые дают основание для утверждения эффективности такого рода лечения. При этом отметим, что высокая (статистически значимая) результативность лечения отмечалась не сразу (таблица 23).

Установлено, что по данным УЗИ, в обеих группах пациентов с механической желтухой опухолевого генеза в первые сутки имелись признаки существенного заполнения просвета кишечника жидкостью и газом, которые в последующем ликвидировались несколько быстрее в четвертой группе пациентов. Статистически значимый эффект отмечен только через трое суток.

Таблица 23. – Результаты ультразвукового исследования кишечника и брюшной полости в раннем послеоперационном периоде больных механической желтухой опухолевого происхождения на фоне комплексной терапии

Показатель	Вторая группа			Четвертая группа		
	1-е сут-ки	2-е сут-ки	3-и сут-ки	1-е сут-ки	2-е сут-ки	3-и сут-ки
Наличие жидкости в брюшной полости	Незначительное	Нет	Нет	Незначительное	Нет	Нет
Характер перистальтики кишечника	Угнетение	Угнетение, с эпизодами восстановления	Восстановление перистальтики	Угнетение	Угнетение, с эпизодами восстановления	Восстановление перистальтики
Характер содержимого кишечника	Жидкость и газы в большом количестве	Жидкость и газы в большом количестве	Жидкость и газы в небольшом количестве	Жидкость и газы в большом количестве	Жидкость и газы в большом количестве	Жидкость и газы в небольшом количестве
Диаметр кишки, см	2,86 (2,4;3,5)	2,69 (1,9; 3,1)*	2,43 (1,7; 2,6)*	2,91 (2,3;3,6)	2,57 (1,7; 3,2)	1,89 (1,4; 2,4)*
Толщина кишечной стенки, мм	3,38 (3,07; 3,70)	3,09 (2,79; 3,54)*	2,74 (2,43; 3,15)*	3,31 (2,96; 3,59)	2,85 (2,53; 3,47)	2,31 (2,03; 2,77)*
Характер складок слизистой оболочки кишечника	Складчатость сглажена	Складчатость сглажена	Отделы со сглаженной и восстановленной складчатостью	Складчатость сглажена	Складчатость сглажена	Отделы со сглаженной и восстановленной складчатостью

Примечание: \* - статистически значимые различия со второй группой ( $p < 0,05$ )

Так, у пациентов четвертой группы в этот срок диаметр кишечника был меньше, чем во второй на 22,3 % ( $p < 0,05$ ), а толщина стенки органа больше на 15,7 % ( $p < 0,05$ ). По другим исследованным УЗИ-показателям существенной разницы в исследованных группах не выявлено.

При включении в комплексную терапию гепатопротектора явления воспаления в брюшной полости, судя по продукции экссудата, уменьшались. При этом значительного успеха не отмечено. Оказалось, что только через трое суток после операции в четвертой группе пациентов количество экссудата, выделенного из брюшной полости по дренажам, уменьшалось по сравнению со второй группой на 16,4 % ( $p > 0,05$ ). Сроки извлечения дренажей сохранялись (таблица 24).

Таблица 24. – Сроки удаления из брюшной полости из брюшной полости дренажных трубок у больных механической желтухой неопухолевого происхождения на фоне комплексной терапии

<b>Срок после операции</b>	<b>Вторая группа</b>	<b>Четвертая группа</b>
Одни сутки	-	-
Двое суток	-	-
Трое суток после операции	26 (81,3 %)	30 (93,8 %)
Четверо и более суток после операции	6 (18,7 %)	2 (6,2 %)

При оценке осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов механической желтухой опухолевого происхождения, терапия которых включала и гепатопротектор, установлено уменьшение их количества. Однако статистически значимого эффекта не отмечено: во второй группе они диагностированы у 18 (56,3 %) больных, в четвертой – у 12 (37,5 %) ( $\chi^2=0,820$ ,  $p=0,366$ ) (таблица 25).

Таблица 25. – Осложнения в раннем послеоперационном периоде у больных механической желтухой

<b>Осложнения</b>	<b>Вторая группа (n=32)</b>	<b>Четвертая группа (n=32)</b>
<b>Осложнения со стороны ран</b>	2 (6,3 %)	1 (3,2 %) $\chi^2=0,318$ , $p=0,573$
Инфильтраты, гематомы	2 (6,3 %)	1 (3,2 %)
Нагноения	-	-
<b>Осложнения со стороны брюшной полости</b>	8 (25,0 %)	5 (15,6 %) $\chi^2=0,576$ , $p=0,448$
Парез кишечника	6 (18,8 %)	4 (12,5 %)
Воспалительные инфильтраты брюшной полости	1 (3,2 %)	1 (3,2 %)
Ранняя спаечная кишечная непроходимость	1 (3,2 %)	-
<b>Осложнения со стороны других органов и систем (экстраабдоминальные)</b>	8 (25,0 %)	6 (18,8 %) $\chi^2=0,235$ , $p=0,629$
Легочные	4 (12,5 %)	2 (6,3 %)
Сердечно-сосудистые	3 (9,5 %)	2 (6,3 %)
Со стороны мочевыделительной системы	1 (3,2 %)	2 (6,3 %)
<b>Всего</b>	18 (56,3 %)	12 (37,5 %) $\chi^2=0,820$ , $p=0,366$

При их анализе оказалось, что их количество уменьшалось по всем исследованным группам осложнений. Однако достоверных отличий не было.

Согласно классификации Clavien-Dindo, количество послеоперационных осложнений на фоне комплексной терапии с гепатопротектором также уменьшалось. Однако статистически значимых отличий не было: во второй группе они выявлены у 13 (40,6 %) пациентов, а в четвертой – у 7 (21,9 %) ( $\chi^2=1,378$ ,  $p=0,241$ ). Существенных различий их количества по степеням также не было (таблица 26).

Таблица 26. – Послеоперационные осложнения больных механической желтухой по классификации Clavien-Dindo

Осложнения	Вторая группа (n=32)	Четвертая группа (n=32)
I	8 (25,0 %)	5 (15,6 %) $\chi^2=0,576$ , $p=0,448$
II	2 (6,3 %)	1 (3,2 %) $\chi^2=0,318$ , $p=0,573$
III:	3 (9,5 %)	1 (3,2 %) $\chi^2=0,942$ , $p=0,332$
IIIА	3 (9,5 %)	1 (3,2 %) $\chi^2=0,942$ , $p=0,3321$
IIIВ	-	-
IV	-	-
<b>Всего</b>	13 (40,6 %)	7 (21,9 %) $\chi^2=1,378$ , $p=0,241$

В четвертой группе пребывание больных в клинике было  $11,9 \pm 0,6$  койко-дней, что существенно не отличалось от такового второй группы ( $12,6 \pm 0,7$  койко-дней) ( $p > 0,05$ ).

## 5.2. Нарушения гомеостаза у больных механической желтухой опухолевого происхождения на фоне комплексной терапии с ремаксолом

Клинико-лабораторными исследованиями у больных механической желтухой опухолевого происхождения четвертой группы установлено, что включение в комплексную терапию гепатопротектора приводит к повышению ее эффективности в коррекции расстройств гомеостаза. Однако заметный эффект при такой комплексной терапии отмечен только к пятым суткам (таблица 27).

Таблица 27. – Содержание в плазме крови больных механической желтухой опухолевого происхождения токсинов гидрофильной природы на фоне комплексной терапии

Показатель		Группа	МСМ - $\lambda=254$ нм (усл. ед)	МСМ - $\lambda=280$ нм (усл. ед)
Норма			0,321±0,022	0,273±0,012
До операции		II	0,465±0,026*	0,343±0,030*
		IV	0,477±0,023*	0,354±0,025*
Сроки наблюдения по-	2-е сутки	II	0,526±0,034*	0,386±0,036*
		IV	0,504±0,032*	0,370±0,029*
	3-и сутки	II	0,483±0,041*	0,391±0,031*
		IV	0,458±0,034*	0,349±0,022*
	5-е сутки	II	0,475±0,024*	0,346±0,020*
		IV	<b>0,406±0,023*</b>	<b>0,302±0,017*</b>

Примечание здесь и далее: II – вторая группа больных; IV – четвертая группа больных; \* – данные, имеющие статистически значимые отличия при сопоставлении с данными, принятыми за норму ( $p<0,05$ ); жирный шрифт – статистически значимые отличия между соответствующими данными II и IV групп.

У больных механической желтухой опухолевого генеза на фоне стандартной терапии количество молекул средней массы при  $\lambda=254$  нм было выше нормы на протяжении наблюдения на 44,9; 63,9; 50,5 и 48,0 % ( $p<0,05$ ) соответственно, при  $\lambda=280$  нм – на 25,6; 41,4; 43,2 и 26,7 % ( $p<0,05$ ) соответственно. У больных механической желтухой опухолевого генеза на фоне комплексной терапии содержание молекул средней массы при  $\lambda=254$  нм был повышен относительно нормы на всех этапах клинического наблюдения на 48,6; 57,0; 42,7 и 26,5 ( $p<0,05$ ), при  $\lambda=280$  нм – на 29,7; 35,5; 27,8 и 10,6 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

Сравнивая показатели обеих групп, нами зафиксировано снижение уровня молекул средней массы при  $\lambda=254$  нм и  $\lambda=280$  нм на последнем сроке наблюдения на 14,5 и 12,7 ( $p<0,05$ ) соответственно (рисунок 15).

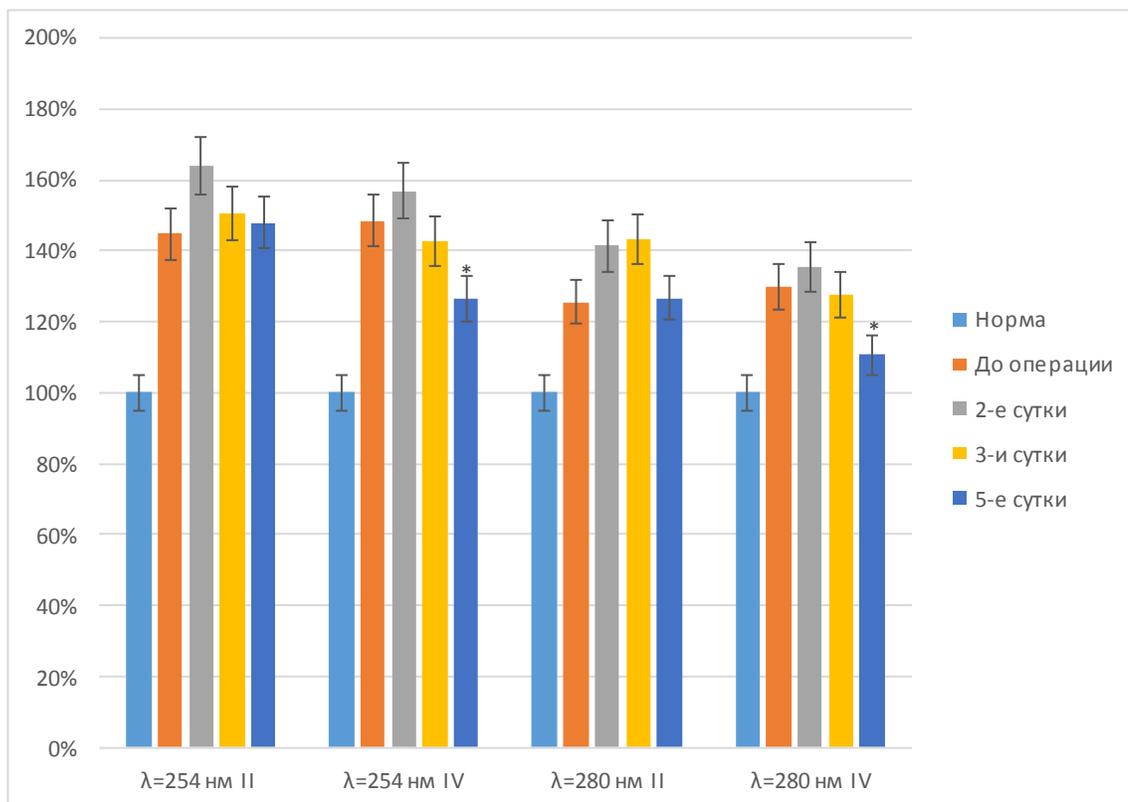


Рисунок 15. – Динамика содержания молекул средней массы у пациентов механической желтухой опухолевого генеза на фоне комплексной терапии.

Оценка влияния комплексной терапии с гепатопротектором у пациентов механической желтухой опухолевого генеза показала во многом аналогичную динамику их содержания (таблица 28).

Таблица 28. – Содержание в плазме крови больных механической желтухой опухолевого происхождения токсинов гидрофильной природы на фоне комплексной терапии

Показатель		Группа	Общая концентрация альбумина (г/л)	Эффективная концентрация альбумина (г/л)	Резерв связывания альбумина (усл.ед.)	Индекс токсичности плазмы по альбумину (усл.ед.)
Норма			46,9±1,3	40,9±1,2	0,83±0,04	0,13±0,01
До операции		II	38,6±1,5*	25,2±1,3*	0,64±0,03*	0,54±0,04*
		IV	38,1±1,7*	24,9±1,4*	0,61±0,04*	0,58±0,03*
Сроки наблюдения послеоперации	2-е сутки	II	35,2±1,7*	20,6±1,6*	0,57±0,03*	0,72±0,04*
		IV	35,0±1,9*	21,2±1,6*	0,59±0,04*	0,68±0,05*
	3-и сутки	II	35,3±1,6*	21,3±1,5*	0,59±0,02*	0,67±0,04*
		IV	37,4±1,7*	24,4±1,6*	0,64±0,03*	<b>0,55±0,03*</b>
	5-е сутки	II	37,3±1,4*	23,0±1,4*	0,62±0,04*	0,59±0,03*
		IV	39,7±1,6*	<b>27,2±1,5*</b>	0,69±0,05*	<b>0,45±0,04*</b>

У больных механической желтухой опухолевой природы на фоне стандартной терапии значения показателя общей концентрации альбумина были ниже нормальных на всех этапах наблюдения на 17,7; 25,0; 24,7 и 20,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, эффективной концентрации альбумина – на 38,4; 49,6; 47,9 и 43,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, резерва связывания альбумина – на 22,9; 31,3; 28,9 и 25,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Индекс токсичности плазмы был повышен относительно нормы на всём протяжении наблюдения на 315,4; 453,8; 415,4 и 353,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 16).

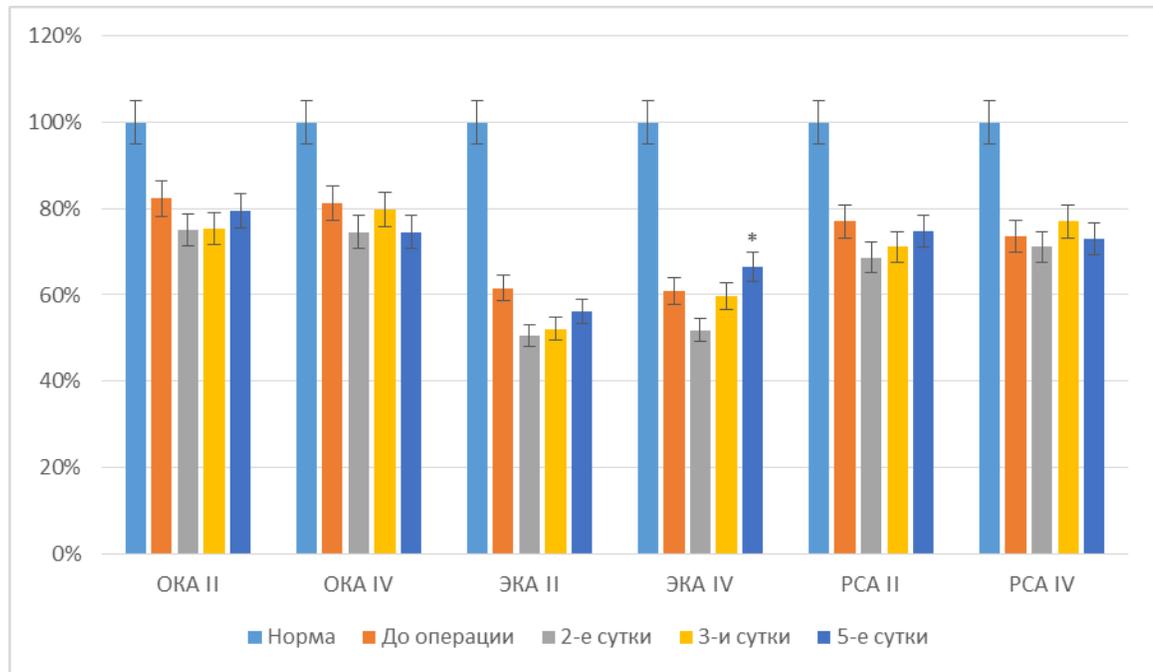


Рисунок 16. – Динамика содержания некоторых продуктов гидрофобной природы у больных механической желтухой опухолевого генеза на фоне комплексной терапии.

У больных IV группы на фоне комплексной терапии показатель общей концентрации альбумина был понижен по сравнению с нормой на всех этапах клинического наблюдения на 18,8; 25,4; 20,3 и 15,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, эффективной концентрации альбумина – на 39,1; 48,2; 40,3 и 33,5 % ( $p < 0,05$ )

соответственно, резерв связывания альбумина – на 26,5; 28,9; 22,9 и 16,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Индекс токсичности плазмы был выше нормы на 346,2; 423,1; 323,1 и 246,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 17).

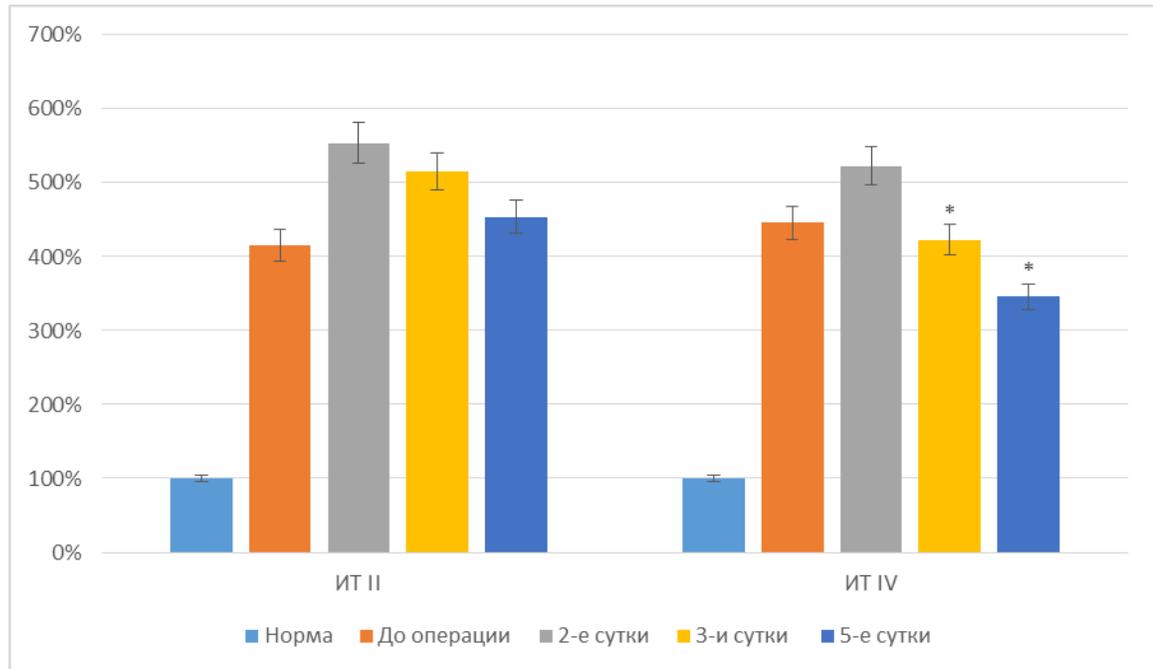


Рисунок 17. – Динамика показателя индекса токсичности плазмы у больных механической желтухой опухолевого генеза на фоне комплексной терапии

Сравнивая показатели обеих групп, нами установлено, что эффективная концентрация альбумина в IV группе на фоне комплексной терапии была выше, чем во II группе на 5-е сутки на 18,3 % ( $p < 0,05$ ). Индекс токсичности плазмы был ниже аналогичного показателя II группы на 3-и и 5-е сутки на 17,9 и 23,7 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Включение гепатопротектора в комплексную терапию больных механической желтухой опухолевого происхождения показало, что при таком лечении в раннем послеоперационном периоде на фоне комплексной терапии на фоне повышения антиоксидантного потенциала происходило уменьшение выражен-

ности перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности (таблица 29).

Таблица 29. – Показатели перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности больных механической желтухой опухолевого происхождения в раннем послеоперационном периоде на фоне комплексной терапии

Показатель	Группа	ДК (у.е./мг липидов)	ТБК (нМоль/г белка)	СОД, (усл. ед.)	ФЛ А <sub>2</sub> (мкмоль/с/г белка)	
Норма		223,1 ±10,8	2,38 ±0,11	4,98 ±0,18	0,09 ±0,01	
До операции	II	308,2 ±11,3*	3,52 ±0,18*	3,88 ±0,19*	0,40 ±0,04*	
	IV	308,2 ±11,3*	3,52 ±0,18*	3,88 ±0,19*	0,40 ±0,04*	
Сроки наблюдения послеоперационного периода	2-е сутки	II	325,8 ±16,3*	3,62 ±0,25*	3,71 ±0,16*	0,45 ±0,07*
		IV	304,3 ±17,1*	3,39 ±0,19*	3,37 ±0,18*	0,39 ±0,06*
	33-е сутки	II	310,6 ±14,8*	3,44 ±0,15*	4,05 ±0,18*	0,47 ±0,06*
		IV	<b>270,3</b> <b>±13,2*</b>	<b>3,03</b> <b>±0,14*</b>	4,21 ±0,17*	<b>0,31</b> <b>±0,05*</b>
	5-е сутки	II	261,3 ±13,0*	3,01 ±0,14*	4,37 ±0,15*	0,38 ±0,04*
		IV	256,1 ±11,6*	2,69 ±0,14*	4,42 ±0,13*	<b>0,25</b> <b>±0,04*</b>

Так, у больных механической желтухой опухолевого генеза на фоне стандартной терапии количество диеновых конъюгат превышало норму на всех этапах наблюдения на 38,1; 46,0; 39,2 и 17,1 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-активных продуктов на 47,9; 52,1; 44,5 и 26,5 % ( $p < 0,05$ ), активность фосфолипазы А2 на 344,4; 400,0; 422,2 и 322,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Активность супероксиддисмутазы была понижена относительно нормы на всём протяжении наблюдения на 22,1; 25,5; 18,7 и 12,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

У больных механической желтухой опухолевого генеза на фоне комплексной терапии содержание диеновых конъюгат было повышено относительно нормы на протяжении наблюдения на 38,1; 36,4; 21,2 и 14,8 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-активных продуктов – на 47,9; 42,4; 27,3 и 13,0 % ( $p < 0,05$ ), активность фосфолипазы А2 – на 344,4; 333,3; 244,4 и 177,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Активность супероксиддисмутазы на тех же сроках наблюдения была ниже нормы на 22,1; 32,3; 15,5 и 11,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 18).

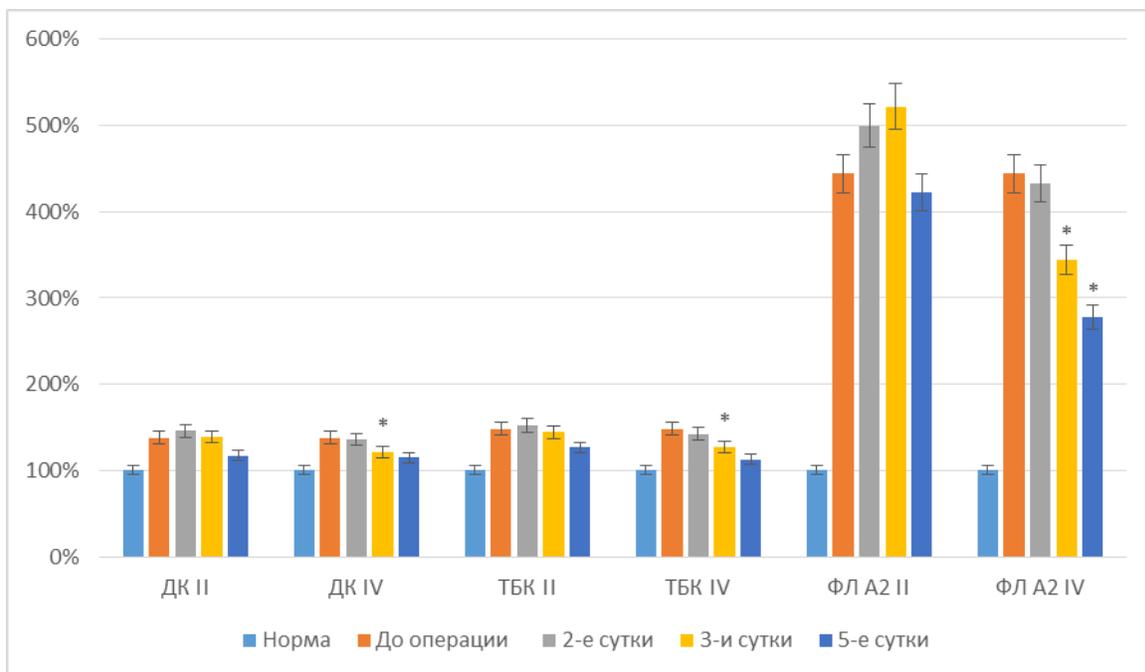


Рисунок 18. – Показатели перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности больных механической желтухой опухолевого генеза в раннем послеоперационном периоде на фоне комплексной терапии

Сравнивая показатели обеих групп, нами зарегистрировано снижение уровней диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов у больных IV группы относительно аналогичных показателей больных II группы на 3-и сутки после оперативного вмешательства на 18,0 и 17,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Активность фосфолипазы A2 у больных IV группы была ниже, чем у больных II группы на 3-и и 5-е сутки на 177,8 и 144,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Активность супероксиддисмутазы повышалась, но незначительно (рисунок 19).

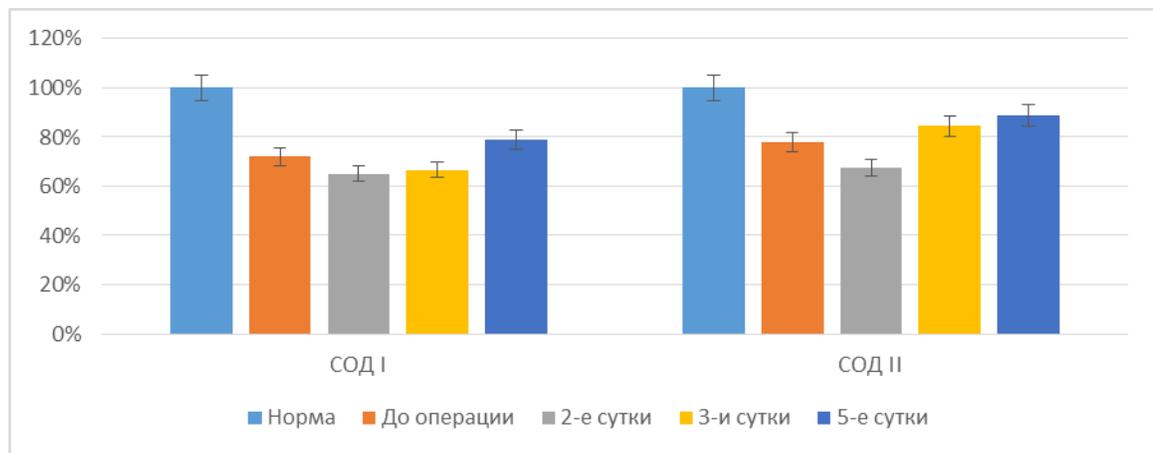


Рисунок 19. – Показатель активности супероксиддисмутазы больных механической желтухой опухолевого генеза в раннем послеоперационном периоде на фоне комплексной терапии

Следовательно, применение в раннем послеоперационном периоде в комплексной терапии больных механической желтухой опухолевой природы гепатопротектора, приводит к заметным эффектам по восстановлению показателей гомеостаза. Однако следует признать, что статистически значимая эффективность такого рода терапии по ряду исследованных показателей отмечена только после трех суток. Аналогично результатам третьей группы установлена эффективность терапии как по отношению синдрома эндогенной интоксикации, так и перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипазной активности.

### 5.3. Функциональное состояния печени и кишечника у больных механической желтухой опухолевого происхождения на фоне комплексной терапии с ремаксолом

Клинико-лабораторные исследования показали эффективность комплексной терапии с гепатопротектором по отношению функционального статуса печени и кишечника и у больных механической желтухи опухолевого происхождения (таблица 30).

Таблица 30. – Показатели функционального статуса печени больных механической желтухой опухолевой природы в раннем послеоперационном периоде на фоне комплексной терапии

Показатель	Группа	Билирубин общий (мкмоль/л)	Билирубин прямой, (мкмоль/л)	Мочевина (ммоль/л)	
Норма		13,07±0,83	3,69±0,34	3,58±0,21	
До операции	II	143,43±8,07*	91,61±6,92*	14,98±0,76*	
	IV	139,17±7,23*	120,08±7,38*	15,14±0,82*	
Сроки наблюдения по-	2-е сутки	II	131,61±7,26*	103,39±6,08*	14,70±0,81*
		IV	122,84±8,09*	97,75±5,64*	13,67±0,78*
	3-и сутки	II	128,80±7,03*	97,74±5,72*	12,97±0,64*
		IV	119,58±6,21*	89,09±5,63*	<b>9,34±0,55*</b>
	5-е сутки	II	119,73±6,25*	89,52±4,82*	8,63±0,55*
		IV	<b>102,07±5,08*</b>	<b>78,26±3,96*</b>	<b>6,39±0,38*</b>

Так, у больных этой группы на фоне стандартной терапии количество общего билирубина превышало нормальные значения на протяжении наблюдения на 997,4; 907,0; 885,5 и 816,1 ( $p < 0,05$ ), прямого билирубина – на 2382,7; 2701,9; 2548,8 и 2326,0 % ( $p < 0,05$ ), мочевины – на 318,4; 310,6; 262,3 и 141,1 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

У больных механической желтухой опухолевой природы на фоне комплексной терапии содержание общего билирубина было повышено относительно нормы на всех этапах клинического наблюдения на 964,8; 839,9; 814,9 и 680,9 % ( $p < 0,05$ ), прямого билирубина – на 3154,2; 2549,1; 2314,4 и 2020,9 % ( $p < 0,05$ ), мочевины – на 322,9; 281,8; 160,9 и 78,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Сравнивая показатели обеих групп, нами зафиксировано снижение уровня мочевины у больных IV группы на 3-и сутки после оперативного вмешательства на 28,0 % ( $p < 0,05$ ). На 5-е сутки все три показателя у больных IV группы были ниже на 14,8, 12,6 и 26,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 20).

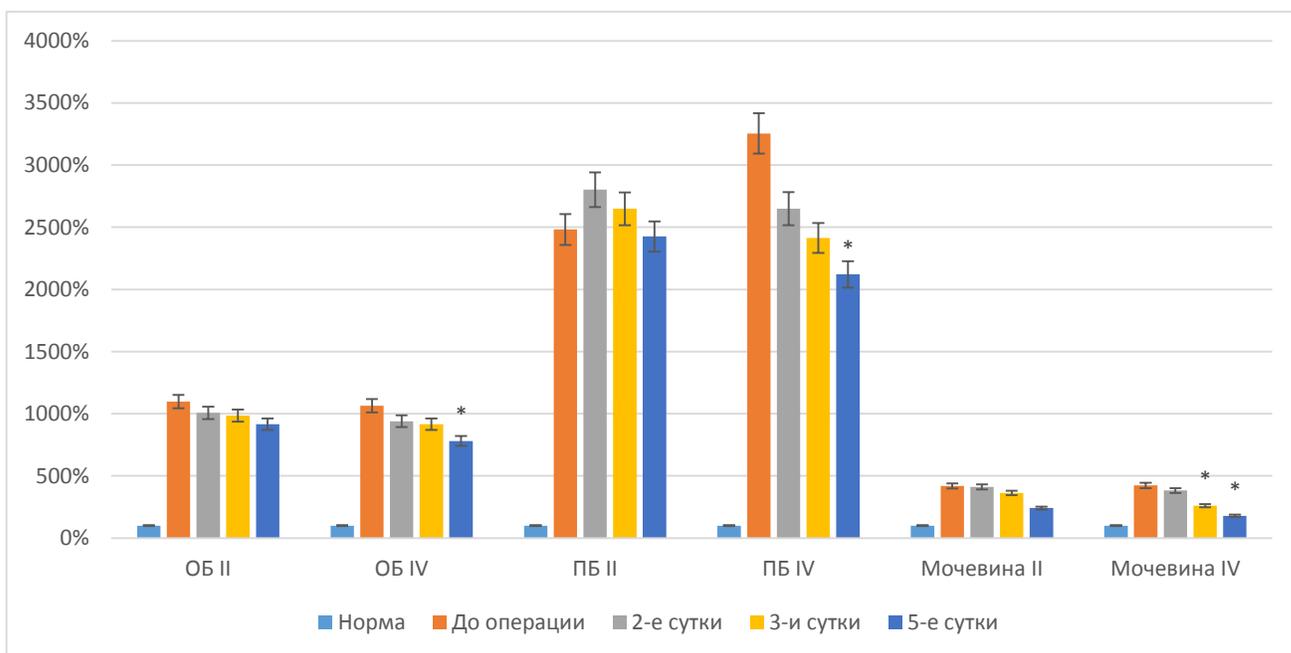


Рисунок 20. – Динамика изменения содержания некоторых показателей функционального состояния печени больных механической желтухой

У больных механической желтухой опухолевого генеза на фоне стандартной терапии уровень АЛТ превышал нормальные значения на протяжении наблюдения на 279,5; 293,7; 255,5 и 213,5 % ( $p < 0,05$ ), АСТ – на 243,4; 214,1; 203,2 и 170,3 % ( $p < 0,05$ ), щелочной фосфатазы – на 674,1; 639,7; 593,4 и 560,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (таблица 31).

Таблица 31. – Показатели функционального статуса печени больных механической желтухой опухолевой природы в раннем послеоперационном периоде на фоне комплексной терапии

Показатель		Группа	АЛТ (ед./л)	АСТ (ед./л)	ЩФ (ед./л)
Норма			41,17±3,08	39,34±4,06	121,87±9,12
До операции		II	156,23±12,08*	135,09±9,23*	943,41±56,12*
		IV	165,78±13,17*	130,22±10,09*	927,07±62,38*
Сроки наблюдения послеоперационного периода	2-е сутки	II	162,09±11,52*	123,56±8,37*	901,47±50,68*
		IV	147,34±12,17*	121,08±9,66*	864,25±47,03*
	3-и сутки	II	146,34±12,08*	119,29±8,89*	845,01±52,86*
		IV	127,68±11,56*	108,16±7,91*	812,56±47,08*
	5-е сутки	II	129,07±8,34*	106,34±6,82*	804,35±48,21*
		IV	92,35±7,78*	74,96±6,16*	568,24±51,08*

У больных механической желтухой опухолевого генеза на фоне комплексной терапии активность АЛТ была выше нормы на 302,7; 257,9; 210,1 и 124,3 % ( $p<0,05$ ), АСТ – на 231,0; 207,8; 174,9 и 90,5 % ( $p<0,05$ ), щелочной фосфатазы – на 660,7; 609,2; 566,7 и 366,3 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

Сравнивая показатели обеих групп, мы зафиксировали снижение активность АЛТ, АСТ и ЩФ у больных IV группы, относительно II группы на 5-е сутки после оперативного лечения на 28,5; 29,5 и 29,4 % ( $p<0,05$ ) соответственно (рисунок 21).

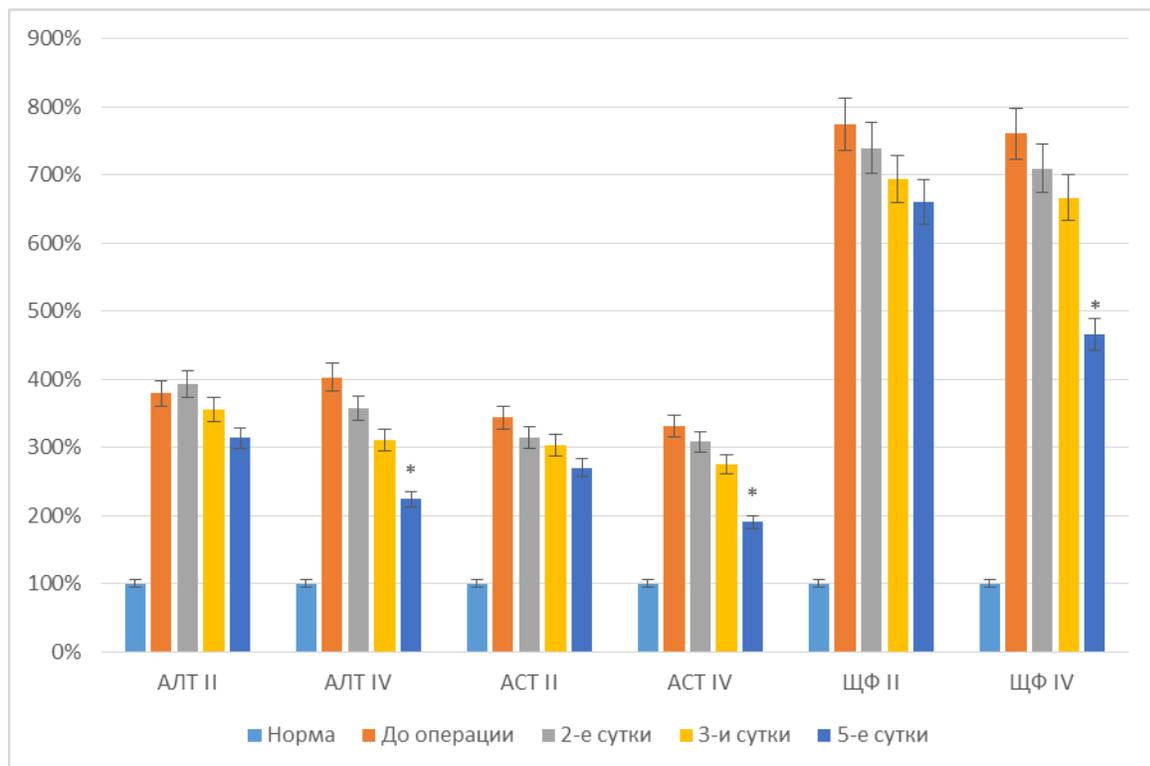


Рисунок 21. – Динамика изменения некоторых показателей функционального статуса печени больных механической желтухой опухолевой природы в раннем послеоперационном периоде на фоне комплексной терапии

Таким образом, применение гепатопротектора при механической желтухе опухолевого происхождения восстановление функционального состояния печени происходит быстрее, чем на фоне стандартизированной терапии. Однако отметим, что применение препарата в раннем послеоперационном периоде приводит к статистически значимой коррекции показателей печени только к 5-м суткам раннего послеоперационного периода.

Такого рода направленности эффект комплексной терапии с ремаксолом у больных механической желтухой опухолевого происхождения определялся и по отношению функционального статуса кишечника (таблица 32).

Таблица 32. – Энтеральные проявления у больных механической желтухой опухолевого происхождения на фоне комплексной терапии ( $M \pm m$ )

Показатель		Группа	Показатель энтеральной недостаточности по тесту лактулоза/маннитол (усл.ед.)	Показатель энтеральной недостаточности по уровню МСМ и активности кишечной перистальтики (баллы)
Норма				0,0261±0,0012
Сроки наблюдения послеоперационного	2-е сутки	II	0,0592±0,0026*	3,17±0,08
		IV	0,0564±0,0024*	2,99±0,07
	3-и сутки	II	0,0448±0,0020*	2,96±0,06
		IV	0,0401±0,0018*	2,78±0,07
	5-е сутки	II	0,0399±0,0018*	2,16±0,05
		IV	<b>0,0350±0,0016*</b>	<b>1,69±0,06</b>

В раннем послеоперационном периоде на фоне комплексной терапии изменения функционального статуса кишечника сохранялись на высоком уровне. Так, через двое суток показатель теста лактулоза/маннитол в четвертой группе пациентов был выше референсных значений на 116,1 % ( $p < 0,05$ ). Во второй группе в этот срок увеличение значений теста составило 126,0 % ( $p < 0,05$ ). Отметим, что при сравнении данных в исследованных группах существенной разницы не выявлено (отличие составило 4,7 %,  $p > 0,05$ ).

В этот период значительных различий функционального статуса кишечника не отмечено по второму используемому тесту – показателю энтеральной недостаточности по уровню молекул средней массы и активности кишечной перистальтики: значение в четвертой группе больных составило  $3,17 \pm 0,08$  баллов, тогда как во второй он был  $3,17 \pm 0,08$  баллов (отличие составило 5,7 %,  $p > 0,05$ ).

В следующий контрольный этап раннего послеоперационного периода значительных отличий функционального статуса кишечника также не выявлено. Значение теста лактулоза/маннитол через трое суток после операции в четвертой группе было выше нормы на 53,6 % ( $p < 0,05$ ), во второй в этот срок – на 90,8 % ( $p < 0,05$ ) (отличие составило 11,5 %,  $p > 0,05$ ).

В этот срок показатель второго теста энтеральной недостаточности в четвертой группе пациентов механической желтухой опухолевой природы снижался до  $2,78 \pm 0,07$  баллов, тогда как во второй он был на уровне  $2,96 \pm 0,06$  баллов, что было меньше на 6,1 % ( $p > 0,05$ ).

На последнем этапе периода наблюдения – пять суток после хирургического лечения – значения теста лактулоза/маннитол в четвертой группе снижались и были выше нормы на 34,1 % ( $p < 0,05$ ). Во второй группе пациентов в этот срок показатель указанного теста был выше референтного уровня на 52,9 % ( $p < 0,05$ ). При сравнительной характеристике энтерального поражения по этому тесту выявлено существенное его снижение в четвертой группе на 12,3 % ( $p < 0,05$ ).

В этот этап наблюдения за больными по показателю энтеральной недостаточности по уровню молекул средней массы и активности кишечной перистальтики получены аналогичный по значимости результат. Установлено, что в четвертой группе больных механической желтухой опухолевой природы значение теста было  $1,69 \pm 0,06$  баллов, тогда как во второй группе он составил  $2,16 \pm 0,05$  баллов, что оказалось значительно меньше на 21,8 % ( $p < 0,05$ ).

Представленные материалы показывают, что применение гепатопротектора ремаксол при механической желтухе опухолевого происхождения приводит к сравнительно быстрому восстановлению функционального состояния кишечника, чем на фоне стандартизированной терапии. Тем не менее, применение препарата в раннем послеоперационном периоде приводит к статистически значимой коррекции показателей кишечника только к 5-м суткам раннего послеоперационного периода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы патогенеза, лечения и реабилитации больных всегда привлекали внимание исследователей различного профиля. Особенно остро стоит проблема у специалистов хирургических направлений. Действительно, сама хирургия охватывает не только то, что несет в себе консервативная терапия, но и другой важнейший компонент – оперативные вмешательства, которые сами по себе включают не только лечебный компонент, но и серьёзную травматизацию органов и тканей, что вносит немалое влияние на лечебный процесс.

Несомненно, это относится к такому заболеванию (вернее, осложнению) как механическая желтуха. Говоря об актуальности этой болезни, отметим, что в настоящее время интерес хирургов к этой патологии не угас, а напротив, возрос. Основой этого является увеличение частоты заболеваемости, с одной стороны, и в определенной степени неудовлетворительными результатами лечения – с другой. Тем не менее, по последнему положению следует отметить, что в лечении механической желтухи достигнуты весомые положительные результаты, которые прежде всего связаны с применением в хирургическом лечении малотравматичных вмешательств. Однако их повсеместное применение ограничено, что связано не только с отсутствием в клиниках определенного арсенала оборудования и подготовленных специалистов, но и особенностями поражения органов гепатопанкреатобилиарной системы, при которых технически невозможно во всех случаях применение малотравматичных операций.

В этой связи перед хирургией стоит задача, важность которой определена на протяжении всей истории хирургии – уменьшить пагубные явления от самого объемного хирургического вмешательства.

Несомненно, решение такого рода задачи во многом зависит от возможностей в определенной степени восстанавливать функциональный статус одних

из важнейших органов, ответственных за поддержание гомеостаза – печени и кишечника.

В последние годы важное значение в хирургии уделяется персонифицированному подходу в лечении больных. Такого рода необходимость определена индивидуальной реакцией больных на хирургическую травму, которая зависит от генотипа.

Недоучитывать эти факты в современной хирургии стало абсолютно невозможно. Возникла необходимость разработать способы непосредственного воздействия на состояние процессов, от которых во многом зависит функциональный статус печени и кишечника.

Укажем еще об одной важной особенности проявлений механической желтухи и всего того, что с ней связано. Речь идет о причине болезни. Выделяют две их группы: опухолевые и доброкачественные. У больных обеих групп, несмотря на различия в причине болезни, первостепенной задачей стоит восстановить пассаж желчи из печени в кишечник. Однако течение раннего послеоперационного периода будет, несомненно, нести свои особенности. Однако в современной периодике исчерпывающих сведений по этому вопросу нам не удалось найти. Между тем, сравнительные данные позволят не только шире определить патогенез механической желтухи, но и определить особенности течения раннего послеоперационного периода, что позволит определить целесообразность совершенствования схем лечения после операции.

Приведенные доводы свидетельствуют о том, что избранная нами тема диссертации является актуальной и имеет важное не только прикладное, но и академическое значение.

Целью работы явилось оптимизировать течение раннего послеоперационного периода больных механической желтухой различного происхождения средней степени тяжести (класс В) на основе гепато- и энтеропротекции.

В процессе решения поставленной цели нам предстояло разбить работу на ряд этапов.

На первом из них возникла необходимость у больных механической желтухой различного происхождения определить особенности течения раннего послеоперационного периода и расстройства гомеостаза в зависимости от нарушений функционального состояния печени и кишечника. Далее на основе установления темпа восстановления функционального статуса печени и кишечника, показать значимость нарушений их функционального статуса на течение раннего послеоперационного периода и развитие осложнений в зависимости от причины механической желтухи.

На следующем этапе предстояло определить целесообразность применения ремаксолола для оптимизации течения раннего послеоперационного периода и коррекции нарушенного состояния печени и кишечника, как одних из основных органов поражения при механической желтухе.

Наконец, на основе лабораторно-инструментальных данных, также генотипа больных механической желтухой неопухолевого происхождения нам предстояло разработать способ персонифицированного прогнозирования при механической желтухе развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

В основу работы положены результаты клинико-лабораторно-инструментальных исследований больных механической желтухой различного происхождения: опухолевой и неопухолевого происхождения.

В начале отметим, что нами неслучайно анализу подверглись пациенты, у которых причиной механической желтухи явились принципиально различные факторы – доброкачественные и опухолевые. Несомненно, причина механической желтухи во многом определяет объем хирургического пособия и, соответственно с ним, течение раннего послеоперационного периода. Однако для решения поставленных цели и задач в анализ включены больные, у которых объем

операций был во многом аналогичным, а оперативным доступом явилась открытая лапаротомия.

Во внимание принималось и то, что течение отдаленного послеоперационного периода в исследованных группах будет отличаться. Однако опять же, принимая во внимание цель и основные задачи работы, нам прежде всего предстояло детально изучить течение раннего послеоперационного периода, которое во много определено степенью расстройств гомеостаза при механической желтухе, явлениями недостаточности различных органов, и прежде всего печени и кишечника.

Основанием для корректного сравнения данных в группах было и то, что при статистическом расчете определено отсутствие существенных различий тяжести исследованной патологии больных исследуемых групп, о чем указано выше. Напомним, что у больных механической желтухой доброкачественной природы по классификации Э.И. Гальперина с соавт. (2009) имелась средняя степень тяжести (класс В) – количество баллов составило  $10,3 \pm 0,8$ , у пациентов с опухолевой природой механической желтухи также имелась средняя степень тяжести (класс В): количество баллов у них составило –  $9,7 \pm 0,7$  баллов.

Еще раз подчеркнем, что нами неслучайно для рассмотрения выбрана природа происхождения желтухи. Как известно, при неопухолевой механической желтухе системные и органные поражения происходят достаточно быстро, что обусловлено характером патологии. При опухолевой же природе нарушения оттока желчи из печени в кишечник происходит медленным темпом, что, безусловно, в определенной степени влияет на характер поражения организма больного. Не будем забывать и об основном заболевании – опухолевом процессе, несущим в себе каскад разного рода расстройств. Такого рода особенности с акцентом на исследование функционального статуса печени и кишечника мы запланировали изучить.

Итак, как указано выше, у больных механической желтухой различного происхождения в раннем послеоперационном периоде нам предстояло в динамике изучить функционального состояния печени и кишечника. Особенностью исследований было и то, что такого рода изыскания нами проведены в купе с изучением ряда показателей гомеостаза. Такой методологический подход давал возможность достаточно объемно, в сопряженности исследовать выраженность и направленность основных патогенетических процессов при этой патологии. С другой стороны, полученные данные позволяли целенаправленно произвести выбор таких схем терапии, которые позволяли бы наиболее полно, патогенетически обосновано влиять на основные звенья поражения исследованных органов и систем при механической желтухе.

В работе на основе данных использования комплекса рутинных и специальных методов исследования получены весьма интересные результаты, которые, безусловно, расширят представления о механической желтухе различного происхождения, что имеет важное значение для современной хирургии.

Нами установлено, что течение раннего послеоперационного периода и расстройства гомеостаза у больных механической желтухой различного происхождения сопряжено не только с поражением печени, но и кишечника. Весьма важным явились и установленные сведения, что степень поражения исследованных органов зависит от причины механической желтухи.

С одной стороны, уже априори можно предположить, что при такой болезни, как механическая желтуха в патологический процесс вовлекаются все органы и системы. Кишечник не является исключением. В литературе имеются сведения о его поражении.

Многочисленными клинико-лабораторными исследованиями нами впервые доказано, что наибольшие повреждения кишечника при нарушении оттока желчи из печени в кишечник отмечаются у больных, имеющих опухолевую природу механической желтухи.

Такого рода заключение нами получено при детальном углубленном изучении нарушений гомеостаза в раннем послеоперационном периоде.

В начале отметим, что при механической желтухе выраженность синдрома эндогенной интоксикации и интенсивность перекисного окисления мембранных липидов до операции и в раннем послеоперационном периоде более выражены при неопухоловой природе патологии. Однако коррекция явлений эндотоксемии и оксидативного стресса у такого рода больных после операции на фоне стандартизированной терапии происходит сравнительно быстрее.

Установлено, что при механической желтухе возникает поражение печени, о чем свидетельствуют существенные изменения исследованных показателей ее функционального статуса при поступлении больных в клинику (до операции). При этом обращает на себя внимание факт, что после снятия блока и восстановления проходимости желчевыводящих путей восстановление функционального статуса печени при доброкачественной причине болезни на фоне проводимой стандартизированной терапии происходит сравнительно быстрее, нежели при опухолевой природе болезни.

Установленный факт, доказывает особенности проявлений реактивности печени к основному патогенетическому агенту. По всей видимости, несмотря на то, что при поступлении в клинику поражение печени у больных первой группы, судя по исследованным показателям, были выражены в большей степени, ткани органа не «потеряли» способность к быстрому восстановлению после устранения блока желчеоттоку. Итогом явилось сравнительно быстрое восстановление исследованных функций (пигментрегулирующей, альбуминсинтезирующей и альбуминметаболизирующей, детоксицирующей).

Определенный интерес вызывает факт, что при опухолевой природе возникновения механической желтухи происходило медленно, что и способствовало глубине поражения печени и, как следствие, замедленное ее восстановление на фоне стандартной терапии (определенная толерантность к лечению).

По данным поражения кишечника при механической желтухе нами получен ряд особенностей проявлений энтерального поражения у пациентов механической желтухой различного происхождения.

Исследования показали, что при поступлении больных (до операции) отмечаются значительные нарушения функционального состояния кишечника, которые при механической желтухе опухолевого генеза были выражены в сравнительно большей степени, чем у таковых при доброкачественной природе заболевания.

Установлено и другое. В ранние сроки (до 3-х суток) послеоперационного периода после восстановления пассажа желчи отмечается большее поражение кишечника с последующим его уменьшением.

Несомненный интерес для науки и практики имеет установленный нами факт, что процесс восстановления функционального статуса кишечника у больных механической желтухой опухолевой природы в раннем послеоперационном периоде происходит медленнее, чем при механической желтухе неопухолевого происхождения.

В следующих группах пациентов нами изучены клинико-лабораторные эффекты комплексной терапии, включающей инфузии ремаксолола. Выбор такого рода лечения было обусловлено тем, о чем указано выше, что одними из значимых процессов, лежащих в основе нарушения функционального состояния печени и кишечника, являются оксидативный стресс и эндотоксемия. Препарат, обладая антиоксидантной, антигипоксантажной и гепатопротекторной активностью, потенциально способен корригировать их функциональный статус. Исследования подтвердили это.

Нами доказано, что применение гепатопротектора ремаксолола при механической желтухе различного происхождения после восстановления пассажа желчи в кишечник оптимизирует течение раннего послеоперационного периода.

У пациентов, перенесших оперативные вмешательства по поводу механической желтухи неопухолевого происхождения, на основании данных клинико-лабораторно-инструментальных параметров, течение раннего послеоперационного периода на фоне комплексной терапии с гепатопротектором было благоприятнее.

Установлено, что при такого рода терапии отмечен ряд признаков, которые дают основание для утверждения эффективности такого рода лечения.

Оказалось, что у пациентов, оперированных по поводу механической желтухи неопухолевой природы, восстановление моторной функции кишечника происходило быстрее. Так, по данным ультразвукового исследования, в группе пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза в первые сутки имелись признаки существенного заполнения просвета кишечника жидкостью и газом, которые в последующем ликвидировались быстрее в третьей группе пациентов, комплексная терапия которых включала ремаксол.

Установлено сравнительно быстрое восстановление морфологической картины кишечника. Так, диаметр кишки и толщина ее стенки во вторые и третьи сутки у больных третьей группы были статистически значимо в большей степени подвергнуты восстановлению, нежели таковые у пациентов первой группы.

При включении гепатопротектора в комплексную терапию больных механической желтухой неопухолевого происхождения явления воспаления в брюшной полости, судя по продукции экссудата, уменьшались сравнительно быстрее.

Безусловно, важнейшим аргументом эффективности ремаксолола явились клинические результаты, в частности развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде.

При оценке осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов механической желтухой неопухолевого происхождения, терапия которых включала и гепатопротектор, установлено уменьшение их количества. Если в

первой группе количество осложнений возникло в 47,2 %, тогда как в третьей группе их стало существенно меньше – 16,7 % ( $\chi^2=4,041$ ,  $p=0,045$ ).

Такого рода результаты эффективности препарата получены при оценке количества послеоперационных осложнений на фоне комплексной терапии с гепатопротектором согласно классификации Clavien-Dindo. Их количество уменьшалось статистически значимо с 41,7 % в первой группе, до 13,9 % – в третьей группе ( $\chi^2=3,960$ ,  $p<0,05$ ).

Указанный клинический эффект комплексной терапии отразился и на продолжительности пребывания больных в стационаре. Оказалось, что в третьей группе пребывание больных в клинике было  $11,2\pm 0,5$  койко-дня, что было меньше, чем в первой группе на 2,1 койко-дней ( $p<0,05$ ).

Применение в раннем послеоперационном периоде в комплексной терапии больных механической желтухой неопухолевой природы гепатопротектора, который обладает антигипоксантичным и антиоксидантным действием, приводит к заметным эффектам по восстановлению показателей гомеостаза. Отметим, что эффективность такого рода терапии зарегистрирована уже после первого введения препарата. Результативность комплексной терапии прослеживалась как по отношению синдрома эндогенной интоксикации, так и перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипазной активности.

Как указано выше, нами неслучайно комплексная терапия пополнена гепатопротектором. Клинико-лабораторные исследования подтвердили правильность вектора совершенствования терапии механической желтухи неопухолевого происхождения.

Нами установлено, что применение ремаксолола при механической желтухе доброкачественного происхождения восстановление функционального состояния печени ускоряется. Применение препарата в раннем послеоперационном периоде способствует более быстрому темпу коррекции измененных показателей. Уже через 3-е суток отмечена их положительная динамика.

Анализ полученных материалов показывает эффективность терапии с ремаксолом у пациентов механической желтухой неопухолевого происхождения и по отношению коррекции функционального статуса кишечника.

Важно отметить, что эффективность такого рода лечения определялась уже через двое суток после хирургического вмешательства. Это подтверждалось данными не только проведенных оценочных тестов энтеральной недостаточности, но и рядом других клиничко-лабораторно-инструментальных данных.

Немаловажным является и то, что при такого рода комплексной послеоперационной терапии ряд показателей функционального статуса кишечника вплотную приближались к норме уже через пять суток лечения.

У пациентов, перенесших оперативные вмешательства по поводу механической желтухи опухолевой природы, на основании данных клиничко-лабораторно-инструментальных параметров течение раннего послеоперационного периода на фоне комплексной терапии с гепатопротектором также улучшалось. Однако по большинству показателей статистически значимые эффекты такого рода терапия проявляла только к концу периода наблюдения за больными (5-м суткам).

При включении в комплексную терапию гепатопротектора явления воспаления в брюшной полости, судя по продукции экссудата, уменьшались. При этом значительного успеха не отмечено. Оказалось, что только через трое суток после операции в четвертой группе пациентов количество экссудата, выделенного из брюшной полости по дренажам, уменьшалось по сравнению со второй группой на 16,4 % ( $p > 0,05$ ).

При оценке осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов механической желтухой опухолевой природы, терапия которых включала и гепатопротектор, установлено уменьшение их количества. Однако статистически значимого эффекта не установлено. Пребывание больных в клинике существенно не изменялось.

Применение в раннем послеоперационном периоде в комплексной терапии больных механической желтухой опухолевой природы гепатопротектора, приводит к заметным эффектам по восстановлению показателей гомеостаза. Однако следует признать, что статистически значимая эффективность такого рода терапии по ряду исследованных показателей отмечена только после трех-пяти суток. Установлена эффективность терапии как по отношению синдрома эндогенной интоксикации, так и перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипазной активности.

Во многом аналогичный клинико-лабораторный эффект комплексной терапии отмечен и по отношению функционального статуса кишечника. Представленные материалы показывают, что применение гепатопротектора ремаксолола при механической желтухе опухолевого происхождения приводит к сравнительно быстрому восстановлению функционального состояния кишечника, чем на фоне стандартизированной терапии. Тем не менее, применение препарата в раннем послеоперационном периоде приводит к статистически значимой коррекции показателей кишечника только к 5-м суткам раннего послеоперационного периода.

Коротко остановимся на анализе данных по гепато- и энтеропротекторной активности ремаксолола вне зависимости от причины механической желтухи.

Высокая эффективность препарата при механической желтухе доброкачественной природы дает основание утверждать, что при такой патологии еще не наблюдается глубоких поражений органов и их тканевые структуры способны адекватно «отвечать» на его эффекты. При этом возникает некое разногласие с результатами по расстройствам гомеостаза. Как указано выше, при механической желтухе доброкачественного происхождения указанные изменения до операции и в ранние сроки после нее, значительно выраженнее, чем у пациентов механической желтухой опухолевой природы. Тем не менее результативность препарата выше. По всей видимости, опять же это связано с «остротой» поражения: яркие

нарушения гомеостаза при острых явлениях механической желтухи быстро корректируются патогенетически обоснованными схемами лечения.

Как указано выше, нами отмечена чрезвычайная важность оксидативного стресса на течение раннего послеоперационного периода. Установлена сопряженность поражения исследованных органов детоксикационной системы – печени и кишечника – с выраженностью липопероксидации. Основой тому лежат известные патофизиологические процессы на основе перекисного окисления мембранных липидов, приводящие к мембранодестабилизации и даже к мембранодеструкции.

Указанное явилось установлением особенностей течения раннего послеоперационного периода у больных механической желтухой в зависимости от полиморфизма генов антиоксидантной системы. Выбор их в качестве базовых определено тем, что при изменении антиоксидантного потенциала изменяется активность липопероксидации.

Многочисленными исследованиями показано, что одним из важных генов этой системы высокой значимостью (участием) в этих процессах играет митохондриальная супероксиддисмутаза.

Несомненно, при разработке способа не могли оставить без внимания выраженность эндогенной интоксикации – ведущего агента в развитии полиорганной недостаточности и развития осложнений.

Поэтому в разработанном способе персонифицированного прогнозирования развития осложнений у больных в раннем послеоперационном периоде в динамике устанавливает значения индекса токсичности плазмы по альбумину, триеновых конъюгатов, активность фосфолипазы A<sub>2</sub>, наличие полиморфизма гена митохондриальной супероксиддисмутазы.

Эти показатели, оцененные в динамике, и легли в основу расчета индекса прогнозирования развития осложнений при механической желтухе.

Применение разработанного способа в раннем послеоперационном периоде у больных механической желтухой неопухолевого происхождения, перенесших хирургические вмешательства, позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать развитие осложнений в ранние сроки послеоперационного периода (средняя чувствительность способа 91,7 %, специфичность – 85,6 %), что является основой для корректировки схем проводимой терапии.

Таким образом, полученные данные имеют важное значение для современной хирургии. Несомненно, важнейшим прикладным аспектом является установленная высокая эффективность ремаксолола в лечении больных механической желтухой, особенно неопухолевого происхождения, который, подавляя явления оксидативного стресса и фосфолипазную избыточную активность, снижая явления эндотоксемии, существенно изменяет степень поражения печени и кишечника, способствует оптимизации течения раннего послеоперационного периода и снижению развития послеоперационных осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. Течение раннего послеоперационного периода и восстановление гомеостатических показателей у больных механической желтухой средней степени тяжести (класс В) (по Гальперину Э.И. с соавт., 2009) различного происхождения сопряжено не только с поражением печени, но и кишечника. Клинические и инструментальные (УЗИ) признаки нарушения моторной функции кишечника сохраняются до 3-х суток, нарушение барьерной функции по тесту лактулоза/манитол – до 5-и суток.

2. Наибольшая функциональная неполноценность печени и кишечника при нарушении пассажа желчи отмечаются у больных механической желтухой опухолевого происхождения. У такого рода больных после ликвидации нарушений пассажа желчи в кишечник на фоне стандартизированной терапии восстановление их функциональной активности по сравнению с пациентами МЖ доброкачественной природы происходит замедленно (дискинезия купируется позже на 24-36 ч, барьерная функция – на 16,7-21,6 %).

3. Включение гепатопротектора в комплексную терапию больных механической желтухой оптимизирует течение раннего послеоперационного периода. Клинико-лабораторная эффективность лечения отмечается вне зависимости от происхождения болезни, но особенно выражена у больных с неопухоловой природой (количество осложнений по классификации Clavien-Dindo уменьшается на 27,8 % ( $\chi^2=3,960$ ,  $p=0,047$ ), уровень токсических веществ различной природы в плазме крови снижается на 14,4–29,0 %, ( $p<0,05$ )).

4. Одним из важнейших проявлений реализации эффективности такого рода лечения в раннем послеоперационном периоде является сравнительно быстрое восстановление функционального статуса печени и кишечника, особенно у больных механической желтухой неопухолового происхождения (снижение

активности АЛТ, АСТ, ЩФ на 26,1–49,9 %, общего билирубина – на 15,9–27,6 %, снижение значения теста лактулоза/манитол на 12,5–17,7 %).

5. Разработанный способ прогнозирования развития осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных механической желтухой на основе оценки ряда показателей гомеостаза, оцененных в динамике, и наличия полиморфизма гена митохондриальной супероксиддисмутазы, позволяет персонафицировано прогнозировать течение раннего периода, что является основанием для своевременной корректировки проводимого лечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью оптимизации течения послеоперационного периода и снижения развития послеоперационных осложнений в схему лечения больных механической желтухой необходимо включение гепатопротектора ремаксол – внутривенные введения 800,0 мл препарата в течение 2-х суток, а затем 400,0 мл – в течение 3-х суток. Такого рода применение комплексной терапии особенно показана больным механической желтухой неопухолевого происхождения.

Для прогнозирования течения механической желтухой и развития осложнений необходимо использовать разработанный способ, в основе которого в динамике оцениваются показатели эндогенной интоксикации, оксидативного стресса и фосфолипидной активности, а также наличие полиморфизма гена митохондриальной супероксиддисмутазы. Разработанный способ позволяют персонализировано прогнозировать развитие осложнений у больных механической желтухой (средняя чувствительность способа 91,7 %, специфичность – 85,6 %), что является основой для своевременной корректировки схем проводимой терапии.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза;  
АСТ – аспартатаминотрансфераза;  
ДК – диеновые конъюгаты;  
ИТ – индекс токсичности;  
МДА – малоновый диальдегид;  
МСМ – молекулы средней массы;  
ОБ – общий билирубин;  
ОКА – общая концентрация альбумина;  
ПОЛ – перекисное окисление липидов;  
ПБ – прямой билирубин;  
РСА – резерв связывания альбумина;  
СОД – супероксиддисмутаза;  
ТБК – тиобарбитуровая кислота;  
ФА2 – фосфолипаза А<sub>2</sub>;  
ЩФ – щелочная фосфолипаза;  
ЭКА – эффективная концентрация альбумина.  
IPRO – индекс прогнозирования развития осложнений;  
ИТ<sub>2</sub> – индекс токсичности в текущий момент,  
ИТ<sub>1</sub> – индекс токсичности в предыдущий момент,  
ТК<sub>2</sub> – уровень триеновых конъюгатов в текущий момент,  
ТК<sub>1</sub> – уровень триеновых конъюгатов в предыдущий момент,  
ФА<sub>2</sub><sub>2</sub> – активность фосфолипазы А<sub>2</sub> в текущий момент,  
ФА<sub>2</sub><sub>1</sub> – активность фосфолипазы А<sub>2</sub> в предыдущий момент,  
GSOD – полиморфизм гена митохондриальной супероксиддисмутазы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агазова, А.Р. Желчнокаменная болезнь у беременных [Текст] / А.Р. Агазова, Г.С. Салихова // Научный журнал. – 2016. – № 1 - С. 82–85.
2. Актуальные проблемы механической желтухи в хирургии [Текст] / С. Н. Стяжкина А.Р. Истеева, К.А. Короткова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 7–3. – С. 427–430.
3. Актуальные проблемы печеночной недостаточности при механической желтухе: диагностика [Текст] / М.И. Гульман, Ю.С. Винник, Р.А.Пахомова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – № 3. – С. 22–27.
4. Актуальные проблемы печеночной недостаточности при механической желтухе: лечение [Текст] / М.И. Гульман, Ю.С. Винник, Р.А. Пахомова [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2012. – № 3(25). – С. 58–62.
5. Алексейцев, А.В. Особенности инвазивности роста опухолей панкреатодуоденальной зоны, осложненных обструкцией желчных путей [Текст] / А.В. Алексейцев // Креативная хирургия и онкология. – 2013. – № 1–2. – С. 4–6.
6. Айламазян, А.Н. Анализ особенностей полиморфизма гена ABCB4 методом NGS секвенирования у женщин репродуктивного возраста с желчнокаменной болезнью [Текст] / А.Н. Айламазян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – № 5. – С. 14–21.
7. Анализ результатов миниинвазивной декомпрессии желчевыводящих путей при механической желтухе [Текст] / А.Ю. Попов, А.Г. Барышев, М.И. Быков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2018. – № 12. – С. 50–56.
8. Атомно–силовая микроскопия эритроцита при разной степени тяжести механической желтухи (экспериментальное исследование) [Текст] / Р. А. Пахомова, Ю.С. Винник, Л.В. Кочетова [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – № 1. – С. 82–87.

9. Баранов, А.А. Артериальная гипертензия и механическая желтуха у пациентов хирургического стационара [Текст] / А.А. Баранов, А.В. Давидян // Актуальные проблемы современной медицины и фармации. – 2017. – С. 1181–1185.

10. Басарболиева, Ж.В. Ранняя диагностика и методы коррекции печеночной недостаточности у больных с механической желтухой доброкачественного генеза [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук (14.01.17) / Ж.В. Басарболиева // Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. – Москва, 2015. – 22 с.

11. Бейшенбаев, Р.К. Выбор оптимальной тактики ведения больных синдромом механической желтухи различного генеза [Текст] / Р.К. Бейшенбаев, М.Р. Ажыбаев // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2014. – № 3. – С. 95–97.

12. Беляев, А.Н. Профилактика функциональных и структурных нарушений поджелудочной железы при остром обтурационном холестазах [Текст] / А.Н. Беляев, С.В. Костин, С.А. Беляев, Н.А. Тюрина // Медицинский альманах. – 2018. – № 1 (52). – С. 59–63.

13. Бойко, В.В. Холангиокарцинома: результаты хирургического лечения [Текст] / В.В. Бойко, Ю.В. Авдосьев, А.Л. Сочнева // Науки и здравоохранение. – 2016. – № 6. – С. 50–61.

14. Борисенко, В. Б. Механическая желтуха: патоморфологическая характеристика печени в эксперименте [Текст] / В.Б. Борисенко, И.В. Сорокина, Н.И. Горголь // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4–1(46). – С. 74–78.

15. Варданян, Т.С. Диагностика и лечение механической желтухи при описторхозе [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук (14.01.17) / Т.С. Варданян. – Тверь, 2017. – 22 с.

16. Вахрушев, Я.М. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика [Текст] / Я.М. Вахрушев

шев, Н.А. Хохлачева // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 3(29). – С. 30–35.

17. Винник, Ю. С. Анализ эффективности инструментальной диагностики механической желтухи разной степени тяжести [Текст] / Ю.С. Винник, Р.А. Пахомова, Е.А. Воронова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 199.

18. Винник, Ю.С. Предикторы печеночной недостаточности при механической желтухе [Текст] / Ю.С. Винник, Р.А. Пахомова, Л.В. Кочетова, Е.А. Воронова, В.В. Козлов, А.К. Кириченко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 3. – С. 37-41.

19. Винник, Ю. С. Дифференциальная ультрасонографическая диагностика осложнений желчнокаменной болезни и сопутствующих патологических состояний [Текст] / Ю.С. Винник, Е.В. Серова, М.Ю. Юрьева, Д.В. Стратович, А.В. Ковалев // Трудный пациент. – 2021. – Т. 19. – № 3. – С. 43-51.

20. Висмонт, Ф.И. Роль эндотоксинемии в дизрегуляторной патологии [Текст] / Ф.И. Висмонт // Здоровоохранение (Минск). – 2012. – № 1. – С. 17–21.

21. Вишневский, В. А. Актуальные проблемы хирургической гепатологии [Текст] / В.А. Вишневский // XX Международный конгресс хирургов–гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». – 2013. – 320 с.

22. Вовненко, К.В. Этапный принцип хирургического лечения пациентов с хроническим головчатым панкреатитом, осложненным синдромом механической желтухи [Текст] / К.В. Вовненко, Р.Н. Чирков // Инновации в науке. – 202. – № 8–2. – С. 71–75.

23. Воронова, Е.А. Хирургическая тактика при доброкачественной механической желтухе в зависимости от ее степени тяжести [Текст] / Е.А. Воронова, Ю.С. Винник, Р.А. Пахомова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–8. – С. 1554–1557.

24. Гаджиев, Д.Н. Содержание TNFA и IL–6 в ткани печени, протоковой желчи сыворотке крови при механической желтухе доброкачественного генеза [Текст] / Д.Н. Гаджиев, Э.Г. Тагиев, Н.Д. Гаджиев, М.Р. Гулиев // Вестник национального медико–хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 2. – С. 88–90.

25. Гальперин, Э.И. Классификация тяжести механической желтухи [Текст] / Э. И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – № 2. – С. 26–33.

26. Гусева, М.А. Прогнозирование осложнений у больных с механической желтухой неопухолевого генеза при помощи гематологических лейкоцитарных индексов [Текст] / М.А. Гусева, К.А. Гусев // Бюллетень медицинских интернет–конференций. – 2014. – № 5. – С. 830.

27. Десятерик, В.И. Хирургическая тактика лечения желчекаменной болезни, осложненной механической желтухой [Текст] / В.И. Десятерик, Д.В. Мамчур, Е.С. Шевченко // Хирургия Украины. – 2014. – № 3(51). – С. 105–110.

28. Джураев, М.Д. Гастропанкреатодуоденальная резекция при опухоли преампулярной зоны, осложненной механической желтухой [Текст] / М.Д. Джураев, Х.Н. Туйев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 2(102). – С. 58–59.

29. Динамика окислительного стресса и состояния антиоксидантного потенциала у больных с механической желтухой опухолевого генеза при коррекции желчеоттока [Текст] / И.М. Гридасов, И.А. Горошинская, Н.Д. Ушакова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=10189> (дата обращения: 29.04.2022).

30. Дябкин, Е. В. Энзимодиагностика в определении степени тяжести состояния больных механической желтухой, обусловленной холангиолитиазом [Текст] / Е.В. Дябкин // Врач–аспирант. – 2011. – № 5.1. – С. 186–190.

31. Дябкин, Е.В. Определение степени тяжести печеночной недостаточности при механической желтухе доброкачественного генеза с помощью комплексной интегрально–ферментативной диагностики [Текст] / Е.В. Дябкин // Наука и образование: новое время. – 2016. – № 6(17). – С. 31–35.

32. Жданов, А.В. Стентирование желчных протоков по методике "рандеву" в лечении пациентов с механической желтухой опухолевой этиологии [Текст] / А.В. Жданов, Е.А. Корымасов, А.Н. Андросов // Эндоскопическая хирургия. – 2021. – Т. 27. № 2. – С. 17-26.

33. Зарубенко, П.А. Оценка степени печеночной недостаточности и ее влияние на течение послеоперационного периода у больных с механической желтухой [Текст] / П.А. Зарубенко, А.П. Шулепина // Научная сессия студентов – 2014: тезисы докладов. – Нижний Новгород, 2014. – 26 с.

34. Елисеев, С.М. Обоснование хирургической тактики при механической желтухе (аналитический обзор литературы) [Текст] / С.М. Елисеев, Н.Г. Корнилов, С.П. Чикотеев, Р.Р. Гумеров // Acta Biomedica Scientifica. – 2010. – № 5(75). – С. 233–239.

35. Елманова, Н.Г. Особенности антиоксидантной системы у больных с синдромом механической желтухи доброкачественного и злокачественного генеза в динамике [Текст] / Н.Г. Елманова // Казанский медицинский журнал. – 2018. – № 6. – С. 919–923.

36. Еремеева, Л.Ф. Прогнозирование летальности при острой печеночной недостаточности [Текст] / Л.Ф. Еремеева, А.П. Бердников, Т.С. Мусаева, И.Б. Заболотских // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 6. – С. 14–16.

37. Идрисов, Б.К. Морфофункциональные нарушения в печени при механической желтухе [Текст] / Б.К. Идрисов // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2013. – № 1. – С. 174–175.

38.Ильканич, А. Я. Диагностика и лечение механической желтухи при хроническом описторхозе [Текст] / А. Я. Ильканич, В.В. Дарвин, Н.В. Климова, Т.С. Варданян // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2016. – № 3. – С. 17–21.

39.Исраилова, В.К. Современные представления о печеночной недостаточности и методы их лечения [Текст] / В.К. Исраилова, Г.К. Айткожин // Вестник хирургии Казахстана. – 2012. – № 1. – С. 36–40.

40.Кабанец, Н.С. Неопухолевые заболевания большого дуоденального сосочка [Текст] / Н.С. Кабанец, В.Я. Колкина, М.А. Крюк // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 5(390). – С. 27–30.

41.Казущик, В.Л. Нарушение тканевого кровообращения при остром калькулезном холецистите, осложненном механической желтухой [Текст] / В.Л. Казущик, Р.В. Фарнин // Материалы I международной (VIII итоговой) научно–практической конференции молодых ученых: сб. статей. Челябинск, 2010. – С. 89–91.

42.Каимова, К.А. Актуальные проблемы механической желтухи за 2015-2016 год / К.А. Каимова, З.Ш. Нажмудинова, И.И. Шамгунова, С.Н. Стяжкина // Наука через призму времени. – 2018. – № 2 (11). – С. 128–130.

43.Каменцева, С.В. Воспалительные заболевания Фатерова сосочка, как причина внепеченочного холестаза: клиника, диагностика и лечение [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук (14.01.17) / С.В. Каменцева. – Москва, 2013. – 25 с.

44.Карпунина, Т.И. Методические подходы к оценке цитокинового баланса и лейкоцитарной реакции при обтурации желчевыводящих путей различного генеза [Текст] / Т.И. Карпунина, А.П. Годовалов, Ю.Б. Бусырев // Медицинская иммунология. – 2018. – № 6. – С. 825–832.

45.Карсанова, З.О. Оптимизация тактики лечения больных с синдромом механической желтухи доброкачественного генеза, осложненной холангитом [Текст] / З.О. Карсанова // Врач – аспирант. – 2012. – № 21. – С. 173–180.

46. Кашаева, М.Д. Нарушения агрегатного состояния крови и гомеостаза в зависимости от длительности механической желтухи и методов предоперационной подготовки [Текст] / М.Д. Кашаева // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2012. – № 66. – С. 45–50.

47. Киста общего желчного протока как редкая причина механической желтухи [Текст] / С.В. Тарасенко А.А. Натальский, О.В. Зайцев О.В. [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2012. – № 10. – С. 59–60.

48. Коваленко, Ф.С. Улучшение диагностики и хирургического лечения опухолей внепеченочных желчных протоков [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук (14.01.17) / Ф.С. Коваленко. – Воронеж, 2011. – 23 с.

49. Комбинированная терапия в купировании гепатодепрессии в раннем послеоперационном периоде при механической желтухе [Текст] / Н.С. Шейранов, К.М. Синявина, А.П. Власов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 5. – С. 90.

50. Красильников, Д.М. Комплексное лечение больных с механической желтухой [Текст] / Д.М. Красильников, А.Н. Захарова, Д.М. Миргасимова // Практическая медицина. – 2014. – № 5(81). – С. 71–74.

51. Корымасов, Е.А. Алгоритм диагностики и лечения синдрома энтеральной недостаточности при перитоните [Текст] / Е.А. Корымасов, С.А. Иванов, М.В. Кенарская // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2021. – Т. 180. – № 2. – С. 28-36.

52. Костин, С. В. Анализ причин возникновения механической желтухи [Текст] / С.В. Костин, А.Н. Беляев // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2014. – № 2. – С. 734–735.

53. Кошевский, П.П. Механическая желтуха: ведущие этиопатогенетические механизмы и их клиническая оценка [Текст] / П.П. Кошевский, С.А. Алексеев, Н.Я. Бовтюк // Военная медицина. – 2011. – № 4(21). – С. 133–138.

54. Кошевский, П.П. Механическая желтуха: особенности диагностики, лечения и профилактики послеоперационных осложнений [Текст] / П.П. Кошевский, С.А. Алексеев, Н.Я. Бовтюк // Военная медицина. – 2011. – № 4(21). – С. 138–144.

55. Кубачев, К.Г. Оптимизация хирургической тактики при механической желтухе опухолевого генеза [Текст] / К.Г. Кубачев, Н.Д. Мухиддинов, Н.Э. Заркуа, А.А. Лисицин // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2016. – № 4. – С. 41–47.

56. Кукош, М.В. Этапное лечение механической желтухи, вызванной желчнокаменной болезнью [Текст] / М.В. Кукош, В.И. Демченко, Д.Л. Колесников, Д.Е. Ветюгов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 26–31.

57. Кукош, М.В. Эпидемиологические особенности течения неопухолевой механической желтухи (сравнительный клинико-статистический обзор) [Текст] / М.В. Кукош, В.Э. Федоров, О.А. Логвина // Медицинский альманах. – 2019. – № 3–4 (60). – С. 102–109.

58. Курманбаев, А.Г. Применение миниинвазивных методов лечения механической желтухи калькулезной этиологии [Текст] / А.Г. Курманбаев // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – № 3. – С. 127–133.

59. Лечебно–диагностический алгоритм у больных с синдромом механической желтухи [Текст] / А.А. Натальский, С.В. Тарасенко, О.В. Зайцев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 7(119). – С. 38–45.

60. Лечение больных с синдромом механической желтухи [Текст] / И.В. Макаров, Р.А. Галкин, А.Ю. Сидоров [и др.] // Успенские чтения: материалы конференции. – Тверь, 2015. – С. 58–59.

61. Лупальцов, В.И. Современные аспекты хирургической тактики в лечении больных желчнокаменной болезнью, осложненной механической жел-

тухой [Текст] / В.И. Лупальцов, М.С. Котовщиков, И.А. Дехтярук, А.В. Трофимова // Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – № 3–1(15). – С. 51–53.

62. Майоров, М.М. Механическая желтуха калькулезной этиологии: патогенез, осложнения и лечебная тактика [Текст] / М.М. Майоров, И.Г. Дряженков // Клиническая медицина. – 2012. – № 5. – С. 12.

63. Малков, И.С. Пути улучшения результатов лечения больных механической желтухой [Текст] / И.С. Малков, З.Ш. Шеймарданов, В.. Коробков, И.Г. Хисамиев // Практическая медицина. – 2014. – № 5(81). – С. 78–81.

64. Малков, И.С. Малоинвазивные эндоскопические вмешательства в лечении больных с механической желтухой [Текст] / И.С. Малков, Г.Р. Закирова, М.Н. Насруллаев, И.И. Хамзин // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – № 1(8). – С. 78–81.

65. Малков, И.С. Комплексное лечение больных с механической желтухой при заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны [Текст] / И.С. Малков, М.Н. Насруллаев, Г.Р. Закирова, И.И. Хамзин // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – № 5. – С. 58–62.

66. Масюк, Д.М. Причины проявления синдрома механической желтухи у пациентов после холецистэктомии [Текст] / Д.М. Масюк, Д.М. Котик, В.Г. Козлов // Студенческий. – 2017. – № 15(15). – С. 44–47.

67. Метод декомпрессии желчных протоков при панкреатобилиарной патологии [Текст] / М.Е. Рамазанов Е.Ш. Калиаскаров, М.Т. Менаяков [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 3–2. – С. 159–161.

68. Механическая желтуха у пациентов с циррозом печени [Текст] / З. А. Дундаров, В. М. Майоров, С. Л. Зыблев [и др.] // Хирургия Беларуси на современном этапе. – 2018. – С. 46–49.

69. Михайличенко, В.Ю. Современные аспекты хирургического лечения синдрома механической желтухи [Текст] / В.Ю. Михайличенко, В.В. Кис-

ляков, А.М. Резниченко, С.А. Самарин // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С.178.

70. Многофакторная клиничко–генетическая модель развития желчно-каменной болезни [Текст] / А.А. Сагдатова, Р.Х. Зулкарнеев, Э.К. Хуснутдинова [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 6(107). – С. 108–112.

71. Назыров, Ф.Г. Синдром Мириizzi – вариабельность течения с двойным блоком желчеоттока [Текст] / Ф.Г. Назыров, А.В. Девятков, У.Р. Салимов // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – № 3. – С. 119–123.

72. Нарушения функции почек при неопухолевым холестазах [Текст] / М. Д. Кашаева, Д.Г. Кондратьев, Б.М. Шахабутдинова [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2017. – № 3(101). – С. 54–56.

73. Насиров, М.Я. Взаимосвязь содержания цитокинов ИЛ–6 и ФНО– $\alpha$  в крови с биохимическими показателями при экспериментальной механической желтухе [Текст] / М.Я. Насиров, Г.Ш. Гараев, С.А. Алекберова // Хирургия Украины. – 2016. – № 2(58). – С. 61–64.

74. Натальский, А.А. Проблема печеночной недостаточности в хирургии [Текст] / А.А. Натальский, С.В. Тарасенко, О.Д. Песков // Наука молодых – Egiditio Juvenium. – 2013. – С. 61–73.

75. Нозологическая структура синдрома механической желтухи [Текст] / С.В. Тарасенко, А.А. Натальский, О.В. Зайцев [и др.] // Анналы хирургии. – 2012. – № 1. – С. 63–67.

76. Общая и клиническая патофизиология печени и желчевыводящих путей [Текст] / Л.Н. Иванов, М.Л. Колотилова, С.Л. Ялукова [и др.]. – Чебоксары: Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, 2012. – 112 с.

77. Оценка цитокинового профиля у больных с острым калькулезным холециститом [Текст] / Д.Н. Гаджиев, А.Г. Гусейналиев, Э.Г. Тагиев [и др.] //

Вестник Санкт–Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2012. – № 3. – С. 102–108.

78. Опыт миниинвазивных вмешательств при механической желтухе различной этиологии [Текст] / А.Н. Баймаханов, Г.А. Ахмеджанова, А.М. Смагулов [и др.] // Материалы XXIV Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». – СПб.: Альта Астра, 2017. – С. 97–98.

79. Осложненный эхинококкоз печени [Текст] / Я.О. Соколова, Н.А. Алехина, Т.Д. Калашникова, Д.С. Алексашина // Актуальные вопросы современной медицины. – 2016. – С. 197–198.

80. Особенности хирургического лечения хронического панкреатита, осложненного синдромом механической желтухи [Текст] / С.В. Тарасенко, А.А. Натальский, О.Д. Песков [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2019. – № 2. – С. 28–32.

81. Парунов, С.Д. Влияние препарата «Ремаксол» на печеночную дисфункцию у больных с острым калькулезным холециститом [Текст] / С.Д. Парунов, А.А. Бородкин // Медицинские этюды: сб. тезисов. – Нижний Новгород, 2018. – С. 262–264.

82. Паршиков, В. В. Хирургическое лечение механической желтухи у больных пожилого и старческого возраста [Текст]: автореф. дис. ...д-ра мед. наук / В.В. Паршиков. – Нижний Новгород, 2005. – 46 с.

83. Пархисенко, Ю.А. Механическая желтуха: современные взгляды на проблему диагностики и хирургического лечения [Текст] / Ю.А. Пархисенко, А.И. Жданов, В.Ю. Пархисенко, Р.С. Калашник // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 3(22). – С. 202–214.

84. Патогенетическая коррекция нарушений гемостаза при остром обтурационном холестазах / А. Н. Беляев, С.А. Беляв, С.В. Костин [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – № 1(10). – С. 136–140.

85. Патофизиология печени [Текст] / под редакцией А.Г. Русановой. – Москва: Московский государственный медико–стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2016. – 96 с.

86. Пахомова, Р.А. Высокие стриктуры гепатикохоледоха [Текст] / Р.А. Пахомова, Л.В. Кочетова // Московский хирургический журнал. – 2017. – № 4 (56). – С. 28–32.

87. Пахомова, Р.А. Клинические проявления механической желтухи и печеночной недостаточности в зависимости от степени тяжести механической желтухи доброкачественного генеза [Текст] / Р.А. Пахомова, Л.В. Кочетова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 47.

88. Пережогина, Я.В. Особенности некоторых экономических характеристик хирургического лечения желчекаменной болезни [Текст] / Я.В. Пережогина // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2017. – С. 979–982.

89. Песоцкая, К.О. Факторы риска печеночной энцефалопатии у пациентов с гепатобилиарной патологией [Текст] / К.О. Песоцкая // Современная гастроэнтерология. – 2016. – № 6(92). – С. 38–42.

90. Петров, А.П. Выбор тактики хирургического лечения больных с острым холециститом, осложненным холедохолитиазом и механической желтухой [Текст] / А.П. Петров, М.М. Винокуров // Якутский медицинский журнал. – 2011. – № 4(36). – С. 42–44.

91. Печеночная энцефалопатия при механической желтухе разной степени тяжести [Текст] / Е.И. Лапо, Н.В. Исаева, Р.А. Пахомова [и др.] // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных. – 2016. – С. 176–178.

92. Печеночная энцефалопатия при механической желтухе, особенности патогенеза, клиники и диагностики и лечения [Текст] / Е.И. Лапо, Н.В. Исаева,

Р.А. Пахомова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 154.

93. Пименова, Н.В. Желчнокаменная болезнь у детей [Текст] / Н.В. Пименова, К.С. Казначеев, Л.Ф. Казначеева // Практическая медицина. – 2011. – № 5(53). – С. 16–19.

94. Плеханов, А.Н. Острая печеночная недостаточность – проблемы и перспективы их решения [Текст] / А.Н. Плеханов // ActaBiomedicaScientifica. – 2012. – № 5(87). – С. 150–159.

95. Подолужный, В.И. Механическая желтуха: принципы диагностики и современного хирургического лечения [Текст] / В.И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 82–92.

96. Полиморфизм гена APOE и литогенность желчи у лиц с наследственной отягощенностью по желчнокаменной болезни [Текст] / И.Н. Григорьева, Т.М. Никитенко, Е.В. Шахтшнейдер [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. – 2011. – № 1. – С. 93–98.

97. Прозоров, С.А. Дренирование желчных протоков при механической желтухе, вызванной их сдавлением аневризмой печеночной артерии и аневризмой левой ветви воротной вены [Текст] / С.А. Прозоров, П.А. Иванов // Хирург. – 2013. – № 2. – С. 85–90.

98. Ратчик, В.М. Тактика и хирургическое лечение механической желтухи различной этиологии [Текст] / В.М. Ратчик, Н.В. Пролом, Д.В. Орловский, А.М. Буренко // Гастроэнтерология. – 2014. – № 4(54). – С. 81–87.

99. Родоман, Г.В. Механическая желтуха после холецистэктомии [Текст] / Г.В. Родоман, А.А. Соколов, Э.Н. Артемкин // Хирург. – 2016. – № 11–12. – С. 24–29.

100. Роль полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков TNF- $\alpha$  и IL-4 в развитии механической желтухи [Текст] / А.А. Натальский, С.В.

Тарасенко, А.А. Никифоров [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – № 4. – С. 23–28.

101.Рудаков, В.С. Экспериментальные модели острой печеночной недостаточности [Текст] / В.С. Рудаков, С.Э. Восканян, И.И. Еремин, Р.В. Деев // Российский медико–биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2015. – № 4. – С. 138–144.

102.Сагдатова, А.А. Связь полиморфного варианта RS4131229 гена ABCG5 с биохимическими показателями больных желчнокаменной болезнью [Текст] / А.А. Сагдатова, А.Х. Нургалиева, Ш.З. Загидуллин, Э.К. Хуснутдинова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 140.

103.Сагдатова, А.А. Характер ассоциаций полиморфизма гена аполипопротеина В–100 с нарушениями липидного обмена у больных желчнокаменной болезнью [Текст] / А.А. Сагдатова, А.Х. Нургалиева, Э.К. Хуснутдинова, Ш.З. Загиддуллин // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – № 3. – С. 28–32.

104.Семенов, Д.Ю. Факторы риска развития желчнокаменной болезни у женщин репродуктивного возраста [Текст] / Д.Ю. Семенов, Е.Н. Смолина, А.Н. Айламазян // Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 3. – С. 41–44.

105.Синьков, С.В. Характер нарушений системы гемостаза у пациентов с хронической печеночной недостаточностью [Текст] / С.В. Синьков // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2017. – № 2. – С. 23–37.

106.Скворцов, В.В. Механическая желтуха [Текст] / В.В. Скворцов // Главврач. – 2019. – № 6. – С. 46–65.

107.Смирнова, О.В. Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой злокачественного генеза [Текст] / О.В. Смирнова, В.В. Цуканов, Н.М. Титова, Б.Г. Губанов // Медицинская иммунология. – 2018. – № 1. – С. 135–140.

108.Современные аспекты диагностики и лечения механических желтух [Текст] / Ф.И. Махмадов, К.М. Курбонов, З.Х. Нуров [и др.] // Новости хирургии. – 2013. – № 21(6). – С. 113–122.

109.Современные аспекты распространенности синдрома механической желтухи [Текст] / А.А. Натальский, С.В. Тарасенко, О.В. Зайцев [и др.] // Вестник Национального медико–хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2014. – № 3. – С. 55–60.

110.Современные представления об этиопатогенезе желчнокаменной болезни [Текст] / И.П. Парфенов, М.А. Зорбасов, А.Л. Ярош [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 16(111). – С. 27–32.

111.Способ прогнозирования течения механической желтухи различного генеза [Текст] / Н.Г. Шахназарян, А.Н. Айдемиров, А.З. Вафин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – № 2. – С. 370–373.

112.Сравнительная оценка заболеваемости городского населения по данным обращаемости в лечебно–профилактические учреждения [Текст] / Л.Ж. Оракбай, М.Н. Омарова, Л.Ю. Черепанова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 12–3. – С. 491–497.

113.Стяжкина, С.Н. Анализ актуального социально–экономического заболевания – механическая желтуха за 2015–2016 года [Текст] / С.Н. Стяжкина // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 2. – С. 33.

114.Стяжкина, С.Н. Клиника желчнокаменной болезни, осложненной механической желтухой [Текст] / С.Н. Стяжкина, В.П. Потапов, Э.Г. Лекомцева, Е.В. Ситникова // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 6. – С. 63. Стяжкина, С.Н. Механическая желтуха – основное осложнение гепатопанкреатобилиарной системы [Текст] / С.Н. Стяжкина, А.А. Гадельшина, Е.М. Ворончихина // Вестник науки и образования. – 2017. – № 5(29). – С. 103–105.

115.Стяжкина, С.Н. Желчнокаменная болезнь. Ретроспективный анализ за 2016–2018 года [Текст] / С.Н. Стяжкина, Р.И. Хатилов, Э.И. Ярулина // Сборник избранных статей по материалам научных конференций ГНИИ «Нацразвитие». – 2019. – С. 167–169.

116.Тарабрин, О.О. Динамика изменений в системе гемостаза у больных с механической желтухой на фоне злокачественных заболеваний гепатодуоденальной зоны с декомпенсированным типом реакции на гипоксию [Текст] / О.О. Тарабрин, О.С. Кушнир // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – № 1. – С. 168–176.

117.Тарасенко, С.В. Анализ полиморфизма генов детоксикации, TNF- $\alpha$  и IL-4 у больных механической желтухой [Текст] / С.В. Тарасенко, А.А. Натальский, А.А. Никифоров // Материалы ежегодной научной конференции, посвященной 70-летию основания Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. – 2013. – С. 143–144.

118.Терещенко, И.В. Патология печени и желчевыводящих путей при сочетании сахарного диабета 2 типа с гипотиреозом [Текст] / И.В. Терещенко, А.А. Суслина, П.Е. Каюшев // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий. – 2015. – С. 324.

119.Ткаченко, А.И. Изменения системы гемостаза у больных при обтурационной желтухе, обусловленной холедохолитиазом, и возможности их коррекции с помощью миниинвазивных оперативных вмешательств [Текст] / А.И. Ткаченко // Клінічна хірургія. – 2014. – № 8. – С. 21–23.

120.Толоконникова, Л.В. Механизм камнеобразования в желчном пузыре и его предотвращение [Текст] / Л.В. Толоконникова // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2013. – № 3. – С. 331–335.

121.Трансформация состояния системы гемостаза при механической желтухе панкреатогенного происхождения [Текст] / А. П. Власов, Ш.А.С.

Аль-Кубайси, Н.С. Шейранов [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2019. – № 2(157). – С. 30–34.

122.Тяжка, А.В. Роль нарушений метаболизма фосфолипидов в патогенезе холелитиаза у детей [Текст] / А.В. Тяжка, В.В. Смищук // Современная педиатрия. – 2014. – № 8(64). – С. 110.

123.Успенская, Ю.Б. Факторы риска и особенности лечения билиарного сладжа во время беременности [Текст] / Ю.Б. Успенская, А.А. Шептулин, И.В. Кузнецова // Consiliummedicum. – 2018. – № 6. – С. 37–40.

124.Устинов, Г.Г. Элементный состав желчных камней [Текст] / Г.Г. Устинов, В.В. Поляков // Дополнительное профессиональное образование – практическому здравоохранению. – 2016. – С. 90–95.

125.Факторы, влияющие на результаты лечения больных с механической желтухой [Текст] / И.С. Малков, Р.Ш. Шаймарданов, В.Н. Коробков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2016. – № 10. – С. 48–51.

126.Фармакологические эффекты ремаксолола при механической желтухе неопухолевого происхождения [Текст] / А.П. Власов, Ш.А.С. Аль-Кубайси, Н.С. Шейранов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 2(162). – С. 159–164.

127.Федоров, В.Э. Механическая желтуха неопухолевого происхождения [Текст] / В.Э. Федоров, А.П. Власов, И.В. Федосейкин. – Москва, 2014. – 233 с.

128.Федоров, В. Э Синдром системного воспалительного ответа (SIRS) при осложнениях желчнокаменной болезни в сочетании с механической желтухой (обзор литературы) [Текст] / В.Э. Федоров, Н.Б. Захарова, О.Е. Логвина// Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2020. –Т. 179. – № 6. – С. 94–100.

129.Фомин, А.М. Оценка эффективности селективной плазмофльтрации при механической желтухе [Текст] / А.М. Фомин // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 28–1. – С. 43–44.

130.Фомин, А.М. Оценка эффективности плазмосорбции (liversupport) при печеночной недостаточности у больных с механической желтухой [Текст] / А.М. Фомин, А.И. Лобаков, Г.В. Титова, Ю.И. Захаров // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 40. – С. 101–108.

131. Харитоновна, Л.А. Алгоритм этапного наблюдения детей с желчнокаменной болезнью [Текст] / Л.А. Харитоновна, А.М. Запруднов, Л.В. Богомаз, Л.В. Якимова // Практика педиатра. – 2012. – № 3. – С. 18–22.

132.Хирургическая тактика лечения холедохолитиаза, осложненного механической желтухой, у больных с измененной анатомией билиодуоденальной области [Текст] / С.Г. Шаповальянц, Т.Б. Ардасенов, Е.Д. Федоров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 10. – С. 35–38.

133.Хирургическая тактика при механической желтухе неопластического генеза [Текст] / С.М. Елисеев, Р.Р. Гумеров, С.П. Чикотеев [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – № 1. – С. 64–68.

134.Хирургическая тактика у больных холедохолитиазом, осложненным механической желтухой [Текст] / В.З. Тотиков, Д.В. Тобоев, З.В. Тотиков [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 3(138). – С. 124–126.

135.Хохлачева, Н.А. Возрастные и гендерные особенности развития желчнокаменной болезни [Текст] / Н.А. Хохлачева, Н.Н. Сергеева, Я.М. Вахрушев // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 1(27). – С. 34–39.

136. Цепелев, В.Л. Интенсивная терапия в предоперационном периоде у больных с механической желтухой [Текст] / В.Л. Цепелев, А.В. Степанов, С.И. Курупанов, В.В. Крюкова // Материалы IV съезда анестезиологов–реаниматологов Забайкалья: сб. науч. трудов. – Чита, 2017. – С. 107–109.

137.Цмиханова, З.Т. Скрининг–диагностика тяжести состояния больных с механической желтухой [Текст] / З.Т. Цмиханова, Е.В. Дябкин // Символ науки. – 2016. – № 12–3(24). – С. 165–167.

- 138.Цхай, В.Ф. Паразитарные механические желтухи [Текст] / В.Ф. Цхай, Н.А. Бражникова, Б.И. Альперович. – Томск, 2013. – 230 с.
- 139.Шахназарян, Н.Г. Актуальность проблемы механической желтухи в хирургии [Текст] / Н.Г. Шахназарян, А.М. Шахназарян // Актуальные вопросы в науке и практике. – 2019. – С. 160–166.
- 140.Шульга, А.Ф. Ранняя диагностика, лечение и профилактика холелитиаза [Текст] / А.Ф. Шульга, З. Аронина, В.Н. Щетинин, А.В. Полиглоттов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2016. – № 2. – С. 92–96.
- 141.Шутова, Е.В. Полиморфизм гена аполипопротеина Е и нарушения липидного обмена у детей с желчнокаменной болезнью [Текст] / Е.В. Шутова // Здоровье ребенка. – 2016. – № 5(73). – С. 101–106.
- 142.Ысмайылов, К.С. Синдром Мириззи: современное состояние проблемы диагностики (обзор литературы) [Текст] / К.С. Ысмайылов // Известия ВУЗов (Кыргызстан). – 2013. – № 4. – С. 102–105.
- 143.Эгамбердиев, А.А. Современное состояние вопросов диагностики и лечения механической желтухи (обзор литературы) [Текст] / А.А. Эгамбердиев, Ж.З. Шамсиев // Научные исследования. – 2018. – № 4 (23). – С. 69–72.
- 144.Энтеро-, гепатопротективная терапия при механической желтухе [Текст] / Т.И. Власова, Н.С. Шейранов, А.В. Колесов [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – № 1. – С. 44.
- 145.Эффективность лазеротерапии в коррекции печеночной энцефалопатии в зависимости от тяжести механической желтухи панкреатогенного происхождения [Текст] / А.П. Власов, И.А. Чигакова, В.С. Кузнецов [и др.] // Лазерная медицина. – 2019. – № 2. – С. 12–17.
- 146.Эхинококкоз печени: современные тенденции в хирургической тактике [Текст] / О.Г. Скипенко, Л.О. Полищук, Д.А. Чекунов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – № 4. – С. 34–39.

147.Ярустовский, М.Б. Этиология и патогенез острой печеночной недостаточности [Текст] / М.Б. Ярутовский, М.В. Абрамян, Е.В. Комардина // Клиническая физиология кровообращения. – 2016. – № 2. – С. 75–84.

148.Alvanos, A. Surgical approach to benign bile duct alterations [Text] / A. Alvanos, S. Rademacher, A. Hoffmeister, D. Seehofer // Chirurg. – 2020. – 91(1) – P. 11-17.

149.An electron microscopy study of liver and kidney damage in an experimental model of obstructive jaundice [Text] / O. V. Ozozan, T. Dinc, V. Vural [et al.] // Ann. Ital. Chir. – 2019. – № 8. – 10 p.

150.Bile acid–induced necrosis in primary human hepatocytes and in patients with obstructive cholestasis [Text] / B.L. Woolbright, K. Dorko, D.J. Antoine [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2015. – № 283(3). – P. 168–177.

151.Siddiqui, A.L. Biliary Atresia [Text] / A.L. Siddiqui, T. Ahmad // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. - 2020-2019.

152.Cai, J.S. Advances of recurrent risk factors and management of choledocholithiasis [Text] / J.S. Cai, S. Qiang, Y. Bao–Bing // Scand. J. Gastroenterol. – 2017. – № 52(1). – P. 34–43.

153.Capsaicin metabolites and GSH–associated detoxification and biotransformation pathways in human liver microsomes revealed by LC–HRMS/MS with data–mining tools [Text] / L. Qin, Y. Wang, Y. Gong [et al.] // Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2019. – № 21. – P. 1133.

154.Clinical patterns of postcholecystectomy syndrome [Text] / B.H. Shirah, H.A. Shirah, S.H. Zafar [et al.] // Ann. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2018. – № 22(1). – P. 52–57.

155.Coagulation abnormalities, bleeding, thrombosis, and management of patients with acute liver failure in Australia and New Zealand [Text] / S. Warrillow, C. Fisher, P. Lawson-Smith [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2019. – № 10. – 5 p.

156. Curcumin in liver diseases: a systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective [Text] / M. H. Farzaei, M. Zobeiri, F. Parvizi [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – № 10. – 855 p.

157. Curcumin pretreatment prevents potassium dichromate–Induced hepatotoxicity, oxidative stress, decreased respiratory complex i activity, and membrane permeability transition pore opening [Text] / W.R. García–Niño, E. Tapia, C. Zazueta [et al.] // *Evidence–Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2013. – 19 p.

158. DeSouza, K. Groove pancreatitis: a brief review of a diagnostic challenge [Text] / K. DeSouza, L. Nodit // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2015. – № 139(3). – P. 417–421.

159. Endoscopic Retrograde Biliary Drainage Causes Intra-Abdominal Abscess in Pancreaticoduodenectomy Patients: An Important But Neglected Risk Factor [Text] / J.M. Wu, T.-W. Ho, H.-H. Yen [et al.] // *Ann Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 26, № 4. – P. 1086-1092.

160. Fenofibrate A peroxisome proliferator activated receptor– $\alpha$  agonist treatment ameliorates Concanavalin A–induced hepatitis in rats [Text] / D.I. Mohamed, F.A.M. Elmelegy, L.F.A. El-Aziz [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2013. – №. 721. – P. 35 – 42.

161. Gallstone ileus: an overview of the literature [Text] / C.F. Ploneda–Valencia, M. Gallo–Morales, C. Rinchon [et al.] // *Rev. Gastroenterol. Mex.* – 2017. – № 82(3). – P. 248–254.

162. Garcia–Nino, W.R. Protective effect of curcumin against heavy metals–induced liver damage [Text] / W.R. García–Niño, J. Pedraza–Chaverrí // *Food and Chemical Toxicology*. – 2014. – № 69. – P. 182–201.

163. Gastrointestinal bleeding and obstructive jaundice: Think of hepatic artery aneurysm [Text] / F. Vultaggio, P.-H. Morere, Ch. Constantin [et al.] // *World J. Gastrointest. Surg.* – 2016. – № 8(6). – P. 467–471.

164. Immune dysfunction in patients with obstructive jaundice before and after endoscopic retrograde cholangiopancreatography [Text] / A.H. Chowdhury, M. Camara, L. Martinez-Pomares [et al.] // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2016. – № 130(17). – P. 1535–1544.

165. Inflammatory bile duct obstruction during the healing stage of severe acute pancreatitis [Text] / A. Yamabe, A. Irisawa, G. Shibukawa [et al.] // *Intern Med*. – 2017. – № 56(9). – P. 1037–1040.

166. Involvement of the p38 MAPK-pHsp27 pathway in vascular hyporeactivity induced by obstructive jaundice in rats [Text] / H.T. Di, H.-Z. Wu, H.-Q. Wang [et al.] // *Biomed Pharmacother*. – 2020. – № 3. – P. 1-7.

167. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases [Text] / H.L. Chen, Sh.-H. Wu, Sh.-H. Hsu [et al.] // *J. Biomed. Sci*. – 2018. – № 25(1). – P. 75.

168. Jones, K. Fibrotic response to biomaterials and all associated sequence of fibrosis [Text] / K. Jones // *The Impact of Host Response on Biomaterial Selection*. – 2015. – № 9. – P. 189–237.

169. Julianov, A. Hepatic artery aneurysm causing obstructive jaundice [Text] / A. Julianov, Y. Georgiev // *Quant. Imaging. Med. Surg*. – 2014. – № 4(4). – P. 294–295.

170. Kabirifar, R. Curcumin, quercetin and atorvastatin protected against the hepatic fibrosis by activating AMP-activated protein kinase [Text] / R. Kabirifar, Z. Ghoreishi, A. Rezaifar, A. Moradi // *Journal of Functional Foods*. – 2018. – № 40. – P. 341–348.

171. Kanikovskiy, O.Y. Comparative assessment of bile duct decompression methods in patients with obstructive jaundice of non-tumor genesis [Text] / O.Y. Kanikovskiy, Y.V. Karyi, Y.V. Babiichuk, Y.V. Shaprynskiy // *Wiad Lek*. – 2019. – Vol. 72, № 7. – P. 1247-1252.

172.Kanikovskiy, O.Y. Selection of biliary decompression method for treatment of obstructive jaundice in patients of older age groups [Text] / O.Y. Kanikovskiy, Ya.V. Karyi, Yu.V. Babiichuk, Ye.V. Shaprynskiy // Wiad Lek. – 2018. – Vol. 71, № 5. – P. 996-1001.

173.Khan, R. Safety of Percutaneous Transhepatic Biliary Stenting in Patients with Obstructive Jaundice [Text] / R. Khan, z. Hussain, V. Bari, A.B. Fiaz // J. Coll Physicians Surg Pak. – 2019. – Vol. 29, № 1. – P. 24-28.

174.Kopec, A.K. Coagulation in liver toxicity and disease: role of hepatocyte tissue factor[Text] / A.K. Kopec, J.P. Luyendyk // Thromb. Res. – 2014. – № 1. – P. 57–59.

175.Kwon, D.H. Primary epidermoid cyst of biliary duct presenting as choledochal cyst [Text] / D.H. Kwon, L.B. Johnson, M. Ozdemirli // Int. J. Surg. Pathol. – 2017. – № 25(7). – P. 619–622.

176.Lámbarri, N.N. Elevated cholesterol levels have a poor prognosis in a cholestasis scenario [Text] / N.N. Lámbarri, V.J. Barbero-Becerra, M. Uribe, N.C. Chavez-Tapia // Biochemical and Molecular Toxicology. – 2017. – № 31. – P. 1–6.

177.AlMuhsin, A.M. Endoscopic management of limy bile syndrome presenting with obstructive jaundice [Text] / A.M. AlMuhsin, A. Altaweel, A. Abouleid // BMJ Case Rep. – 2019. – Vol. 12, № 9. – P. 85-93.

178. Lytle, K.A. Docosahexaenoic acid attenuates Western diet–induced hepatic fibrosis in Ldlr mice by targeting the TGFβ–Smad3 pathway [Text] / K.A. Lytle, C.M. Depner, C.P. Wong, D.B. Jump // Journal of lipid research. – 2019. – №. 56. – P. 1936–1946.

179.Mandato, C. Cholestatic jaundice in infancy: struggling with many old and new phenotypes [Text] / C. Mandato, G. Zollo, P. Vajro // Ital. J. Pediatr. - 2019. - Vol. 45, № 1. - P. 83.

180. Manterola, C. Cholangiohydatis: an infrequent cause of obstructive jaundice and acute cholangitis [Text] / C. Manterola, T. Otzen // *Ann. Hepatol.* – 2017. – № 16(3). – P. 436–441.

181. Mechanisms for the effects of fish oil lipid emulsions in the management of parenteral nutrition-associated liver disease [Text] / P. Nandivada, E. Cowan, S.J. Carlson [et al.] // *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* – 2013. – № 89. – P. 153–158.

182. Modha, K. Clinical approach to patients with obstructive jaundice [Text] / K. Modha // *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* – 2015. – № 18(4). – P. 197–200.

183. Moole, H. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review [Text] / H. Moole, M. Bechtold, S.R. Puli // *World J. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 14(1). – P. 182.

184. Nakanuma, Y. Biliary tumors with pancreatic counterparts [Text] / Y. Nakanuma, Y. Sudo // *Semin. Diagn. Pathol.* – 2017. – № 34(2). – P. 167–175.

185. Outcomes of surgical resection of gallbladder cancer in patients presenting with jaundice: A systematic review and meta-analysis [Text] / B. Dasari, M.I. Ionescu, T.M. Pawlic [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 118, № 3. – P. 477–485.

186. Oxidative stress influence on renal dysfunction in patients with obstructive jaundice: A case and control prospective study [Text] / D. Martínez-Cecilia, M. Reyes-Díaz, J. Ruiz-Rabelo [et al.] // *Redox Biol.* – 2016. – Vol. 8. – P. 160–164.

187. Park, C.H. The Management of Common Bile Duct Stones [Text] / C.H. Park // *Korean J. Gastroenterol.* – 2018. – № 71(5). – P. 260–263.

188. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management [Text] / E.T. Pavlidis, T.E. Pavlidis // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2018. – № 17(1). – P. 17–21.

189. Pavlidis, E.T. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management [Text] / E.T. Pavlidis, T.E. Pavlidis // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2018. – № 17(1). – P. 17–21.

190. Pediatric choledochal cysts: diagnosis and current management [Text] / K.C. Soares, S.D. Goldstein, M.A. Ghaseb [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2017. – № 33(6). – P. 637–650.
191. Pellicoro, A. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ [Text] / A. Pellicoro, P. Ramachandran, J.P. Iredale, J.A. Fallofield // *Nature Reviews Immunology*. – 2014. – №. 14. – P. 181–194.
192. Poupon, R. Liver alkaline phosphatase: A missing link between cholestasis and biliary inflammation [Text] / R. Poupon // *HEPATOLOGY*. – 2015. – №. 61. – P. 2080–2090.
193. PPAR $\alpha$  activation protects against cholestatic liver injury [Text] / Q. Zhao, R. Yang, J. Wang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – №. 7. – P. 4.
194. Predictors for choledocholithiasis in patients undergoing endoscopic ultrasound [Text] / J. Vaynshtein, G. Sabbag, I. Pinsk [et al.] // *Scand J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 53, № 3. – P. 335- 339.
195. Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy [Text] / R. Madazli, M.A. Yuksel, M. Oncul [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2015. – № 35. – P. 358–361.
196. Rezzani, R. Curcumin as a therapeutic strategy in liver diseases [Text] / R. Rezzani, C. Franco, L.F. Rodella // *Nutrients*. – 2019. – №11 – 2498 p.
197. Shah, R. Cholestatic Jaundice (Cholestasis, Cholestatic Hepatitis) [Text] / R. Shah, S. John // *Stat Pearls [Internet]*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. - 2020-2019.
198. Sha J. A prospective study of risk factors for in-hospital mortality in patients with malignant obstructive jaundice undergoing percutaneous biliary drainage [Text] / J. Sha, Y. Dong, H. Niu // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 15. – P. 1-7.

199. Sheik Abdulazeez, S. Effect of lycopene on oxidative stress induced during d-galactosamine [Text] / lipopolysaccharide-sensitized liver injury in rats / S. Sheik Abdulazeez, D. Thiruvengadam // *Pharm. Biol.* – 2013. – № 51. – P. 1592–1599.
200. Sphincter of Oddi function and risk factors for dysfunction [Text] / E. Afghani, S.K. Lo, P.S. Covington [et al.] // *Front. Nutr.* – 2017. – № 4. – 1 p.
201. Sullivan, J.I. Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia [Text] / J.I. Sullivan, D.C. Rockey // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2017. – № 33(3). – P. 164–170.
202. Tarnasky, P.R. Post-cholecystectomy syndrome and sphincter of Oddi dysfunction: past, present and future [Text] / P.R. Tarnasky // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – № 10(12). – P. 1359–1372.
203. Tatterton, M. Obstructive jaundice caused by a strangulated Petersen's hernia [Text] / M. Tatterton, K. Szentpali // *J. Gastrointest. Surg.* – 2020. – 24(3). – P. 707-708.
204. The effects of obstructive jaundice on the brain: An experimental study [Text] / E. Dilektasli, M.M. Ozmen, E. Gundogdu [et al.] // *Asian J. Surg.* – 2016. – Vol. 39, № 3. – P. 155-163.
205. The outcomes of biliary drainage by percutaneous transhepatic cholangiography for the palliation of malignant biliary obstruction in England between 2001 and 2014: a retrospective cohort study [Text] / J. Rees, J. Mytton, F. Evison [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1-11.
206. Tirziu, C. For practitioner jaundice obstructive syndrome [Text] / C. Tirziu // *Current Health Sciences Journal.* – 2011. – № 37. – P. 96–100.
207. Transhepatic forceps biopsy combined with biliary drainage in obstructive jaundice: safety and accuracy [Text] / A. Fohlen, C. Bazille, B. Menahem [et al.] // *Eur Radiol.* – 2019. – Vol. 29, № 5. – P. 2426-2435.
208. Ulges, A. Context- and tissue-specific regulation of immunity and tolerance by regulatory T cells [Text] / A. Ulges, E. Schmitt, C. Becker, T. Bopp // *Advances in Immunology.* – 2016. – №. 132. – P. 1–46.

209.Villán González, A. Obstructive jaundice secondary to a hepatic hydatid cyst[Text] / A. Villán González, J.M. Pérez Pariente, E. Barreiro Alonso // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2018. – № 110(11). – P. 741–742.

210.Wang, L. Obstructive jaundice and perioperative management [Text] / L. Wang, W.F. Yu // Acta Anaesthesiol. Taiwan. – 2014. – № 52(1). – P. 22–29.

211.Woolbright, B.L. Inflammation and cell death during cholestasis: the evolving role of bile acids[Text] / B.L. Woolbright, H. Jaeschke // Gene expression the journal of liver research. – 2019. – № 19. – P. 215–228.

212.Woolbright, B.L. Measuring apoptosis and necrosis in cholestatic liver injury [Text] / B.L. Woolbright, H. Jaeschke // Experimental cholestasis research. – 2019. – P. 133–147.

213.Woolbright, B.L. Novel insight into mechanisms of cholestatic liver injury [Text] / B.L. Woolbright, H. Jaeschke // World J. Gastroenterol. – 2012. – № 18. – P. 4985–4993.

214.Zackria, R. Postcholecystectomy Syndrome [Text] / R. Zackria, A. Waheed. – 2019. – 4 p.

215.Zhang, H. Dual effect of T helper cell 17 (Th17) and regulatory T cell (Treg) in liver pathological process: From occurrence to end stage of disease [Text] / H. Zhang, Z. Jiang, L. Zhang // International Immunopharmacology. – 2019. – №. 69. – P. 50–59.

216.Zimmermann, W.H. Modification of Chemokine Pathways and Immune Cell Infiltration as a Novel Therapeutic Approach in Liver Inflammation and Fibrosis [Text] / W.H. Zimmermann, F. Tacke // Inflammation & Allergy–Drug Targets (Formerly Current Drug Targets – Inflammation & Allergy). – 2011. – №. 10. – P. 509–536.