

На правах рукописи

КОЛЕСОВ
Андрей Владимирович

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

3.1.9. Хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ульяновск - 2022

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии в ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель: **Власов Алексей Петрович**, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Винник Юрий Семенович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, заведующий кафедрой;

Корымасов Евгений Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт профессионального образования, кафедра хирургии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «14» сентября 2022 года в 13.30 часов на заседании диссертационного совета 24.2.422.03 при ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: г. Ульяновск, ул. Набережная р. Свияги, 106, корп. 1, ауд. 703.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ульяновского государственного университета и на сайте вуза <https://www.ulsu.ru>, с авторефератом – на сайте Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

Отзыв на автореферат просим присылать по адресу: 432970 г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42, УлГУ, отдел подготовки кадров высшей квалификации

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Серов Валерий Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 персонализированному подходу в лечении больных, который в своей основе определяет значимость особенностей поражения органов и систем у каждого больного. Недоучитывать 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; Корымасов 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 функционально-

го 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; Вишневский 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 пагубные 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 осо-

бенности течения раннего послеоперационного периода после восстановления пассажа желчи в кишечник, изменения ряда показателей гомеостаза, в том числе эндотоксемию, оксидативные явления, фосфолипидную активность.

2. Исследовать функциональное состояние печени и кишечника в динамике раннего послеоперационного периода у пациентов МЖ. 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 неопухолевого 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 ремаксолола. 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 персонифицировано прогнозировать развитие осложнений у больных механической желтухой.

Методология и методы диссертационного исследования

Проведены клинико-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 органными 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 персонализировано прогнозировать развитие осложнений у больных МЖ (средняя чувствительность способа – 91,7 %, специфичность – 85,6 %).

Степень достоверности. Достоверность результатов исследования базируется на результатах клиничко-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 χ^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 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 клиничко-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 баз Scopus и Web of Science. По теме работы получен один патент на изобретение.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 145 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 216 отечественных и иностранных источников. Работа содержит 32 таблицы, 21 рисунок.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования. В соответствии с целью и задачами диссертационного труда в основу работы легли результаты клинических и лабораторных исследований 116 пациентов МЖ различного генеза средней степени тяжести (класс В)

(Гальперин Э.И. и соавт., 2009), 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 «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266, одобрена локальным этическим комитетом.

Выделены 4 групп: первая (n=36) – больные, у которых диагностирована МЖ неопухолевого происхождения, лечение выполнялось согласно клиническим рекомендациям; вторая группа (n=32) – пациенты МЖ опухолевого происхождения, лечение также выполнялось согласно клиническим рекомендациям; третья группа (n=36) – больные, у которых диагностирована МЖ неопухолевого происхождения, их лечение включало и препарата метаболитического типа действия – ремаксол; четвертая группа (n=32) – пациенты МЖ опухолевого происхождения, лечение включало ремаксол. Обследованы 18 условно-здоровых лиц обоего пола в возрасте от 30 по 55 лет, показатели которых приняты в качестве референсных.

Возраст больных I и III групп составил $47,3 \pm 4,48$ и $49,1 \pm 4,88$ лет соответственно. Гендерный состав: в I группе мужчин было 12 (33,3 %), женщин – 24 (66,7 %); в III группе 12 (37,5 %) и 20 (62,5 %) соответственно. 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 было 14 (38,9 %), женщин – 22 (61,1 %); в IV группе 15 (46,9 %) и 17 (53,1 %) соответственно ($\chi^2=0,864 \div 1,037$, $p=0,458 \div 0,722$).

Критериями включения: 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: 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.).

Тяжесть механической желтухи оценивали согласно классификации, предложенной Э.И. Гальпериным и соавт. (2009). У больных МЖ была средняя степень тя-

жести (класс В) – количество баллов при неопухолевой природе составило $10,3 \pm 0,8$, при опухолевой – $9,7 \pm 0,7$ баллов. МЖ у больных I и III групп возникла на фоне холедохолитиаза (в I группе – 16 (44,4 %), в III – 20 (55,6 %)), стриктуры терминального отдела холедоха (в I группе – 12 (33,3 %), в III – 14 (38,9 %)), хронического панкреатита (в I – 8 (22,3 %), в III – 2 (5,5 %)). МЖ у пациентов II и IV групп возникла вследствие опухоли головки поджелудочной железы (во II – 28 (87,5 %), в IV – 30 (93,8 %)) или терминального отдела холедоха (во II – 4 (12,5 %), в IV – 2 (6,2 %)) ($\chi^2=0,734 \div 0,956$, $p=0,508 \div 0,732$).

Больным согласно клиническим рекомендациям по механической желтухе (2018) после предоперационной подготовки, включающей инфузионный, дезинтоксикационный, спазмолитический и др. компоненты, выполнялось хирургическое вмешательство. Обследуемым больным выполнены следующие оперативные вмешательства: 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 %)).

Этапы периода наблюдения: момент госпитализации, 2, 3 и 6-е сутки после операции. Функциональный статус кишечника оценивали ежедневно.

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 III и IV группах комплексное лечение включало введения ремаксолола – внутривенные вливания 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).

Пациентам проведено определение функционального состояния печени по содержанию общего и прямого билирубина, мочевины, активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансферазы (АЛТ), общей (ОКА) и эффективной (ЭКА) концентра-

ция альбумина и индекса токсичности плазмы крови по альбумину (ИТ); функционального состояния кишечника по тесту «лактолоза/маннитол» для оценки барьерной функции слизистой оболочки кишечника и индексам прогнозирования энтеральной недостаточности. Кроме того, определяли выраженность оксидативного стресса (по продуктам ПОЛ), фосфолипазную активность, эндогенной интоксикации.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов МЖ неопухолевого происхождения установлено, что течение раннего послеоперационного периода было благоприятнее, чем у больных, причиной МЖ которых были опухоли.

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. Оценку производили клинически, аускультативно, по УЗИ-исследованию, а также по лабораторным признакам (таблица 1).

Установлено, что у всех больных в первые двое суток после операции выявлялись признаки нарушения функционального статуса кишечника. Оказалось, что у пациентов, оперированных по поводу МЖ опухолевой природы, эти явления были выражены в меньшей степени. Однако у них восстановление моторной функции происходило замедленным темпом. Оказалось, что у пациентов I группы уже на вторые сутки послеоперационного периода зарегистрированы УЗИ-признаки восстановления перистальтики кишечника, тогда как во II группе этот эффект отмечен только на третьи сутки.

Нами был исследован еще один признак течения воспалительного процесса в брюшной полости – продукция экссудата. Оказалось, что в первые сутки после операции в I 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 отделяемого из брюшной полости в обеих группах уменьшалось и по объему было сопоставимым, что явилось основанием для извлечения дренажных трубок из живота.

Таблица 1 – Результаты ультразвукового исследования кишечника и брюшной полости в раннем послеоперационном периоде больных механической желтухой

Показатель	Первая группа			Вторая группа		
	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки
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 сглаженной и восстановленной складчатостью

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

Несомненно, течение раннего послеоперационного периода во многом сопряжено с осложнениями в раннем послеоперационном периоде. Количество осложнений в I группе составляло 17 (47,2 %), во II группе - 18 (56,3 %). При статистическом анализе существенных различий не было ($\chi^2=0,177$, $p=0,675$).

По классификации осложнений по Clavien-Dindo они распределились так: осложнения I степени отмечены у 9 (25,0 %) пациентов I группы и у 8 (25,0 %) больных – II группы; II степени – у 3 (8,3 %) и 2 (6,3 %) соответственно, III степени – у 3 (8,3 %) и 3 (9,5 %) соответственно. В целом, согласно этой классификации, количе-

ство осложнений в I группе зарегистрировано у 15 (41,7 %) больных, во II – у 13 (40,6 %) пациентов ($\chi^2=0,003$, $p=0,956$). Пребывание больных в стационаре в I группе больных МЖ составило $13,3\pm 0,6$ койко-дней, во II – $12,6\pm 0,7$ койко-дней ($p>0,05$).

У больных исследованы нарушения гомеостаза, в частности эндогенной интоксикации. Содержание токсинов гидрофильной природы было повышено по сравнению с нормой на всех этапах клинического наблюдения. У больных I группы показатели МСМ при $\lambda=254$ нм были выше аналогичного показателя II группы 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.

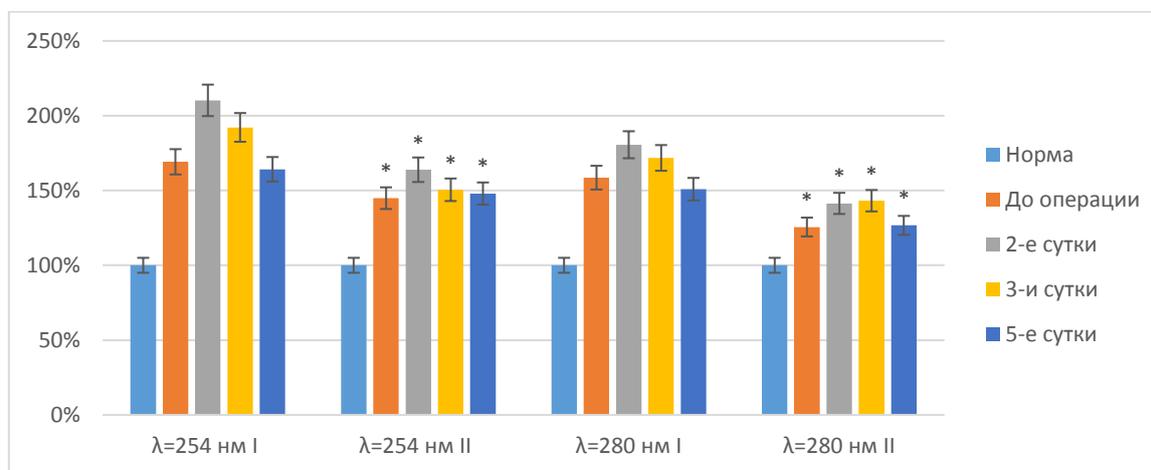


Рисунок 1. – Динамика содержания МСМ у пациентов механической желтухой

При изучении состояния перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипазной активности у больных МЖ различного происхождения выявлено, что у пациентов II группы они были выражены в меньшей степени (таблица 2).

Так, 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 фосфолипазы А2 ниже – на 29,1; 30,8; 29,2 и 33,3 % ($p<0,05$) соответственно.

Следовательно, 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. При этом коррекция явлений эндотоксемии и оксидативного стресса у такого рода больных после операции на фоне стандартизированной терапии происходит сравнительно быстрее.

Таблица 2. – Показатели перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности больных МЖ

Показатель	Группа	ДК (у.е./мг липидов)	ТБК (нМоль/г белка)	СОД, (усл. ед.)	ФЛ А ₂ (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	308,2 ±11,3*	3,52 ±0,18*	3,88 ±0,19*	0,40 ±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	325,8 ±16,3*	3,62 ±0,25*	3,71 ±0,16*	0,45 ±0,07*
	3-и сутки	I	374,2 ±13,5*	4,03 ±0,23*	3,32 ±0,15*	0,67 ±0,07*
		II	310,6 ±14,8*	3,44 ±0,15*	4,05 ±0,18*	0,47 ±0,06*
	5-е сутки	I	309,7 ±11,2*	3,58 ±0,19*	3,93 ±0,19*	0,57 ±0,05*
		II	261,3 ±13,0*	3,01 ±0,14*	4,37 ±0,15*	0,38 ±0,04*

У пациентов II группы регистрировались более значимые нарушения функционального состояния как печени, так и кишечника (рисунок 2).

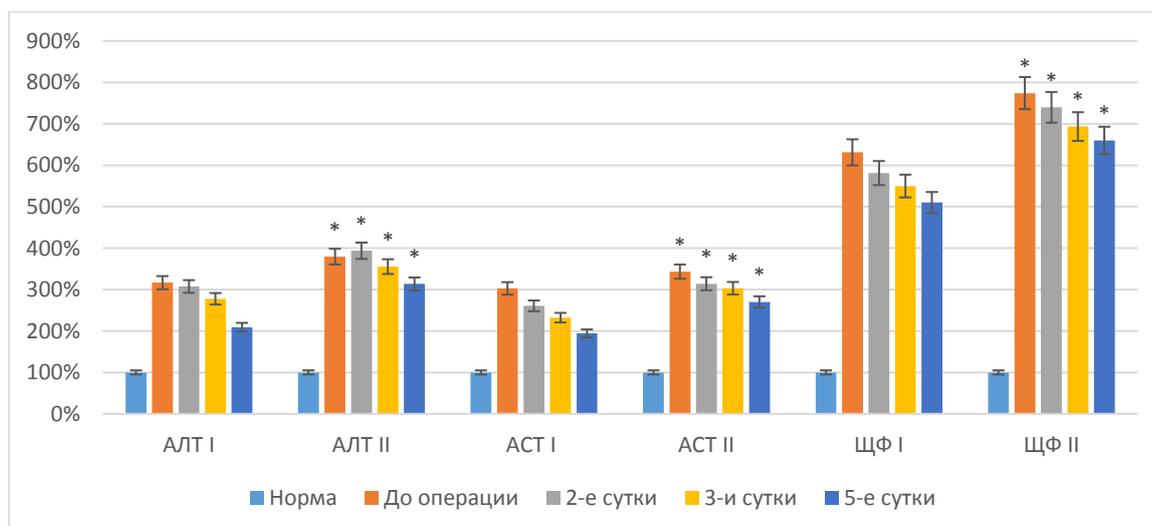


Рисунок 2. – Динамика изменения некоторых показателей функционального статуса печени больных МЖ

Так, сравнивая показатели обеих групп, нами установлено, что активность АЛТ, АСТ и ЩФ у больных II группы была выше, чем у больных I группы 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

При сравнительной же оценке показателей, характеризующих поражение кишечника в исследованных группах, выяснено, что при механической желтухе опухолевого происхождения они более значимы, а на фоне проводимой стандартизированной терапии корректировались медленнее (таблица 3).

Таблица 3. – Энтеральные проявления у больных механической желтухой различного происхождения

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	0,0384±0,0021*	-
Сроки наблюдения послеоперационного периода	2-е сутки	I	0,0487±0,0023*	2,71±0,04
		II	0,0592±0,0026*	3,17±-0,08
	3-и сутки	I	0,0378±0,0017*	2,17±0,05
		II	0,0498±0,0020*	2,96±-0,06
	5-е сутки	I	0,0313±0,0015*	1,23±0,04
		II	0,0399±0,0018*	2,16±-0,05

Представленные материалы, показывают ряд особенностей проявлений энтерального поражения у пациентов МЖ различного происхождения. При поступлении больных 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. Важное значение имеет и выявленный факт, что процесс восстановления функцио-

нального статуса кишечника у больных МЖ опухолевой природы в раннем послеоперационном периоде происходит медленнее, чем при механической желтухе неопухолевого происхождения.

В следующих группах пациентов нами изучены клиничко-лабораторные эффекты комплексной терапии, включающей инфузии ремаксола. 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, антигипоксантной и гепатопротекторной активностью, потенциально способен корригировать их функциональный статус. Исследования подтвердили это.

Установлено, что при такого рода терапии отмечен ряд признаков, которые дают основание для утверждения эффективности такого рода лечения. В первую очередь зарегистрировано сравнительно быстрое восстановление моторной функции кишечника. Явления воспаления в брюшной полости, судя по продукции экссудата, уменьшались сравнительно быстрее. Оказалось, что через двое суток после операции в III группе пациентов количество выпота из брюшной полости по дренажам выделилось меньше, чем в I на 23,5 % ($p < 0,05$).

При оценке осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов МЖ неопухолевого происхождения, терапия которых включала ремаксол, установлено уменьшение их количества. Так, в I группе их было 17 (47,2 %), тогда как в III группе только 6 (16,7 %) ($\chi^2 = 4,041$, $p = 0,045$) (таблица 4). Согласно классификации Clavien-Dindo, количество послеоперационных осложнений на фоне комплексной терапии с гепатопротектором также уменьшалось статистически значимо с 15 (41,7 %) в I группе, до 5 (13,9 %) – в III группе ($\chi^2 = 3,960$, $p < 0,05$).

В III группе пребывание больных в клинике было $11,2 \pm 0,5$ койко-дня, что было меньше, чем в I группе на 2,1 койко-дня ($p < 0,05$).

У пациентов, перенесших оперативные вмешательства по поводу МЖ опухолевой природы, применение такого рода терапии приводило к меньшим явлениям эндотоксемии, оксидативного стресса и фосфолипазной активности. Установлено сравнительно ускоренное восстановление функциональной активности печени и кишечника. Важно отметить, что эффективность определялась уже через двое суток после хирургического вмешательства.

Таблица 4. – Осложнения в раннем послеоперационном периоде у больных механической желтухой

Осложнения	Первая группа	Третья группа
Осложнения со стороны ран	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 %)	-
Осложнения со стороны брюшной полости	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	-	-
Осложнения со стороны других органов и систем (экстраабдоминальные)	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 %)
Всего	17 (47,2 %)	6 (16,7 %) $\chi^2=4,041, p=0,045$

У пациентов, перенесших оперативные вмешательства по поводу МЖ опухолевой природы, течение раннего послеоперационного периода на фоне комплексной терапии с гепатопротектором улучшалось. Однако по ряду показателей при такого рода терапии статистически значимые эффекты были только к концу периода наблюдения за больными – к 5-м суткам. Улучшение функционального статуса кишечника отмечено только через трое суток.

При включении в комплексную терапию ремаксола явления воспаления в брюшной полости, судя по продукции экссудата, уменьшались. При этом значительного успеха не отмечено (количество экссудата, выделенного из брюшной полости по дренажам, уменьшалось по сравнению со II группой на 16,4 % ($p>0,05$)).

Количество осложнений у пациентов при использовании ремаксола уменьшалось. Однако статистически значимого эффекта не отмечено: во II группе они диагностированы у 18 (56,3 %) больных, в IV – у 12 (37,5 %) ($\chi^2=0,82, p=0,366$). Согласно классификации Clavien-Dindo, количество послеоперационных осложнений на фоне

комплексной терапии с гепатопротектором также уменьшалось. Однако статистически значимых отличий не было: во II группе они выявлены у 13 (40,6 %) пациентов, а в IV – у 7 (21,9 %) ($\chi^2=1,378$, $p=0,241$). В IV группе пребывание больных в клинике было $11,9\pm 0,6$ койко-дней, что существенно не отличалось от такового II группы ($12,6\pm 0,7$ койко-дней) ($p>0,05$).

Клинико-лабораторными исследованиями у больных МЖ опухолевого происхождения IV группы установлено, что включение в комплексную терапию гепатопротектора приводит к повышению ее эффективности в коррекции нарушений гомеостаза. Однако заметный эффект при такой комплексной терапии отмечен только к пятым суткам.

Клинико-лабораторные исследования показали эффективность комплексной терапии с гепатопротектором по отношению функционального статуса печени и кишечника. Однако отметим, что применение препарата в раннем послеоперационном периоде у больных МЖ опухолевого происхождения приводит к статистически значимой коррекции показателей печени и кишечника только к 5-м суткам раннего послеоперационного периода.

Одним из фрагментов работы явилось разработка способа прогнозирования осложнений у больных urgentными 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. Указанное явилось установлением особенностей течения раннего послеоперационного периода у больных МЖ в зависимости от полиморфизма генов антиоксидантной системы. Выбор их в качестве базовых определено тем, что при изменении антиоксидантного потенциала изменяется активность липопероксидации. Одним из важных генов этой системы является митохондриальная супероксиддисмутаза. Несомненно, при разработке способа мы не могли оставить без внимания выраженность эндогенной интоксикации. Поэтому в разработанном способе персонализированного прогнозирования развития осложнений у больных в раннем послеоперационном периоде в динамике устанавливаются значения индекса токсичности плазмы по альбумину, уровень триеновых конъюгатов, активность фосфолипазы A_2 , наличие полиморфизма гена митохондриальной супероксид-

дисмутазы. Многочисленными исследованиями показано, что при показателе индекса прогнозирования 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.

Представим результаты исследований по установлению информативности разработанного способа. В начале укажем, что анализу подвергли результаты течения раннего послеоперационного периода только больных МЖ доброкачественной природы (первая и третья группы) (таблица 4).

Таблица 4. – Значение индекса прогнозирования развития осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных МЖ 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 %)

Применение разработанного способа в раннем послеоперационном периоде у больных МЖ 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, существенно подавляя явления оксидативного стресса и фосфолипазную избыточную активность, снижая явления эндотоксемии, существенно изменяет степень поражения печени и кишечника, способ-

ствуется оптимизации течения раннего послеоперационного периода и снижению развития послеоперационных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Течение раннего послеоперационного периода и восстановление гомеостатических показателей у больных МЖ 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 МЖ 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 МЖ оптимизирует течение раннего послеоперационного периода. Клинико-лабораторная эффективность лечения отмечается вне зависимости от происхождения болезни, но особенно выражена у больных с неопухолевой 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 МЖ неопухолевого 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 МЖ на основе оценки ряда показателей гомеостаза, оцененных в динамике, и наличия полиморфизма гена митохондриальной супероксиддисмутазы, позволяет персонализировано 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 МЖ 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 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 МЖ (средняя чувствительность способа 91,7 %, специфичность – 85,6 %), что является основой для своевременной корректировки схем проводимой терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Власов, А.П. Персонафицированный подход в лечении механической желтухи неопухолевого генеза / А.П. Власов, Н.С. Шейранов, О.В. Маркин, А.В. Колесов, А.А. Афонькин, В.В. Аброськин // Материалы XI Всероссийской конференции Ассоциации общих хирургов и Российской Ассоциации специалистов хирургической инфекции (РАСХИ) с международным участием. – Ярославль, 2020. – С. 331–333.

2. Власов, А.П. Персонафицированная гепатопротекция больных механической желтухой доброкачественного происхождения / А.П. Власов, Н.С. Шейранов, И.В. Федосейкин, О.В. Маркин, Ш.С. Аль-Кубайси, А.В. Колесов, А.А. Афонькин // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** – 2020. – Т.83, № 4. – С. 11–18.

3. Власов, А.П. Квантовая коррекция гомеостатических нарушений у пациентов с механической желтухой / А.П. Власов, Ш.С. Аль-Кубайси, Н.С. Шейранов, А.В. Колесов, М.А. Спирина, Ф.А. Али Фуад, А.А. Леонтьев // **Лазерная медицина.** – 2020. – № 24 (2–3). – С. 37–44.

4. Власов, А.П. Способ оценки тяжести механической желтухи неопухолевого генеза / А.П. Власов, Н.С. Шейранов, О.В. Маркин, Т.И. Власова, Т.А. Муратова, В.Е. Рязанцев, Д.Е. Тимошкин, К.М. Синявина, А.В. Колесов // **Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.** – 2021. – № 10(1). – С. 174–180.

5. Шейранов, Н.С. Энтеро– и гепатопротекторный компонент в оптимизации течения раннего послеоперационного периода больных механической желтухой / Н.С. Шейранов, А.В. Колесов, Т.И. Власова, О.В. Маркин, Ш.С. Аль–Кубайси, А.Н. Шукшин, А.А. Афонькин // **Современные проблемы науки и образования.** – 2021. – № 3; URL: <http://science–education.ru/ru/article/view?id=30826> (дата обращения: 07.07.2021).

6. Маркин, О.В. Состояние системы гемостаза при механической желтухе / О.В. Маркин, Н.С. Шейранов, Ш.С. Аль–Кубайси, А.В. Колесов, А.А. Афонькин // *Nexus Medicus: Актуальные проблемы современной медицины : материалы Всероссийской научно–практической конференции с международным участием, посвященной 30–летию медицинского факультета им. Т. З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета – опорного вуза региона.* – Ульяновск, 2021.– С. 226–228.

7. Шейранов, Н.С. Сопряженность эндогенной интоксикации и гемостатических расстройств с функциональным статусом печени при механической желтухе / Н.С. Шейранов, Т.И. Власова, Ш.С. Аль–Кубайси, Н.Ю. Лещанкина, А.В. Колесов // **Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки** – 2021. – № 2. – С. 100–113.

8. Власов, А.П. Гепатический дистресс–синдром в хирургии: понятие, патогенез, основы профилактики и коррекции / А.П. Власов, В.А. Трофимов, Т.И. Власова, О.В. Маркин, Н.С. Шейранов, Т.А. Федосеева, А.В. Колесов // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** – 2021. – № (8). – С. 20–27.

9. Шейранов, Н.С. Состояние системы гемостаза при механической желтухе в зависимости от продолжительности билиарного блока / Н.С. Шейранов, А.П. Власов, О.В. Маркин, Ш.С. Аль–Кубайси, А.В. Колесов, А.Н. Шукшин // *Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных: материалы XXI Межрегиональной научно–практической конференции.* – М., 2021. – С. 212–216.

10. Маркин, О.В. Состояние системы гемостаза при механической желтухе / О.В. Маркин, Н.С.Шейранов, Ш.С. Аль–Кубайси, О.Ю. Рубцов, А.В. Колесов, А.А. Афонькин // VII съезд хирургов юга России с международным участием. Сборник тезисов. – Пятигорск, 2021. – С. 27.

11. Патент № 2750409 Российская Федерация МПК G01N33/48 G01N33/68. Способ персонализированного прогнозирования развития осложнений у больных острыми заболеваниями живота : № 2020105890 : заявл. 04.12.2020 : опубл. 28.06.2021 / Власов А.П., Муратова Т.А., Власова Т.И., Ревва О.В., Рязанцев В.Е., Колесов А.В., Умнов Л.Н.; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва».– Бюл. № 19. – 12 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза;
АСТ – аспаратаминотрансфераза;
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 А₂;
ЩФ – щелочная фосфолипаза;
ЭКА – эффективная концентрация альбумина.
IPRO – индекс прогнозирования развития осложнений;
IT₂ – индекс токсичности в текущий момент,
IT₁ – индекс токсичности в предыдущий момент,
TK₂ – уровень триеновых конъюгатов в текущий момент,
TK₁ – уровень триеновых конъюгатов в предыдущий момент,
FA₂ – активность фосфолипазы А₂ в текущий момент,
FA₁ – активность фосфолипазы А₂ в предыдущий момент,
GSOD – полиморфизм гена митохондриальной супероксиддисмутазы.