

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
«ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ»
«ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

**На правах рукописи
УДК 616.36-002.2+361-089**

Мамедова Эльмира Пирмагомедовна

**АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА
ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ УСКОРЕННОЙ
ДЕКОМПРЕССИИ БИЛИАРНОГО
ТРАКТА
14.01.17. – ХИРУРГИЯ**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Р.Т. Меджидов**

Махачкала 2019г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АОС	–	антиоксидантная система
АФК	–	активная форма кислорода
АО	–	антиоксиданты
АлАТ	–	аланинаминотрансфераза
АсАТ	–	аспартатаминотрансфераза
БДС	–	большой дуоденальный сосочек
ГП	–	гепатопротектор
ЖП	–	желчные пути
ЖКБ	–	жёлчнокаменная болезнь
КТ	–	компьютерная томография
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
МДА	–	малоновый диальдегид
ПОЛ	–	перекисное окисление липидов
ПХЭС	–	постхолецистэктомический синдром
ПЖ	–	поджелудочная железа
СР	–	свободные радикалы
СРО	–	свободнорадикальное окисление
СЗП	–	свежезамороженная плазма
СМЖ	–	синдром механической желтухи
СОД	–	супероксиддисмутаза
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ЧЧХС	–	чрескожная чреспечёночная холангиостомия
ЧЧХГ	–	чрескожная чреспечёночная холангиография
ЭРХПГ	–	эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭПСТ	–	эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ЯК	–	янтарная кислота

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	2
Введение	4
Глава I. Синдром механической желтухи (Обзор литературы)	8
1.1. Этиология СМЖ	8
1.2. Классификация СМЖ	11
1.3. Методы коррекции СМЖ (малоинвазивные и традиционные)	14
1.4. Синдром «Ускоренный декомпрессии» БТ и его этиопатогенез	17
1.5. Методы защиты гепатоцитов при декомпрессии БТ	20
Глава II. Материалы и методы	29
2.1. Характеристика обследованных пациентов	29
2.2. Клиническая характеристика контрольной группы пациентов	29
2.3. Клиническая характеристика основной группы пациентов	34
2.4. Методы исследования	40
2.5. Методика определения перекисного окисления липидов	50
2.6. Схема профилактики и лечения синдрома «Ускоренной декомпрессии» БТ	52
Глава III. Результаты клинико–лабораторных исследований в зависимости от тяжести течения желтухи и характера лечения	53
3.1. Результаты декомпрессии БТ	53
3.1.1. Анализ результатов декомпрессии БТ центральным доступом (холицистостомия)	53
3.1.2. Анализ результатов декомпрессии БТ проксимальным доступом (ЧЧХС)	61
3.1.3. Анализ результатов декомпрессии БТ дистальным доступом	66
3.1.4. Анализ результатов разрешения СМЖ одномоментным дренированием БТ	69
3.2. Состояние антиоксидантной системы и процессов свободнорадикального окисления липидов у больных с СМЖ	75
3.3. Анализ специфических осложнений после декомпрессии БТ	80
Глава IV. Обсуждение результатов исследования	83
Заключение	87
Выводы	96
Практические рекомендации	97
Список литературы	98

Введение

Актуальность темы исследования

Тяжесть клинической картины и трудность лечения непроходимости желчных путей (ЖП) всегда привлекали и привлекают внимание хирургов. Синдром механической желтухи (СМЖ), как известно, является следствием желчнокаменной болезни (ЖКБ) и ее осложнений; новообразований ЖП и поджелудочной железы (ПЖ); объемных образований печени; врожденных пороков развития ЖП. [4,43,63].

В настоящее время наблюдается повсеместное увеличение количества пациентов с СМЖ, особенно опухолевого генеза [5,8,15,30,39,40,121,142,145,175,179], при длительной обтурации билиарного тракта (БТ), как правило, наблюдается печеночная недостаточность, она является состоянием, угрожающим жизни больного и летальный исход при этом составляет 15-46% [19,40,51,56,120,121].

Успех лечения пациентов с желчной гипертензией во многом зависит от своевременной декомпрессии БТ. В хирургической практике применяются различные варианты малоинвазивных и традиционных методик декомпрессии БТ. Однако, во многих случаях после декомпрессии БТ возникает ряд патологических состояний, связанных с «быстрой декомпрессией» БТ [40,42,48,81,85,89,98,141,176].

Наиболее частым из них является печеночная недостаточность, которая обычно проявляется на 3-4 сутки после декомпрессии БТ. Особенно драматично складывается ситуация, когда страдают печеночные клетки у пациентов уже имевших место печеночной недостаточности на почве длительного холестаза [14,42,142,218,219].

В литературе слабо освещены вопросы профилактики, диагностики и лечения синдрома «ускоренной декомпрессии БТ», нет данных о состоянии гепатоцитов после «быстрой декомпрессии» ЖП, о механизмах развития указанного синдрома, и до сих пор не разработана эффективная лечебная программа.

В терапии печеночной недостаточности широко используют объемозаменяющие растворы, гепатотропные препараты, метаболиты, иммуномодуляторы и другие. Приходится констатировать, что даже комплексная терапия больных с печеночной недостаточностью в большинстве случаев, к сожалению, не приводит к желаемым результатам [42,147,179,222,224].

В литературе имеются данные доказывающие важную роль процессов свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран в развитии гепатоцеллюлярного повреждения. Выраженность последней часто ассоциируется с активацией процессов перекисного окисления липидов и дисбалансом некоторых ферментных систем антиоксидантной защиты [125,147].

При печеночной недостаточности всегда имеется реальная угроза развития антиоксидантной недостаточности, и это состояние нуждается в восстановле-

нии резервов антиоксидантной защиты [110,147].

В настоящее время в гепатологии все больше находят применение лекарственные препараты, обладающие антиоксидантным, цитопротективным действием, в частности, препараты реамберин и ремаксол [61,139,149,155].

Учитывая выше изложенное, раскрытие механизмов развития синдрома «быстрой декомпрессии» БТ, определение состояния печеночного ациноса до и после декомпрессии БТ и защита гепатоцитов при этом является актуальной проблемой хирургической гепатологии.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с механической желтухой путем проведения, в комплексном их лечении после декомпрессии БТ, антиоксидантной защиты гепатоцитов по разработанной нами схеме.

Задачи исследования

1. Уточнить механизмы развития синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта.
2. Выяснить возможные предпосылки для развития синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ.
3. Систематизировать клинические признаки синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ для ранней диагностики указанного синдрома и проведения профилактических мероприятий.
4. Разработать лечебную схему для антиоксидантной защиты гепатоцитов после декомпрессии БТ и изучить ее эффективность.
5. Провести сравнительный анализ результатов лечения больных после декомпрессии БТ комплексным традиционным способом и с включением в лечебный комплекс, разработанную нами лечебную схему.

Научная новизна исследования

Впервые в клинической практике выявлены основные механизмы, приводящие к возникновению синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ. Установлено, что длительная желтуха с чрезмерной дилатацией билиарной системы наиболее часто приводит к развитию данного синдрома.

Разработан комплекс мероприятий по профилактике синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ, в который входят манипуляции по созданию медленного темпа желчеоттока и антиоксидантной защиты гепатоцитов.

Разработан способ декомпрессии БТ центральным доступом (способ холецистостомия) с медленным темпом желчеоттока (Патент РФ № 012680 от 19.04.2004г.)

Впервые в клинической практике доказана роль антиоксидантов в нейтрализации тех факторов, которые ответственны за повреждение гепатоцитов.

Практическая значимость результатов исследования

Полное раскрытие механизмов развития синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ позволило диагностировать данный синдром на ранних этапах его развития и своевременно проводить лечебные мероприятия, а выявленные критерии о возможности развития постдекомпрессивного синдрома – проводить профилактические мероприятия.

Разработанная лечебная программа, с включением антиоксидантных препаратов, в комплексе с гепатотропной терапией, позволила значительно улучшить результаты лечения больных с механической желтухой как на первом, так и на втором этапе хирургического лечения.

Разработанная нами схема лечения пациентов после декомпрессии БТ доступна, проста и не дорога. Ее можно использовать в любом хирургическом стационаре.

Основные положения, выносимые на защиту

1. СМЖ сопровождается выраженными морфо-функциональными нарушениями в паренхиме печени, гипоксией гепатоцитов и значительным уменьшением портального кровотока, а быстрая декомпрессия БТ за счет разного перепада давления в БТ ведет к еще более выраженному уменьшению воротного кровотока. Данная ситуация приводит к дезорганизации и диссоциации печеночных ацинусов.
2. Основным механизмом, проводящим к повреждению гепатоцитов при синдроме «ускоренной декомпрессии» БТ является перекисное окисление липидов.
3. Синдромом «ускоренной декомпрессии» БТ чаще всего развивается при длительной и тяжелой форме СМЖ с чрезмерной дилатацией БТ.
4. Для профилактики и лечения синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ, наряду с методами дозированного уменьшения давления в ЖП, создания медленного темпа декомпрессии БТ, должна применяться антиоксидантная терапия в сочетании с гепатотропной.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Диссертационное исследование является реализованной самостоятельной научно-квалифицированной работой, основанной на результатах клинических исследований. Соискатель лично провел, разработал схему антиоксидантной и гепатотропной терапии при синдроме «ускоренной декомпрессии» БТ. Автор самостоятельно изучал результаты диагностики и лечения всех пациентов, включенных в данное научное исследование. Все лабораторные и инструментальные исследования, оперативные вмешательства, как на первом, так и на втором этапе лечения проведены с участием автора.

Автор обобщил полученные результаты, провел их анализ, статистическую обработку, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику и учебный процесс

Разработанная схема антиоксидантной и гепатотропной терапии при синдроме «ускоренной декомпрессии» БТ и способ создания медленного темпа желчеоттока внедрен в клиническую практику хирургических стационаров ГБУ «Республиканская клиническая больница» МЗ РД и ГБУ «Республиканский медицинский центр» МЗ РД. Результаты научного исследования используются в учебном процессе при проведении практических занятий и чтении лекций по теме: «Синдром механической желтухи» на хирургических кафедрах ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, о чем имеются акты внедрения.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Международном хирургическом конгрессе «Новые технологии хирургии» (Ростов-на-Дону, 2005); съезде эндоскопических хирургов (Москва, 2005); научно-практической конференции «Новое в хирургии Дагестана» (Махачкала, 2006); XVI съезде хирургов Дагестана (Махачкала, 2006); Всероссийской конференции и XVIII съезде хирургов Дагестана (Махачкала, 2010); Евразийском конгрессе хирургов и гастроэнтерологов (Баку, 2006); научно-практической конференции «Актуальные проблемы хирургии» (Махачкала, 2012); VI-й республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы ревматологии, гастроэнтерологии и гепатологии» (Махачкала, 2013); XX конгрессе хирургов гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» (Донецк, 2013).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 33 печатных работ, в том числе 5 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ. Восемь работ опубликовано в зарубежной литературе. Получен патент РФ на изобретение №012680 от 19.04.2004г.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 181 отечественных и 107 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 27 рисунками и 51 таблицей.

Глава I. Синдром механической желтухи (обзор литературы)

1.1 Этиология СМЖ

В настоящее время причины СМЖ изучены достаточно хорошо. По этиологическому принципу они могут быть объединены в пять основных групп: [19,38,39,40,44]:

-врожденные пороки развития ЖП;

-доброкачественные заболевания ЖП и ПЖ, которые этиологически связаны с ЖКБ (камни ЖП, рубцовые стриктуры дистального отдела ЖП и стенозы большого дуоденального соска (БДС), индуративный панкреатит);

-стриктуры магистральных ЖП, развивающиеся в результате операционной травмы;

-первичные и вторичные (метастатические) опухоли органов гепатопанкреатобилиарной зоны (рак головки ПЖ, БДС, желчного пузыря, и метастазы другой локализации в печень.

-паразитарные заболевания печени и ЖП.

СМЖ вызывает тяжелые гемодинамические, метаболические, коагуляционные, иммунные изменения организма, приводящие к функциональным и морфологическим нарушениям печени и других жизненно важных органов [23,37,41,44,55,57].

Как свидетельствуют данные литературы, СМЖ чаще возникает у людей в возрасте старше 40 лет. При этом для пожилого возраста и старческого возраста характерно развитие как калькулезного, так и опухолевой непроходимости желчных протоков, тогда как в молодом возрасте причиной СМЖ чаще является ЖКБ.

По данным различных авторов СМЖ возникает у 13,9-43,6% больных, страдающих калькулезным холециститом. Причины СМЖ разнообразны и они достаточно хорошо изучены на сегодняшний день [5,19,38,40,58].

1) Холедохолитиаз является одним из наиболее частых факторов - ведущих к обтурации ЖП. Частота развития желтухи на почве закупорки ЖП камнями составляет по данным разных авторов от 30,2% до 85% [39,58,63,64,79].

Камни ЖП являются, как правило, вторичными по отношению к камням желчного пузыря, и они попадают в протоки вследствие миграции их по пузырному протоку. В редких случаях камни попадают в просвет ЖП в результате некротических изменений в стенке шейки пузыря и образования пузырно-холедохеального свища, так называемого синдрома Мириззи [40,107,112].

Впервые синдром Мириззи как причина СМЖ был описан в 1948 году R.L.Mirizzi. В первом описании под синдромом Мириззи предполагалось сдавление общего желчного протока извне большим конкрементом, находящимся в Гартмановом кармане, и /или перивезикальным воспалительным инфильтратом желчного пузыря. В настоящее время под синдромом Мириззи понимается

наличие воспалительных сращений между Гартмановым карманом желчного пузыря и стенкой гепатикохоледоха, вызвавших развитие различной степени его компрессии. При таком сращении нередко камень, находящийся в шейке пузыря, вызывает некроз ее стенки. Образовавшееся отверстие прикрывается стенкой печеночного протока. В дальнейшем вследствие пенетрации камень частично оказывается в печеночном протоке [19,38,40].

Подобные явления еще раз доказывают о вторичности происхождения камней в желчевыводящих протоках.

2) Стеноз БДС занимает второе место после холедохолитиаза среди причин СМЖ и по данным разных авторов, его частота составляет в среднем 25% [19,39,40,46].

По данным Э.И.Гальперина и П.С.Ветшева [38] у больных с заболеваниями БТ частота стеноза БДС колеблется в пределах 0,7-35,6%. Чаще страдают женщины в возрасте от 40 до 60 лет.

Б.С. Брискин с соавт. [22], используя рентгеноманометрию во время операции на желчных путях, выявил стеноз БДС в 17-19% случаев среди оперированных больных с заболеваниями желчных путей.

В основе разных данных о частоте стеноза БДС лежат, по-видимому, отличия методов исследования и их результатов, а также неоднородность первичного патологического процесса [39].

Рубцовый стеноз БДС имеет патоморфологическое обоснование и необходимость хирургического лечения. Частота данного заболевания при первичных и повторных операциях на ЖП по данным различных авторов составляет 25,5 - 29,4% и 50 -71,4% соответственно.

Рубцовые стенозы БДС в абсолютном большинстве случаев, являются вторичными, а основной причиной развития стеноза является ЖКБ.

Многие авторы [5,19,29,30,38,42,56,79,158,175,177] утверждают, что камни образовавшиеся в желчном пузыре мигрируют в ЖП и проходя через БДС, травмируют его слизистую, вследствие чего возникает воспалительный процесс (папиллит) с последующим рубцеванием папиллы. Кроме того, воспаленный желчный пузырь (каменный и бескаменный холецистит) сам может быть источником рефлекторных раздражений, ведущих к спазму сфинктера Одди, папиллиту, а затем к его рубцовому перерождению.

3) Панкреатит, как причина СМЖ, в следствии сдавливания терминального отдела холедоха, занимает особое место, и он, как правило, бывает вторичным, как было сказано ранее [46].

Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о неуклонном росте в последнее десятилетие заболеваемости острым панкреатитом (ОП) с 47 до 238 на 1 млн. населения в год в основном среди лиц трудоспособного возраста с тенденцией к увеличению больных с тяжелым течением заболевания [74,76,109,217]. В настоящее время больные ОП составля-

ют 10-13% от общего числа больных хирургического профиля. Заболевание занимает третье место в структуре острых хирургических заболеваний после острого аппендицита и острого холецистита [107,123,128,131]. Общая летальность варьирует от 4,5 до 15%, при деструктивных формах летальность составляет 24-60%, а послеоперационная -70% и более и не имеет тенденции к снижению [107,128,146, 147].

На основании данных литературы фаза течения и стадия ОП имеет первостепенное практическое значение в выборе конкретного оперативного вмешательства при подобной ситуации. Так, при индуративном панкреатите СМЖ может носить стойкий характер, напротив, при первом приступе панкреатита течение приобретает динамический, проходящий характер. В последних случаях находим свободную проходимость зонда диаметром 3 мм, но данные операционной холангиографии отмечают нарушение свободной эвакуации контрастного вещества в кишечник [240].

4) Травматическое повреждение ЖП и их стриктура. По данным отечественных и зарубежных авторов, повреждение ЖП наблюдается редко. До 1978 г. описано 120 наблюдений повреждений ЖП при закрытой травме живота. В дальнейшем были опубликованы в основном единичные клинические наблюдения. Однако во всем мире отмечается устойчивая тенденция к нарастанию травматизма, возрастает количество повреждений органов брюшной полости, соответственно увеличивается и частота повреждений ЖП [35,43].

Случайные повреждения ЖП во время операции на БТ встречаются в 0,1-3% наблюдений, причем эти показатели остаются стабильными в течение последних лет [3,43,120,179,195].

Актуальность проблемы усугубляется и тем, что интраоперационная травма магистральных ЖП в настоящее время возросла, в связи с широким внедрением в клиническую практику лапароскопической холецистэктомии, при которой подобные осложнения наблюдаются 2 раза чаще, чем при традиционных вмешательствах [9,40,178,243].

Травма ЖП резко осложняет техническое выполнение операции, увеличивает число осложнений и летальность, утяжеляет прогноз в связи с необходимостью выполнения повторных хирургических вмешательств, в связи с развивающимися посттравматическими рубцовыми стриктурами, угроза возникновения которых в отдаленном периоде составляет от 8,6 до 35% случаев [43,120].

Как показали исследования более половины всех травматических повреждений ЖП выявляются в послеоперационном периоде [9,43].

В послеоперационных и отдаленных периодах последствия этой травмы проявляются желчным перитонитом, наружным желчным свищом, образованием стриктуры с СМЖ [35,43].

5) И, наконец, реже по данным литературы механическая желтуха может развиться вследствие воспалительного инфильтрата, который исходит из желчного пузыря и извне сдавливает ЖП, нарушая пассаж желчи в 12-

перстную кишку [19,29,76,113].

Среди наиболее редких причин, вызывающих СМЖ доброкачественного генеза, следует отнести доброкачественные опухоли (аденомы) БДС, первичный склерозирующий холангит, инородные тела ЖП, аскаридоз, дуоденостаз, и обычно они в литературе описываются, в качестве отдельных, казуистических наблюдений [20,22,48,63,115].

б) Опухоли органов гепатобилиарной зоны составляют 5,4% в структуре онкологической заболеваемости России [142]. Заболеваемость злокачественными опухолями, поражающими органы и структуры ГПДЗ увеличивается после 55 лет и достигает своего пика к 70 годам [27,97,99,107,192].

При опухолях этой области СМЖ встречается у 60-80 % пациентов [27,84,104,122,142,193,201,209]. Некоторые считают, что частота развития СМЖ при заболеваниях гепатопанкреатобилиарной зоны варьирует от 12,0 до 45,2% [142]. Причем при доброкачественных поражениях этот уровень колеблется от 4,8 до 22,5%, а при злокачественных – от 36,6 до 47,0% [84,97,142].

Частота развития СМЖ на момент диагностики зависит от локализации первичной опухоли: рак головки поджелудочной железы - 37,4% [142], рак дистального отдела общего желчного протока (ОЖП) - 90%, рак БДС – 64% [142,234], рак ДПК – 55,8% [142,198].

Несмотря на хорошую оснащенность клиник, диагностические ошибки и позднее выявление причин СМЖ в 12-38% наблюдений становится причиной развития печеночной недостаточности и других тяжелых осложнений, таких как билиарный сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, гнойный холангит и др. [30,173,245].

1.2 КЛАССИФИКАЦИЯ СМЖ

До настоящего времени в мире отсутствует единая классификация тяжести СМЖ, хотя именно степень тяжести СМЖ обуславливает конкретные результаты хирургического лечения [34,36,37,40,44,202]. Большинство авторов тяжесть СМЖ связывают с уровнем общего билирубина сыворотки крови. В.Д. Федоров и соавт. (2000г.) билирубинемиию до 100мкмоль/л квалифицируют как легкую желтуху, 100-200 мкмоль/л - средней тяжести и более 200 мкмоль/л – как тяжелую. Такой же оценки придерживается Бурдюков М.С. и соавт. [23]. Sewnath М.Е. и соавт. [223] так же выделяют три степени тяжести МЖ в зависимости от уровня билирубинемии: <40 мкмоль/л, 40-100 мкмоль/л и >100 мкмоль/л [34, 223].

Уровень общего билирубина перед проведением операции при СМЖ опухолевой этиологии играет существенно прогностическую роль. Оптимальный уровень билирубинемии зависит от тяжести и сложности предстоящей операции. Уровень общего билирубина менее 120 мкмоль/л перед паллиативными вмешательствами позволяет достоверно уменьшить число осложнений. Гипербилирубинемия более 60 мкмоль/л при плановой радикальной операции у

больных опухолями ГПДЗ является фактором риска плохих послеоперационных результатов и диктует необходимость предоперационной декомпрессии БТ. Предварительная декомпрессия БТ является эффективным методом профилактики послеоперационных осложнений и летальности. При планировании оперативного лечения по поводу опухолей ГПДЗ, кроме уровня общего билирубина, значение имеет предоперационный уровень общего белка [37].

Многие авторы отдают предпочтение классификации СМЖ, предложенной П.Н.Напалковым [103], который на основании клинико-лабораторных и специальных методов исследования выделил пять стадий развития СМЖ. Для характеристики стадийности учитывается: 1) длительность желтухи, 2) выраженность и характер ее, 3) наличие связанных с нею расстройств функции сердечно-сосудистой системы, 4) наличие неврологических симптомов, 5) степень нарушения функции печени по биохимическим показателям, 6) степень изменения печени при лапароскопии и биопсии, 7) изменение функции ПЖ, 8) окраска желчи, 9) нарушения функции почек.

При *первой стадии СМЖ* длительность желтухи не превышает трех недель, уровень билирубина в крови не более 10мг% (по Гийманс-ван-ден-Бергу). Основные печеночные пробы не изменены или незначительно увеличены. Признаков интоксикации у больного нет, неврологические нарушения отсутствуют.

При лапароскопическом исследовании видно, что печень имеет зеленоватый цвет. Микроскопические изменения печени обнаруживаются редко и выражаются преимущественно стазом желчи в желчных капиллярах. Желчь в магистральных протоках окрашена в желтый цвет.

Вторая стадия СМЖ характеризуется длительностью желтушного периода более трех, но не более шести недель. Показатель билирубина крови достигает 20 мг%, редко большей величины. Общее состояние больного меняется мало.

Имеют место изменения со стороны печеночных проб: уровень свободного билирубина увеличивается до 3-5%, активность аминотрансфераз снижается в 2-3 раза по сравнению с исходной, появляется незначительная гипоальбуминемия, тимоловая проба увеличивается до 20-30 ЕД, а сулемовая – снижается до 1,5-1.6 мл, остальные показатели не меняются. Печень увеличивается, становится плотной, приобретает зеленовато-коричневый оттенок. Поверхность печени имеет вид «булыжной мостовой» за счет нежных соединительно-тканых тяжей в капсуле. Иногда видны расширенные подкапсулярные желчные ходы. При микроскопическом исследовании печени, кроме стаза желчи обнаруживаются явления различных дистрофических изменений.

Третья стадия СМЖ – желтушный период более шести недель. Билирубин крови долго остается стабильным на высоких цифрах. Появляются четкие признаки интоксикации. Печеночные показатели претерпевают более выраженные изменения: активность аминотрансфераз снижается почти до нормальных цифр, уменьшается количество белка и альбуминов, показатели тимоловой пробы возрастают до 40 ЕД и более, а сулемовой- снижаются ниже 1.5 мл.

Наблюдается снижение протромбинового индекса, повышение остаточного азота и мочевины, а также фибринолитической активности крови.

Печень увеличивается, при осмотре цвет ее приобретает коричнево-красный оттенок. Рисунок на поверхности печени становится пестрым. Подкапсулярные ЖП расширены не всегда, но зато часто можно видеть расширение сосудов портальной системы, некоторую отечность капсулы печени, а иногда асцитическую жидкость. Отмечается стаз желчи как в желчных капиллярах, так и в печеночных клетках.

При **четвертой стадии СМЖ** длительность ее чаще более 2 месяцев. Явления интоксикации резко усиливаются. Наблюдаются эйфория, спутанность сознания, бред, двигательное беспокойство, рвота, застойным содержимым, специфический «печеночный запах» изо рта, выраженная тахикардия и аритмия, появляются патологические рефлексы. Количество мочи резко уменьшается, остаточный азот и мочевина крови повышаются до 100мг% и более, уровень общего билирубина из-за нарушения его образования снижается. Так как уменьшается выделение билирубина с мочой, в крови резко возрастает его связанная фракция и билирубиновый коэффициент становится более 90%. Активность аминотрансфераз становится низкой, возникают плохо корригируемые электролитные нарушения. Геморрагический синдром становится правилом.

Пятая стадия СМЖ сменяется прострацией, дыхание становится шумным, развивается олигурия и анурия, усиливаются сердечно-сосудистые расстройства. Биохимические показатели крови еще более изменяются и не корригируются.

Существует более упрощенная классификация стадий СМЖ по Григоряну А.Р. (2006) [46]:

В **первой стадии** СМЖ уровень билирубина крови не превышает 10 мг%, функция печени и почек не нарушается, отсутствуют также изменения со стороны других органов. Эта стадия длится 3 недели.

Во **второй стадии** содержание билирубина может быть разного уровня, появляются нарушения отдельных функций печени и ПЖ. Она длится 4-5 недель.

В **третьей стадии** СМЖ (продолжительность около 6-8 нед.) функции печени и почек еще больше нарушаются, появляется геморрагический синдром и значительные водно-электролитные сдвиги. Оперативное вмешательство в этой стадии желтухи представляет риск, так как после операции обычно развиваются тяжелые осложнения, которые часто становятся основной причиной неблагоприятного исхода заболевания.

Четвертая стадия СМЖ составляет около 8 недель. В этой стадии уровень билирубина превышает 20%, отмечаются глубокие нарушения функции печени и почек. Значительно повышается уровень остаточного азота, мочевины и аммиака, развивается гипостенурия и олигурия, могут возникать тяжелые нарушения микроциркуляции паренхимы печени, которые становятся причиной развития печеночной недостаточности.

В *пятой стадии* желтухи больные обычно находятся в состоянии печеночной недостаточности (затемнение сознания, прострация, судорожные сокращения мышц, олигурия, анурия и т.д.). Из этого состояния очень редко удается вывести больных, смертность при этом достигает 80 - 100%.

Наиболее современной является классификация, предложенная Э.Н.Гальпериным, (2012). По данной классификации тяжесть механической желтухи определяют по баллам и делят на классы: А \leq 5 баллов; В = 6-15 баллов; С \geq 16 баллов.

Таким образом, основным моментом, определяющим срок проведения оперативного вмешательства, является время, требующее для установки точного диагноза заболевания и определения степени блокады желчных путей. Однако при этом должна быть учтена стадия развития желтухи - болезни. Чем более выражены изменения в органах и системах при СМЖ, тем больше времени уходит на ее коррекцию [103].

1.3. МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ СМЖ (МАЛОИНВАЗИВНЫЕ И ТРАДИЦИОННЫЕ)

Декомпрессия БТ является одной из главных целей и важнейшим компонентом лечебных мероприятий у этих пациентов. Несмотря на внушительный арсенал современных методов исследования, дифференциальная диагностика СМЖ сложна, а позднее выявление ее истинной причины приводит к значительной задержке необходимого вмешательства. Диагностические ошибки, допускаемые в 10-42% [38] ведут к быстрому нарастанию печеночной недостаточности и у 54% больных - к развитию тяжелых осложнений, что в 14-27% наблюдений приводит к летальному исходу [28,150]. Определенные достижения в диагностике и лечении этой тяжелой категории больных связаны в первую очередь с внедрением в клиническую практику лечебных учреждений новых методов диагностики (УЗИ, КТ, МРТ, эндоскопии, ангиографии), а также с применением современных (лапароскопических, эндоскопических, ультразвуковых, рентгенологических) малоинвазивных технологий [28,38].

По мнению автора [3,12,20,30,48,54,61,63,187,190,209] все существующие малоинвазивные методы декомпрессии БТ можно разделить на две группы: эндоскопические (без нарушения целостности кожного покрова) и чрескожные. К первой группе относятся ЭРХПГ с ЭПСТ, назобилиарное дренирование, различные варианты эндопротезирования ЖП. ЭРХПГ с ЭПСТ на протяжении многих лет остается основным методом эндоскопического лечения холедохолиаза. Этот метод позволяет в 85-90% случаев [61,195] удалять конкременты из общего желчного протока и восстановить желчеотток. ЭРХПГ дает возможность не только контрастировать протоки, но и визуально оценить состояние БДС, а также периапулярной области. С этой точки зрения возможности ЭРХПГ, безусловно, шире по сравнению с другими методами исследования желчных путей. При наличии крупных фиксированных камней по ходу магистральных желчных протоков к ретроградному контрастированию последних прибегать не следует, ограничившись проведением УЗИ или КТ [61,195]. Ретроградное контрастирование в этом случае ведет к ухудшению состояния

больного в связи с увеличением гипертензии во внутривенных протоках, инфицированием и затрудненной эвакуацией контрастного вещества и желчи. В такой ситуации показана чрескожная чреспеченочная декомпрессия БТ [61,195]. Если размер камня больше диаметра образованного устья ЖП, прибегают к внутривенному разрушению с помощью ретроградной механической литотрипсии. Эта методика может быть признана высокоэффективной [18].

Необходимость во временном эндопротезировании гепатикохоледоха и назобилиарном дренировании вызвана наличием у пациентов выраженной желтухи и холангита в условиях, когда санация гепатикохоледоха оказалась неполной и желчеотток не был окончательно восстановлен. Назобилиарное дренирование в этих случаях помимо желчеотведения позволяет также промывать БТ раствором антибиотиков, что способствует быстрой ликвидации холангита и дает возможность выполнять рентгеноконтрастные исследования для контроля за отхождением фрагментов разрушенного камня и мелких конкрементов [61].

По мнению авторов [18,103], назобилиарный способ дренирования ЖП подкупает своей технической простотой, атравматичностью и, кроме того, не снижает активного поведения больного. Опыт применения назобилиарного дренирования авторами у 174 больных калькулезным холециститом, осложненным СМЖ, свидетельствуют о том, что это эффективный способ ликвидации желчной гипертензии и холемии [18,103].

Назобилиарное дренирование способствует ликвидации желтухи, интоксикации, представляет возможность выполнения эндоскопических операции и традиционных вмешательств в благоприятных условиях, что ведет к снижению числа послеоперационных осложнений и летальности [50].

Применение назобилиарного дренажа повышает эффективность декомпрессии БТ и позволяет эффективно проводить лечение острого гнойного холангита под лабораторным контролем [63].

Транспапиллярное эндопротезирование гепатикохоледоха выполняется в основном при опухолях панкреатобилиарной зоны, стриктурах ЖП [3,17,54,73,190].

Этот метод гораздо безопаснее оперативного лечения нарушений динамики желчи и сопровождается меньшим числом осложнений, и не приводит к значительному нарушению качества жизни пациентов благодаря сохранению естественного пути оттока [167]. Для этой цели используются стандартные эндопротезы фирм «Olimpus» (Япония) и «Willson-Cook» (США) [170,180,190,213].

Ко второй группе малоинвазивных методов декомпрессии ЖП относится ЧЧХГ с ЧЧХС, чрескожную чреспеченочную холецистостомию под УЗ-наведением и КТ или лапароскопа [179,187,207,210,215]. Несмотря на совершенствование УЗИ диагностики и КТ, объективная информация о патологии ЖП, достаточная для принятия решения о методе декомпрессии, может быть получена только прямым контрастированием ЖП и МРТ-холангиографией

[109,121,211]. В последние 10 лет широкое распространение получили методы чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств [3,18,317]. Их удается осуществить независимо от уровня и протяженности обтурации ЖП. Осложнения и летальность при них составляют до 21,6% [36,38,40,173,187,195]. На начальном этапе ЧЧХГ проводили в целях дифференциальной диагностики СМЖ, определения уровня блока ЖП, решения вопроса о возможности выполнения наружного дренирования. С внедрением в клиническую практику УЗИ, КТ, МРТ потребность в выполнении ЧЧХГ сократились. В настоящее время в основном ЧЧХГ выполняется у больных с незначительной дилатацией ЖП, а также при подозрении на доброкачественную стриктуру ЖП и вентильный камень дистального отдела гепатикохоледоха у пациентов, которым невозможно выполнить ЭРХПГ [10,12,27,205,206,214].

В последние годы наложение ЧЧХС под контролем УЗИ, КТ и лапароскопа с рентгентелевизионным контролем стало наиболее распространенным методом, позволяющим не только сразу установить характер и место обтурации ЖП, но и осуществить их декомпрессию [82,85,98,189,193,207].

Чрескожные вмешательства являются эффективным и безопасным средством декомпрессии БТ при обтурирующих заболеваниях [72,85,86,111,180,226].

Противопоказания к ЧЧХС – множественные метастазы в печень, крайне тяжелое состояние больных с некорректируемой печеночной недостаточностью, выраженная гипокоагуляция с угрозой кровотечения [72,109,113,215,228].

Нередко декомпрессию БТ проводят путем холецистостомии. Предложены несколько методик проведения холецистостомии [3,20,57,107,122].

Если возможности малоинвазивных методов декомпрессии БТ исчерпаны или ограничены, то в срочном порядке больному показана лапаротомия с выполнением одного из методов интраоперационного желчеотведения.

Показания к применению того или иного метода декомпрессии БТ необходимо устанавливать строго индивидуально в зависимости от клинической ситуации, характера, состояния пациента, уровня распространенности патологического процесса, с учетом результатов прямых рентгеноконтрастных исследований БТ [18,38,54,211,218,228].

По мнению некоторых авторов [58,75,79,127,215], для лечения СМЖ проводится двухэтапный метод, что позволяет уменьшить количество послеоперационных осложнений на 17% и снизить летальность до 2,3-7,7% [12,29,31,38,46,51].

Одномоментная ликвидация желчной гипертензии усугубляет нарушения портальной гемодинамики и явления печеночной недостаточности, не всегда являясь оправданной у больных с тяжелой желтухой опухолевого генеза [161].

Таким образом, малоинвазивные эндоскопические и чрескожные чреспеченочные вмешательства представляют собой эффективный способ восстановления желчеоттока при обструкции БТ. Эти методики позволяют достаточно

быстро и эффективно ликвидировать СМЖ и холангит, дают возможность проводить хирургические вмешательства в наиболее благоприятных условиях, в плановом порядке, а больных пожилого возраста с полиморбидностью могут служить альтернативой хирургическому лечению. Эти вмешательства мало травматичны и сопровождаются небольшим числом осложнений. Применение ускоренных методов позволяет значительно улучшить результаты лечения больных СМЖ.

Малоинвазивные вмешательства позволяют избежать обширных травматических доступов, уменьшаются операционная кровопотеря и длительность операции, снижаются болевой синдром и расход медикаментов в послеоперационном периоде, сокращаются сроки реабилитации больных и достигается хороший косметический эффект.

1.4. СИНДРОМ «УСКОРЕННОЙ ДЕКОМПРЕССИИ» БТ И ЕГО ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Предварительная декомпрессия ЖП в лечении больных с СМЖ опухолевой этиологии позволила снизить послеоперационную летальность и частоту осложнений [41,44,46,54,64,165,187,193]. Однако имеются данные о том, что быстрая ликвидация выраженной желтухи приводит к ухудшению состояния больных в первые 4-5 суток после декомпрессии БТ. И.Д.Прудков в 1981г. описал синдром «быстрой декомпрессии», который проявляется нарастанием желтухи, ухудшением аппетита, прогрессированием печеночной энцефалопатии, ухудшением результатов функциональных проб печени, почек и других органов [37,40,45,136].

Имеются сведения, что быстрая ликвидация желтухи при длительном ее существовании ведет к нарастанию печеночной недостаточности [41,120]. Механизм развития печеночной недостаточности после билиарного дренирования при СМЖ до конца не изучен. В 60-70 годы был выполнен ряд экспериментальных работ на животных, подтвердивших развитие печеночной недостаточности при быстрой декомпрессии БТ [14,19,28,41,120].

При СМЖ имеются выраженные исходные нарушения энергетического состояния и гипоксия печени [33,35,38,41,125]. Сама по себе желчная гипертензия вызывает значительное уменьшение портального кровотока [39]. Быстрая декомпрессия за счет резкого перепада давления в ЖП ведет к уменьшению линейного и объемного воротного кровотока в ближайшие часы после восстановления оттока желчи; наблюдаются грубые морфологические нарушения в виде дезорганизации и диссоциации печеночных трабекул; длительное время сохраняется нарушения функционального состояния печени [70,126]. Хотя механизм повреждения гепатоцитов при печеночной недостаточности до конца неясен, многие исследователи полагают, что перекисное окисление липидов играет важную роль в развитии данного синдрома [13,20,24,36,120,126].

В первые 3-7 сут. при высокой билирубинемии, после быстрой билиарной декомпрессии наблюдается ухудшение состояния больных, динамика биохимических показателей отсутствует или носит отрицательный характер [37,120,125]. Клинически «декомпрессионный» синдром проявляется нараста-

нием признаков печеночной недостаточности в течение 4-7 суток после декомпрессии ЖП, нарастанием желтухи, ухудшением аппетита, прогрессированием печеночной энцефалопатии, ухудшением функциональных показателей печени [40,41,42,120].

Родинов В.В. с соавт. (1991), ссылаясь на работы Напалкова П.Н. (1978) установили, что на определенном этапе блокады оттока желчи развивается относительная адаптация гепатоцитов к холестазу, что сопровождается уменьшением секреции желчи и снижением активности некоторых ферментов печени. Однако при длительно сохраняющейся обтурации ЖП происходит срыв адаптационного процесса к холестазу, что ведет к усугублению дистрофических изменений в гепатоцитах и развитию очаговых некрозов в печени. К срыву адаптации гепатоцитов к холестазу с развитием острой печеночной недостаточности приводит также оперативное вмешательство, сопровождающееся одномоментной и быстрой ликвидацией желчной гипертензии. Недозированная декомпрессия ЖП, наблюдающаяся при каждой операции, производимой по поводу длительной желтухи, сопровождается резким перепадом давления в БТ и системе воротной вены. В связи с возникающим перепадом давления в указанных структурах, несбалансированным с внутриклеточным давлением в гепатоцитах, усугубляются в них дистрофические процессы, что наряду с другими факторами (операционная травма, наркоз, поступление в кишечник токсичной желчи) способствует развитию острой печеночной недостаточности [36,37]. Исследованиями некоторых авторов установлено, что на ранних этапах холестаза быстрая декомпрессия БТ приводит к глубоким морфофункциональным изменениям печени и развитию тяжелой печеночной недостаточности [41,42,125].

Гальперин Э.И. с соавт. [36] в своих трудах ссылаясь на работы Stacheli и Hofman (1934) указывают, что причиной гепатоцеребральной недостаточности и анурии, после операции на печени и желчных путях, является рефлекторный сосудистый спазм. По данным Пытеля А.Я., Голигорского С.Д. (1962), послеоперационная гепатоцеребральная недостаточность, сочетающаяся с почечной недостаточностью, является разновидностью «шоковой печени и почки», а в основе патогенеза гепаторенального синдрома лежит гипоксия печеночных клеток. Об этом также свидетельствуют работы Безуглова В.П. (1956,1963), Стернина М.О. (1960,1961), Виноградова В.В. (1962), Прудкова И.Д. с соавт. (1989), Ившина В.Г. с соавт. (1996), Агафонова А.А. с соавт. (1987) [37,40,42,125].

Экспериментальные и клинические исследования Белокурова Ю.Н. и Рыбачкова В.С. (1976) [41] показали, что при СМЖ наблюдается значительное угнетение активности цитохромоксидазы и сукцинат дегидрогеназы печени и почек уже в ранние сроки развития холестаза, что авторы объясняют токсическим влиянием холемии и ишемии печени вследствие холестаза. Последующее увеличение активности дыхательных ферментов, не достигающее, однако, исходного уровня, авторы связывают как с угнетением процессов желчеобразования и тем самым уменьшением токсического влияния желчи на печеночную ткань, так и существованием резервных, малофункционалирующих митохондрий, которые

могут усиливать свою деятельность. Повышение же активности кислой фосфотазы свидетельствует об усилении активности лизосомальных систем и гидролитических процессов в цитоплазме гепатоцитов. Таким образом, при СМЖ наблюдается значительное нарушение утилизации кислорода клетками, приводящее к выраженной тканевой гипоксии печени и почек с деструкцией гепатоцитов. По мнению Белокурова Ю.Н. и Рыбачкова В.В. (1976) [41], такие патофизиологические сдвиги могут являться важным звеном в патогенезе гепатоцеребральной недостаточности при СМЖ, что требует ранней декомпрессии БТ.

Гальперин с соавт. (1978) [41], ссылаясь на труды Несветова А.Н. (1967), считает, что дискомплексация печеночных балок, является морфологическим субстратом послеоперационной гепатоцеребральной недостаточности у данной категории больных, что можно связать с быстрой ликвидацией желчной гипертензии.

При морфологическом исследовании кусочков печени после декомпрессионных операций на ЖП на фоне 4 - 8 - недельного холестаза Витилин В.И. и соавторы (1972) [41,126] нашли значительное увеличение размера зон желчестазы в печеночных долях. Дистрофические изменения усиливаются вследствие повышения активности лизосомальных ферментов. Медленная декомпрессия БТ при тех же сроках холестаза не вызвала указанных изменений.

Таким образом, приведенные литературные данные позволяют с уверенностью сказать о том, что функциональные и морфологические изменения, имеющиеся в печени до операции и являющиеся следствием длительного холестаза, усугубляются в послеоперационном периоде, что по мнению подавляющего большинства исследователей в этой области, связаны с быстрой декомпрессией БТ, чем с наркозом или самой операционной травмой.

По мнению многих авторов [37,38,40,45,120,125,126,155], проведенный анализ позволил выявить, что при нерезектабельных опухолях периампулярной зоны, осложненной СМЖ и печеночной недостаточностью, дозированная декомпрессия БТ (подразумевающая более медленный темп желчеоттока) является альтернативным методом для улучшения общего состояния больного и ликвидации печеночной недостаточности, тем самым продлевая жизнь больного.

В литературе имеются также работы, направленные на снижение темпа декомпрессии БТ, так называемая дозированная, или фракционная билиарная декомпрессия [36, 40,42].

Впервые дозированную декомпрессию БТ осуществили J.Radwin и W.Frazier в 1937г. [42,120,126,219], которые замедляли отток желчи при ее наружном отведении. Н.В.Караман с соавт. [40,126], с этой целью применяли холецистогастроназальный зонд. Такой подход позволил авторам снизить послеоперационную летальность с 21,8 до 9,7%. В дальнейшем были предложены и другие методики: пережатие наружного дренажа с последующим его открытием [63,113]; опускание либо поднятием конца дренажа на определенную высоту [2]; использование дренажа малого диаметра или иглы [120,125]; пломбировка ЖП с быстрорастворимой смесью [175].

Некоторые исследователи [80,116,118,132,160] предложили сложные конструкции, которые регулируют давление в ЖП.

Таким образом, анализ литературы последних лет свидетельствует о том, что в лечении СМЖ опухолевой этиологии отмечается тенденция к применению двухэтапного подхода. В выборе метода декомпрессии БТ отдают предпочтение малоинвазивным методам дренирования. На сегодняшний день эффективными и наиболее безопасными являются малоинвазивные методики декомпрессии БТ. Большинство авторов при выборе метода декомпрессии БТ не учитывают длительность и выраженность СМЖ, наличие печеночной недостаточности, темп оттока желчи, необходимый для безопасной и адекватной декомпрессии БТ. В настоящее время сведения о дозированной декомпрессии БТ, как о методе билиарной декомпрессии, направленном на профилактику развития тяжелой печеночной недостаточности, нуждаются в дальнейшем изучении.

1.5. МЕТОДЫ ЗАЩИТЫ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ДЕКОМПРЕССИИ БТ

Гепатотропное лечение

Несмотря на развитие эндоскопических технологий, совершенствование оперативной техники и многообразие лекарственных препаратов, летальность при СМЖ остается высокой, достигая 20-60% при тяжелых формах заболевания. Нарушение проходимости ЖП приводит к желчной гипертензии, серьезным биологическим изменениям в печени [102].

В связи с современной тенденцией к резкому увеличению числа заболеваний органов пищеварения (желудка, желчного пузыря, печени, поджелудочной железы, кишечника) возрос и интерес к препаратам - цитопротекторам, в данном случае к гепатопротекторам (ГП) [25,36,49,60,78,86,88].

При заболеваниях печени независимо от их генеза методом электронной микроскопии обнаруживается повреждение клеточных мембран и органелл, которое влечет за собой расстройство функции самих клеток [88].

Основные требования к идеальному ГП сформулированы в работе R.Presig (1970г) [32]. Согласно этим требованиям, конечной целью применения ГП являются уменьшение воспалительных и дистрофических изменений в ткани печени, усиление репаративных процессов в гепатоцитах, ослабление процессов фиброгенеза, уменьшение гистологических изменений ткани печени и как следствие - снижение риска формирования осложнений печеночных заболеваний.

Важными свойствами идеального ГП, по R.Presig (1970) [32], являются:

- высокая абсорбция;
- эффект «первого прохождения» через печень;
- способность предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений или связывать их;
- способность оказывать противовоспалительный эффект;
- антифибротические свойства;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;

- экстенсивная энергогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

По происхождению ГП можно условно подразделить на следующие группы [32]:

1. Препараты растительного происхождения, содержащие:
 - флавоноиды расторопши (карсил, легалон, силибор, бонжигар);
 - естественные или полусинтетические флавоноиды других растений (хофитол, ЛИВ-52);
 - эссенциальные фосфолипиды - производные бобов сои, семян подсолнечника (эссенциале, эсливер, ливолин, резалют Про);
 - глицирризиновую кислоту, получаемую из корня солодки обыкновенной (неоминофаген);
2. Препараты животного происхождения (естественные и синтетические):
 - органопрепараты животного происхождения - производные гепатоцитов свиньи (гепатосан);
 - препараты урсодеооксиголевой кислоты (урсофальк, урсосан);
3. Препараты метаболического действия (гептрал, орнитон, липоевая кислота);
4. Комбинированные препараты (фосфоглив, гепабене, фосфонциале).

В последнее время в клинической практике стал применяться гепатопротектор ремексол [155]. Ремексол имеет и антиоксидантный и антихолестатический эффект.

Как следствие - важнейшими задачами гепатопротективной терапии являются улучшение качества жизни и уменьшение клинических проявлений заболеваний печени. Несмотря на значительное число гепатопротекторов, применяемых в лечении печеночных заболеваний, до настоящего времени не удалось создать препарат этой группы, удовлетворяющий всем вышеперечисленным требованиям [25,47,60,74,89,90].

Антиоксидантная терапия

В последние годы исследователи уделяют пристальное внимание изучению состояния антиоксидантной системы. Антиоксидантная система (АОС) – это многокомпонентная система, сформировавшаяся в процессе эволюции и защищающая клетки от повреждающего действия свободных радикалов (СР) [2,4,7,11,13,62,72,74].

АОС обеспечивает связывание и модификацию свободных радикалов, предупреждение образования или разрушения перекисей. Свободные радикалы вступают в реакции с эндогенными субстратами, образующими структуры организма, прежде всего с мембранными фосфолипидами. В результате таких реакций инициируется цепное свободнорадикальное окисление липидов (ПОЛ). Уста-

новлено, что ПОЛ – это цепной самоускоряющийся, свободнорадикальный процесс, который является патогенетическим фактором в развитии многих заболеваний. Процессы свободнорадикального окисления (СРО) липидов являются, при их резкой активации, универсальным механизмом повреждения клеток на уровне мембран [11,13,24,28,53,67,69,108,119].

В состав АОС входят гидрофильные и гидрофобные органические вещества с редуцирующими свойствами; ферменты, поддерживающие гомеостаз этих веществ; антиперекисные ферменты. Среди естественных антиоксидантов имеются липидные (стероидные гормоны, витамины Е, А, К, флавоноиды и полифенолы - витамин Р, убихинон) и водорастворимые (низкомолекулярные тиолы, аскорбиновая кислота) вещества. Эти вещества являются «ловушками» свободных радикалов, либо разрушают перекисные соединения [4,24,62,67,70,71,102,108,119,151,153,168].

При ряде заболеваний развивается антиоксидантная недостаточность. Накопление до патологического уровня в плазме крови конечных и промежуточных продуктов реакций СРО, усиление хемилюминисценции, повышение содержания насыщенных жирных кислот, активация фосфолипаз, повреждение мембран, эритроцитов описаны при вирусных гепатитах, пневмониях, гриппе, менингококковой инфекции, клещевом энцефалите, пищевых токсикоинфекциях, рожистом воспалении, псевдотуберкулезе, бруцеллезе, брюшном тифе [3,11,36,53,62,67,71,72,91,108,220]. Интенсификация процессов ПОЛ и углубление антиоксидантной недостаточности адекватны тяжести процесса и находятся в прямой зависимости от появления осложнений. Выраженность и пролонгированность изменений имеют прогностическое значение, зависят от длительности заболевания [1,2,62,67,108,119,133,134,174].

В последние годы имеются данные об участии активных форм кислорода в развитии хронического процесса, в частности при патологии печени [1,180,220]. Повышенная повреждаемость тканей печени связана с определенными особенностями ее метаболизма, в первую очередь с интенсивной работой микросомальной системы биотрансформации липорастворимых продуктов. Данная система ответственна за синтез большого количества АФК и за выработку токсичных для биологических тканей продуктов [41].

Таким образом, действие повреждающих факторов в равной мере направлено как на дезорганизацию работы гепатоцитов, так и на снижение потенциальных возможностей клеток по восстановлению поврежденных участков.

Признание роли активных форм кислорода в патогенезе воспаления косвенно предполагает их участие в развитии заболеваний печени различного генеза. При поражении печени процессы повреждения гепатоцита могут быть слабо выраженными, вяло текущими с умеренной активностью либо прогрессировать, сопровождаясь гибелью значительной части паренхимы и образованием соединительной ткани [210,217,221]. В связи с этим внутриклеточное образование активных форм кислорода и состояние систем их инактивации могут служить ориентиром в оценке развития патологического процесса на субкле-

точном уровне. При анализе биопсийного материала печени больных была выявлена высокая активность ПОЛ при фиброзе [216,217,219,221]. В то же время при циррозе печени отмечена относительно низкая активность ПОЛ, что находит подтверждение в снижении уровня субстратов окисления - ацилглицеридов и фосфолипидов [210,217,219,221]. Приведенные данные указывают на активацию СРО липидов на ранних стадиях патологического процесса, в то же время при необратимых изменениях (циррозы) наступает стимуляция образования активных форм кислорода, что может способствовать нарастанию деструктивных изменений и лежать в основе окислительного повреждения клеток печени [102]. Кроме того, результаты исследования свидетельствуют об увеличении супероксиддисмутазной активности эритроцитов при хронических поражениях печени, что может иметь компенсаторное значение в условиях гепатоцеллюлярной недостаточности уровня инактивации СР и указывает на неоднородный характер изменений в крови и печени энзимных механизмов регуляции свободно-радикальных процессов [102]. Как указывает М.Р.Иванов [53,63,69,70,71,72,73] и Lau J.V.N [212] при острых гепатитах в период разгара заболевания происходит значительное снижение показателей активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы лейкоцитов. В период угасания клинических симптомов происходит ступенеобразное повышение показателей антиоксидантных компонентов. При циррозах уменьшается активность СОД плазмы, как и в паренхиме печени. Увеличение активности СОД эритроцитов при циррозах и независимость фагоцитарных клеток от СОД плазмы создают предпосылки для усиления генерации активных форм кислорода в крови и проявления их цитотоксического действия [53,69,71].

Данные сопоставления активности антиоксидантных ферментов крови с клинико-биохимическими показателями указывают на то, что особенности состояний энзимов антиоксидантной защиты отражают развитие хронического процесса на уровне регуляции реакций ПОЛ и могут служить метаболическим критерием эффективности медикаментозного лечения [13,14,24,62,71,233].

«Антиоксиданты», т.е. антиоксидантные препараты, приобрели важное значение в клинике в связи с их способностью ингибировать ПОЛ мембран, стабилизировать структуру и функции мембран клеток и тем самым создавать оптимальные условия для гомеостаза клеток и тканей при самых разнообразных чрезвычайных воздействиях патогенных факторов на организм. Спецификой антиоксидантов является теснейшая связь со СРО липидов вообще и СР патологией в частности. Это свойство объединяет разные антиоксиданты, каждому из которых присущи свои особенности действия [77,89,92,102,103,108,119,123,133].

По мнению многих авторов [13,25,26,53,62,69,89,102,106,119,143,153], при классификации антиоксидантов учитываются механизм их действия и показания к применению этих средств. Следуя этим правилам, антиоксиданты можно разделить на 2 класса:

- антиоксиданты, применяемые для стабилизации различных веществ и имею-

щие прямой механизм торможения неферментативного СРО;

- антиоксиданты, применяемые для профилактики и лечения заболеваний с чрезмерным ПОЛ. Последние в свою очередь делят на 2 группы, в зависимости от механизма их действия: антиоксиданты прямого действия - они ингибируют СР, восстанавливая их в стабильную форму за счет отдачи водорода и антиоксиданты косвенного действия - эти вещества гасят ПОЛ косвенно, посредством включения и стимуляции ферментативной антиоксидантной защиты клеток и тканей от чрезмерного ПОЛ.

В литературе имеются данные об использовании в качестве противогипоксического средства фермента антиоксидантной системы (АОС) организма. В частности, показана высокая защитная активность СОД при пневмониях. Введение этого фермента повышает активность эндогенной СОД и жирорастворимых антиоксидантов, снижая уровень генерации СР. Предварительное введение СОД приводит к ускоренному восстановлению сниженного в условиях гипоксии содержания адениловых нуклеотидов на стадии реперфузии, когда накопление активных форм кислорода приводит к нарушению процессов генерации энергии в митохондриях [13,24,28,53,70,108,119,133].

Известно, что один из представителей группы ноотропов - пирацетам обладает выраженной антигипоксической активностью. Противогипоксический эффект ноотропных средств реализуется посредством их мембранопротекторного действия, кроме того, пирацетам обладает способностью благоприятно влиять на гомеостаз кальция [90,102,108,109,135,153,156].

Большое число исследований посвящено протекторному действию различных групп витаминов, способных нормализовать различные звенья метаболических сдвигов в условиях недостаточного снабжения организма кислородом [25,28,47,49,62,67,77,89,114].

Ряд авторов [28,36,62,67,74,89,91] в своих исследованиях доказали защитное действие витамина Е при гипоксии. Это единственный природный липидорастворимый антиоксидант, обрывающий цепи окисления в плазме крови и мембранах эритроцитов человека. Высокая биологическая активность витамина Е и в первую очередь его антиоксидантные свойства обусловили широкое применение этого препарата в клинике. Известно, также, что витамин Е вызывает положительный эффект при лучевом поражении, злокачественном росте, ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда, атеросклерозе, в терапии больных дерматозами, при ожогах и других патологических состояниях. Важным аспектом применения витамина Е и других антиоксидантов является их использование при различного рода стрессовых состояниях, когда антиоксидантная активность резко снижается. Установлено, что витамин Е снижает повышенную в результате стресса, акустическом и эмоционально-болевым стрессах [110,119,133,135]. По их данным препарат также предупреждает нарушения в печени при гипокинезии, которая вызывает усиление СРО ненасыщенных жирных кислот липидов, особенно в первые 4-7 дней, т.е. в период выраженной стрессовой реакции.

Большое внимание уделено изучению роли витамина Р и других флавоновых гликозидов на состояние важных функций организма в условиях гипоксии, авторы сходятся во мнении, что антигипоксическое действие флавоноидов связано с их антиоксидантными свойствами, что реализуется на стабилизации липидного матрикса мембран и обновлении функциональной активности клетки [28,33,36,60,62,110].

Результаты многолетних исследований механизма противогипоксического действия нитратов при ишемических состояниях, в частности при коронарной болезни, показали, что нитраты подвергаются редукции до окиси азота, которая соединяется с сульфгидрильными группами, образуя активное промежуточное соединение S-нитрозотил. В условиях гипоксии это вещество может вступать в реакцию с гуаниловой циклазой, образуя цГМФ и вызывая расширение сосудов [53,70,74,90,113,150].

Известные прогипоксические свойства ангиотензинконвертирующего фермента послужили основанием для исследования ингибитора данного фермента каптоприла в качестве протектора гипоксии. При введении каптоприла постишемическая концентрация глюкозы в тканях возрастает, а тиоловые ингибиторы данного фермента способны взаимодействовать со СР, либо связывать ионы металлов переменной валентности, предупреждая разветвление цепи СРО. Установлен антиишемический эффект некоторых производных оксиникотиновой кислоты, а также антирадикальная и антиокислительная активность производных 1,2,4-тиазола и хиназолина на модели ишемии мозга [24,28,174,184].

Эффективным ингибитором высокореактивного гидроксильного радикала является аллопуринол, причём одним из продуктов реакции аллопуринола с гидроксильным радикалом является оксипуринол - его основной метаболит, ещё более эффективный ингибитор гидроксильного радикала, чем его аналог [47,60,62,67,119].

Противовоспалительные препараты, такие как индометацин, бутадион, стероидные и нестероидные антифлогистики (в частности ацетилсалициловая кислота), обладают способностью угнетать СРО, в то время как ряд антиоксидантов – витамин - Е, аскорбиновая кислота, этоксивин, дитиотрентол, N-ацетилцистеин и N-N-дифенилендиамид - обладают противовоспалительной активностью [25,47,62,69,70].

Ю.В.Медведев с соавт. [119] считают, что инициация СРО липидов может быть одной из причин ускоренного старения организма вследствие многочисленных метаболических сдвигов.

Известны противоишемические свойства гепарина, циклоспорина А, цистамина, цереброкраста и кавинтона, а также липантила и уфибрата, липосом при гипоксии различного генеза. В литературе имеются сведения о выраженных антигипоксических свойствах карнитина хлорида и лимонтара, производных тиомочевины, ацетилцистеин, а также малоновой кислоты и соединений цинка. В работах зарубежных исследователей показано защитное действие на различных моделях ишемических повреждений, как отдельных органов, так и организма в

целом, бенидипина и солкосерила, кетамина и рибофлавина, и фенитоина, мексилетина и кальпаина. В некоторых работах показана также противогипоксическая активность сензита, олифена алкалоида диптокарпаина, карнозина, натрия сукцината, тамерита [14,24,25,26,65,69,77,81,90,95,102,153,168].

В настоящее время в клинике для лечения печеночной недостаточности широко применяется препарат гептрал (адеметионин). Это активный серосодержащий метаболит, природный антиоксидант и антидепрессант, присутствующий во всех тканях и жидкостях организма, а более всего в местах образования и потребления - печень и мозг. В результате лечения адеметионином нормализуется проницаемость клеточных мембран, повышается активность $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФазы}$, увеличивается энергетический потенциал клетки и, таким образом, улучшается захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в каналикулы. В клетках увеличиваются синтез и содержание тиолов (глутатиона, таурина, сульфатов), которые обладают защитным действием от желчных кислот и других токсических компонентов, поступающих или образующихся в гепатоцитах [25,28,32,45,49,89,106,148].

Поиск путей коррекции нарушений ксенобиотико-метаболизирующей способности печени и процессов ПОЛ при холестазах является одной из задач современной гепатологии [25].

В настоящее время, для антиоксидантной защиты гепатоцитов, в клинике широко используется препарат на основе янтарной кислоты (ЯК) [92].

В медицинской литературе имеются многочисленные данные о гепатопротекторных и антиоксидантных свойствах солей янтарной кислоты (ЯК) - сукцинатов [89].

ЯК является универсальным промежуточным метаболитом, образующимся при взаимопревращении углеводов, белков и жиров в растительных и животных клетках. В физиологических условиях ЯК диссоциирована, поэтому название ее аниона - сукцинат, часто применяют как синоним термина «янтарная кислота». Она является продуктом пятой и субстратом шестой реакции в цикле Кребса [89,92].

Превращение янтарной кислоты в организме связано с продукцией энергии необходимой для обеспечения жизнедеятельности. При возрастании нагрузки на любую из систем организма, поддержания ее работы обеспечивается преимущественно за счет окисления ЯК. Мощность системы энергопродукции, использующей ЯК, в сотни раз превосходит все системы энергообразования организма. Именно это обеспечивает широкий диапазон неспецифического действия ЯК и ее солей. Кроме того, ЯК обладает и такими эффектами, как актопротекторный и противовирусный [72,89,92].

В литературе имеются данные о стимулирующем действии ЯК на синтез белка, гемоглобина, порфиринов, гликогена в печени [71,72,89,92].

Гепатотропное действие ЯК обусловлено повышением соотношения НАДН/НАД, стимуляцией синтеза мочевины и энергетического обмена в гепа-

тоцитах [71,72,92]. Активация сукцинатдегидрогеназы в митохондриях гепатоцитов под действием ЯК нормализует печеночный холестаза [72] и препятствует жировой дистрофии печени и образованию коллагенозной ткани. При поражении печени ксенобиотиками ЯК стимулирует ее метаболизирующую функцию с одновременным повышением устойчивости мембран гепатоцитов к радикальному окислению [72]. Одним из ведущих синдромов интоксикации различными ксенобиотиками является все та же гипоксия, поэтому изучение антигипоксантов в качестве средств патогенетической терапии экзогенной интоксикации актуально.

Как известно, печень является основным местом метаболизма ксенобиотиков, поэтому этот орган становится мишенью токсического действия ядов с первичным нарушением функции мембран с последующим развитием синдрома острой полиорганной недостаточности [135].

Препаратом, активирующим ферментативные процессы цикла Кребса, улучшающим тканевое дыхание и, повышающим детоксикационную функцию печени, нормализующим кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови, является реамберин.

По данным многих авторов реамберин проявил высокий клинический эффект в качестве дезинтоксикационного средства у больных с тяжелыми формами эндогенной интоксикации в том числе и с СМЖ. Реамберин улучшает функциональную активность печени, что подтверждено динамикой показателей внутриклеточных ферментов печени - щелочной фосфатазы, АсАТ и АлАТ [34,77,78,94,139,140,147,149,163].

Препарат способствует усилению репаративной регенерации гепатоцитов, что проявляется снижением уровня в крови маркерных ферментов поражения ткани печени, обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов, и восстанавливая энергетический потенциал клеток [77,94,140,163].

Применение реамберина у больных с СМЖ позволяет уменьшить интоксикацию и метаболические нарушения, улучшить результаты лечения [14,61,121].

Результаты проведенного экспериментального исследования обосновывают целесообразность применения реамберина при остром панкреатите. Учитывая механизмы действия препарата при его назначении, следует придерживаться принципа опережения, направленного на прерывание патологических процессов, приводящих к нарушению функции других органов, в частности печени. Это позволит избежать прогрессирования расстройств гомеостаза, особенно синдрома системного воспалительного ответа в тот период болезни, когда, на фоне компенсаторного напряжения, защитные силы организма еще способны мобилизовать «сохранившиеся» резервы [34].

Имеются положительные результаты с использованием реамберина в комплексном лечении больных с тяжелыми сочетанными и множественными дез-

интегрирующими повреждениями тазового кольца, когда происходило улучшение показателей активности АОС крови, ускорение процессов стабилизации общего состояния организма, а также сокращалась длительность послеоперационной подготовки к окончательной репозиции отломков тазового кольца при его нестабильном повреждении, что сокращает сроки предоперационного лечения, госпитализации и реабилитации пострадавших, что дает возможность улучшить анатомические и функциональные результаты лечения больных [16].

Изучено влияние реамберина на динамику функционального состояния митогено-индуцированных иммунокомпетентных клеток крови у пациентов с распространенным гнойным перитонитом. Результаты исследования указывают на способность реамберина оказывать положительное воздействие на регуляторные свойства иммунокомпетентных клеток по отношению миграционной активности нейтрофильных гранулоцитов. Применение реамберина в послеоперационном периоде у пациентов с распространенным гнойным перитонитом позволило в определенной степени коррегировать миграционные свойства нейтрофильных лейкоцитов под действием фитогемагглютинин-активированных моноклеарных клеток крови и обеспечило восстановление регуляторных свойств липополисахарид-индуцированных моноцитов, наиболее выраженное к 7-10-м суткам [78,87,94].

Хорошие результаты получены при использовании реамберина в ортопедической практике [16,87], в комплексной терапии больных с критическими состояниями различного генеза [61,78,94,149], в комплексной терапии больных с СМЖ и бактериальным холангитом [61], а также в комплексной терапии хронических гепатитов [147], в онкологии, в качестве дезинтоксикационного средства в клинике инфекционных болезней [71,72,149].

Таким образом, реамберин и ремаксол являются неплохими ингибиторами ПОЛ мембран, и хорошим стабилизатором структуры, и функции клеточных мембран, и тем самым позволяют создавать оптимальные условия для гомеостаза клеток и тканей при тяжелых эндотоксикозах и органных интоксикациях

ГЛАВА II. Материалы и методы

2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Исследование основано на анализе сведений о 188 пациентов с СМЖ, которым в клинике общей хирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ выполнены различные варианты декомпрессии БТ. СМЖ опухолевого генеза имела у 90 (47,8%) пациентов, доброкачественного генеза – 98(52,2%).

Все пациенты были разделены на две группы:

Пациенты СМЖ, которым применялись традиционные методы декомпрессии БТ и общеизвестная интенсивная терапия – контрольная группа (94 человек).

Пациенты с СМЖ, которым использованы дозированные методы декомпрессии БТ и антиоксидантная защита гепатоцитов - основная группа (94 человек).

Контрольная и основная группы были сформированы методом случайной выборки.

2.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

В контрольную группу вошли пациенты с СМЖ доброкачественного генеза 44 и опухолевого генеза – 50.

Критериями включения в исследования служили:

- Наличие у пациентов СМЖ с признаками печеночной недостаточности (общий билирубин более 200,0 мкмоль/л).
- Достоверный диагноз – обструкция БТ опухолевого, либо доброкачественного генеза.
- Отсутствие метастатического поражения печени при опухолевой обструкции БТ.
- Пациенты с изначально высокой готовностью следовать предписанию врача.
- Наличие показаний к «декомпрессии» БТ.

Критериями исключения из исследования служили:

- Невозможность и не желание дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований исследования.
- Индивидуальная непереносимость намеченных для гепатотропной терапии препаратов.
- Пациенты, у которых изначально имеются тяжелые сопутствующие заболевания со стороны сердечной и легочной систем.

Критериями выхода из исследования были определены следующие:

- Решение пациента прекратить свое участие в исследовании.
- Возникновение местных интра - и послеоперационных осложнений, связанных с техникой выполнения декомпрессии БТ.

- Неудачная попытка выполнения декомпрессии БТ с помощью миаоинвазивных технологий.
- Несоблюдение пациентом режима приема гепатотропных препаратов.

Распределение пациентов контрольной группы по полу и возрасту представлено в таблице 1

Распределение пациентов контрольной группы по полу и возрасту

Таблица 1

Характер обструкции БТ	Число больных	Пол		Возраст в годах			
		Муж.	Жен.	до 50	51-60	61-70	старше 70
Опухолевого генеза	50	32	18	6	8	18	18
Доброкачественного генеза	44	22	22	16	4	16	8
Всего:	94	54	40	22	12	34	26

Как видно из представленной таблицы среди пациентов контрольной группы женщин было 40(42,5%), мужчин – 54(57, 5%). Около 64% пациентов, пожилого и старческого возраста.

В подгруппу с желтухой доброкачественного характера (44чел.) вошли пациенты, в основном, с холедохолитиазом (таблица 2).

Распределение больных по характеру патологии внепеченочных ЖП

Таблица 2

Характер билиарной патологии	Число больных	
	Абс.	%
ЖКБ, хронический калькулезный холецистит, холедохолитиаз, МЖ	14	31,8
ЖКБ, обострение хронического калькулезного холецистита, холедохолитиаз, билиарный панкреатит, СМЖ	8	18,1
ЖКБ, обострение хронического калькулезного холецистита, перивезикальный абсцесс, холедохолитиаз, холангит, СМЖ	10	22,7
ЖКБ, обострение хронического калькулезного холецистита, стеноз БДС, СМЖ	6	13,9
ПХЭС, холедохолитиаз, СМЖ	4	9,0
Острый флегмонозный калькулезный холецистит, стеноз БДС, билиарный панкреатит, гнойный холангит, СМЖ	2	4,5
ИТОГО:	44	100

Среди пациентов с СМЖ опухолевого генеза преобладали больные с дистальной обструкцией БТ (таблица 3).

Распределение больных с желтухой опухолевого генеза в зависимости от уровня обструкции БТ

Таблица 3

Уровень обструкции БТ	Число больных	
	Абс.	%
Периапулярная опухоль, дистальная обструкция БТ, СМЖ.	28	56,0
Опухоль желчного пузыря, центральная обструкция БТ, СМЖ.	10	20,0
Опухоль желчных протоков гилусной локализации, проксимальная обструкция БТ, СМЖ.	6	12,0
Метастатические поражения перихоледохиальных лимф. узлов с прорастанием ЖП, СМЖ.	6	12,0
ИТОГО:	50	100

Сопутствующие заболевания, существенно повышающие операционно - анестезиологический риск, в контрольной группе больных, имелись у 76,8 % пациентов. Характер сопутствующей патологии представлен в таблице 4.

Характер сопутствующей патологии

Таблица 4

Нозологические формы	Количество больных	
	Абс.	%
Ишемическая болезнь	8	18,1
Артериальная гипертония	10	23,2
Сахарный диабет	4	9,0
Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта	6	13,6
Хронический обструктивный бронхит	4	9,0
Туберкулез легких, пневмосклероз	2	4,5
Аденома простаты	8	18,1
Варикозное расширение вен нижних конечностей	2	4,5
ИТОГО:	44	100

Функциональное состояние печени для больных с холестаазом имеет решающее значение в плане определения лечебно-диагностической программы. Конечно же оно зависит от длительности и выраженности желтухи. Нами для определения тяжести желтухи применена классификация В.А Максимова (2008). Распределение больных контрольной группы по степени тяжести желтухи представлено в таблице 5.

Распределение больных в зависимости от степени тяжести желтухи (Максимов В.А.,2008)

Таблица 5

Степени тяжести желтухи	Количество больных	
	Абс.	%
Легкой степени (билирубин до 85 мкмоль/л)	6	6,3
Средней степени (билирубин 86-169 мкмоль/л)	22	23,4
Тяжелой степени (билирубин выше 170 мкмоль/л)	66	70,3
ИТОГО:	94	100

Как видно из данной таблицы, среди больных контрольной группы 70,3 % пациентов были с желтухой тяжелой степени.

У 78 (83, 0 %) пациентов контрольной группы имелись клиничко - лабораторные признаки эндотоксикоза. Распределение больных в зависимости от тяжести эндотоксикоза представлено в таблице 6.

Распределение больных в зависимости от тяжести эндотоксикоза (Гостищев В.К. с соавт., 2005)

Таблица 6

Характер желтухи	Степени тяжести эндотоксикоза			
	легкая	средней тяжести	тяжелой степени	полиорганная недостаточность
Доброкачественного генеза	4	12	16	4
Опухолевого генеза	6	16	20	-
ИТОГО:	10	28	36	4

Из представленных данных видно, что в большинстве случаев имелся выраженный эндотоксикоз (87,1%), а в некоторых наблюдениях с тяжелой печеночной недостаточностью и энцефалопатией.

При СМЖ доброкачественного генеза, показания к двухэтапному лечению были определены в 18(40,9%) наблюдениях, а в 26(59,1%) случаях выполнены одноэтапные оперативные вмешательства. В случаях СМЖ опухолевого генеза (50), двухэтапная тактика применена в 38(76,0%), одноэтапная - 12(24,0%).

Распределение больных в зависимости от принятой лечебной тактики представлено в таблицах 7, 8, 9.

Распределение больных в зависимости от характера первого этапа операции (СМЖ средней тяжести и тяжелой степени)

Таблица 7

Характер первого этапа операции	Количество больных	
	Абс.	%
Холецистостомия из мини доступа с лапароскопическим ассистированием	24	57,0
Перкутанная чреспеченочная холангиостомия с полным нарушением отведения желчи	16	28,5
Перкутанная чреспеченочная холангиостомия с наружно-внутренним отведением желчи	6	10,7
ЭРХПГ, папиллосфинктеротомия	6	10,7
Холецистостомия под УЗ - наведением	4	7,1
ИТОГО:	56	100

Из представленной таблицы видно, что наиболее часто с целью декомпрессии хирурги применяют центральный доступ к билиарному тракту (57,0%). Частое его применение связано с тем, что он наиболее простой для наружного отведения желчи, при дистальной обструкции БТ.

Распределение больных в зависимости от характера выполненного одномоментного оперативного вмешательства для внутреннего отведения желчи

Таблица 8

Характер выполненного одномоментного оперативного вмешательства	Количество больных	
	Абс.	%
Холецистэктомия, холедохолитотомия, холедоходуоденоанастомоз из широкой лапаротомии	10	26,9
Холецистэктомия, холедохолитотомия, наружное дренирование БТ из широкой лапаротомии	8	21,0
Холедохолитотомия, холедоходуоденоанастомоз из широкой лапаротомии	2	5,2
Холедохолитотомия, наружное дренирование БТ из широкой лапаротомии	2	5,2
Холецистэктомия, холедохолитотомия, трансдуоденальная папиллосфинктеротомия из широкой лапаротомии	2	5,2
Холецистодуоденостомия из широкой лапаротомии	2	5,2
Холецистоеюноанастомоз с Брауновским соустьем из широкой лапаротомии	6	15,7
Стентирование ЖП с наружно-внутренним отведением желчи из широкой лапаротомии	6	15,7
ИТОГО:	38	100

Все одномоментные оперативные вмешательства проводились с целью внутреннего отведения желчи. Наиболее частым способом внутреннего отведения желчи, в наших наблюдениях был холедоходуоденоанастомоз (32,1 %).

Распределение больных в зависимости от выполненного оперативного вмешательства на втором этапе лечения обструкции БТ

Таблица 9

Характер выполненного оперативного вмешательства.	Количество больных	
	Абс.	%
Лапароскопическая холецистэктомия	6	13
Лапаротомия, холецистэктомия, холедохолитотомия, холедоходуоденоанастомоз	8	14,8
Панкреатодуоденальная резекция	16	38,8
Холецистэктомия, клиновидная резекция печени, резекция ЖП, бигепатикоеюностомия	6	13,0
Резекция ЖП, бигепатикоеюностомия	6	13,0
Холецистоеюностомия с Брауновским соустьем	4	7,4
Итого:	46	100

Из данных представленных в таблицах видно, что не во всех случаях после декомпрессии БТ возможно выполнение радикальной операции и отведение желчи в кишечник. В 10(18,0%) наблюдениях пациенты были выписаны с полным наружным отведением желчи. Из-за распространенности опухолевого процесса и связанного с этим тяжелого состояния им не представлялось возможным выполнение оперативного вмешательства, направленного на внутреннее отведение желчи.

2.3 Клиническая характеристика основной группы больных

В основную группу вошли пациенты с СМЖ доброкачественного генеза 54 и опухолевого генеза - 40.

Критериями включения в исследования служили:

- Наличие у пациентов СМЖ с признаками печеночной недостаточности (общий билирубин более 200,0 мкмоль/л).
- Достоверный диагноз - обструкция БТ опухолевого, либо доброкачественного генеза.
- Отсутствие метастатического поражения печени при опухолевой обструкции БТ.
- Пациенты с изначально высокой готовностью следовать предписанию врача.
- Наличие показаний к декомпрессии БТ.

Критериями исключения из исследования служили:

- Невозможность и нежелание дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований исследования.
- Индивидуальная непереносимость намеченных для гепатотропной терапии и антиоксидантной защиты гепатоцитов препаратов.
- Пациенты, у которых изначально имеются тяжелые сопутствующие заболевания со стороны сердечной и легочной систем.

Критериями выхода из исследования были определены следующие:

- Решение пациента прекратить свое участие в исследовании.
- Возникновение местных интра- и послеоперационных осложнений, связанные с техникой выполнения декомпрессии БТ.
- Неудачная попытка выполнения декомпрессии БТ с помощью миниинвазивных технологий.
- Несоблюдение пациентом режима приемов гепатотропных и антиоксидантных препаратов.

Распределение больных основной группы по полу и возрасту представлено в таблице 10.

Распределение больных основной группы по полу и возрасту

Таблица 10

Характер обструкции БТ	Число больных	Пол		Возраст в годах			
		Муж.	Жен.	до 50	51-60	61-70	старше 70
Опухолевого генеза	40	30	10	8	8	10	14
Доброкачественного генеза	54	20	34	12	10	14	18
Всего:	94	50	44	20	18	24	32

Из представленных в таблице данных видно, что в основной группе больных как и в контрольной, преобладал мужской пол (53,2 %), и пациенты пожилого и старческого возраста составили 59,6 %. В основную группу больных были включены 54 пациентов с доброкачественной обструкцией БТ. Распределение больных по нозологическим формам представлены в таблице 11.

Распределение больных основной группы по характеру патологии внепеченочных ЖП

Таблица 11

Характер билиарной патологии	Число больных	
	Абс.	%
ЖКБ, хр.кальк.холецистит, холедохолитиаз, СМЖ	14	26,0
ЖКБ, обост.хрон. кальк. холецистита, холедохолитиаз, билиарный панкреатит, СМЖ	12	22,2
ЖКБ, обостр.хрони.калькул. холецистита, перивезикальный абсцесс, холедохолитиаз, холангит, СМЖ	4	7,4
ПХЭС, ятрогенное повреждение внепеченочных желчных протоков со стриктурой.	8	15,0
ПХЭС, холедохолитиаз, СМЖ	6	10,9
ПХЭС, головчатый панкреатит, стриктура терминального отдела холедоха, СМЖ	2	3,7
ЖКБ, обострение хрон. кальк. холецистита, холедохолитиаз, стеноз БДС, СМЖ	8	15,0
ИТОГО:	54	100,0

Как видно из приведенной таблицы 11, в данной выборке преобладали пациенты с тяжелой сочетанной патологией ЖП и смежных органов. У 30,0 % больных проблемы пассажа желчи в кишечник не были решены при первой операции.

Среди пациентов с СМЖ опухолевого генеза так же как в контрольной группе, преобладали пациенты с дистальной обструкцией БТ (таблица 12).

Распределение больных с желтухой опухолевого генеза в зависимости от уровня обструкции БТ

Таблица 12

Уровень обструкции БТ	Число больных	
	Абс.	%
Периапулярная опухоль, дистальная обструкция БТ, СМЖ	26	65,0
Опухоль желчного пузыря, центральная обструкция БТ, СМЖ	6	15,0
Опухоль желчных протоков гилюсной локализации, проксимальная обструкция БТ, СМЖ	4	10,0
Метастатическое поражение перихоледохиальных лимф.узлов с прорастанием желчных протоков, СМЖ	4	10,0
ИТОГО:	40	100,0

Сопутствующие заболевания в основной группе больных имелись у 81,4 % пациентов (таблица 13).

Характер сопутствующей патологии

Таблица 13

Нозологические формы	Количество больных	
	Абс.	%
Ишемическая болезнь сердца	10	25,0
Артериальная гипертония	10	25,0
Сахарный диабет	2	5,0
Эрозивно-язвенное поражение верх. отделов ЖКТ	6	15,0
Хронический обструктивный бронхит	4	10,0
Аденома простаты	6	15,0
Атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей	2	5,0
ИТОГО:	40	100

Распределение больных основной группы в зависимости от степени тяжести желтухи представлено в таблице 14

Распределение больных в зависимости от степени тяжести желтухи (Максимов В.А., 2008)

Таблица 14

Степени тяжести желтухи	Количество больных	
	Абс.	%
Легкая степени (билирубин до 85 мкмоль/л)	6	6,3
Средней тяжести (билирубин 86-169 мкмоль/л)	21	22,3
Тяжелой степени (билирубин выше 170 мкмоль/л)	67	71,4
ИТОГО:	94	100,0

В основной группе больных эндотоксикоз тяжелой степени отмечен у 40(47,6%) пациентов, средней тяжести - у 32(38,3%), легкой степени - у 8(9,4%) и у 4(4,7%) пациентов имела полиорганная недостаточность.

Распределение больных в зависимости от степени тяжести эндотоксикоза представлено в таблице 15.

Распределение больных основной группы в зависимости от степени тяжести эндотоксикоза (Гостищев В.К. с соавт., 2005)

Таблица 15

Характер желтухи	Степени тяжести эндотоксикоза			
	Легкой степени	Средней степени	Тяжелой степени	Полиорганная недостаточность
Доброкачественного генеза	6	18	18	2
Опухолевого генеза	2	14	22	2
ИТОГО:	8	32	40	4

Двухэтапная тактика лечения СМЖ доброкачественного генеза в основной группе больных (54) предпринята в 22(44,8 %) наблюдениях, одноэтапная в 32(55,2 %), а пациентам с желтухой опухолевого генеза(40) – 32 (80,0 %) и 8(20,0 %) соответственно. Распределение больных в зависимости от принятой лечебной тактики представлено в таблицах 15, 16, 17.

Распределение больных в зависимости от характера первого этапа операции (СМЖ средней степени и тяжелой степени)

Таблица 16

Характер первого этапа	Количество больных	
	Абс.	%
Холецистостомия из мини доступа с лапараскопическим ассестированием	30	55,5
Перкутанная чреспеченочная холангиостомия с полным нарушением отведения желчи	14	26,0
Перкутанная чреспеченочная холангиостомия с наружно-внутренним отведением желчи	4	7,4
ЭРХПГ, папиллосфинктеротомия	4	7,4
Холецистостомия под УЗ-наведением	2	3,7
ИТОГО:	54	100,0

Из таблицы видно, что частым вариантом декомпрессии БТ и в основной группе больных была холецистостомия из мини доступа.

Распределение больных основной группы в зависимости от характера выполненного одномоментного оперативного вмешательства для внутреннего отведения желчи

Таблица 17

Характер выполненного одномоментного оперативного вмешательства для внутреннего отведения желчи.	Количество больных	
	Абс.	%
Холецистэктомия, холедохолитотомия, холедоходуоденоанастомоз из широкой лапаротомии	12	30,0
Холецистэктомия, холедохолитотомия, наружное дренирование БТ из широкой лапаротомии	12	30,0
Холедохолитотомия, холедоходуоденоанастомоз из широкой лапаротомии	4	10,0
Холецистодуоденостомия из широкой лапаротомии	2	5,0
Холецистоеюноанастомоз с Брауновским соустьем из широкой лапаротомии	6	15,0
Стентирование желчных протоков с наружно-внутренним отведением желчи из широкой лапаротомии	4	10,0
ИТОГО:	40	100,0

При СМЖ опухолевого генеза одномоментные оперативные вмешательства носили радикальный характер (70,0 %), а паллиативные операции были выполнены при распространенном опухолевом процессе и при отсутствии условий для радикального удаления патологического очага.

Распределение пациентов основной группы в зависимости от характера выполненного оперативного вмешательства на втором этапе лечения СМЖ представлено в таблице 18.

Распределение пациентов основной группы в зависимости от характера выполненного оперативного вмешательства

Таблица 18

Характер выполненного оперативного вмешательства	Количество больных	
	Абс.	%
Лапароскопическая холецистэктомия	2	4,1
Лапаротомия, холецистэктомия, холедохолитотомия, холедоходуоденоанастомоз	20	41,6
Лапаротомия, резекция желчных протоков, бигепатикоеюностомия с выключенной по Ру петель тощей кишки	4	8,2
Холецистэктомия, клиновидная резекция печени, резекция желчных протоков, бигепатикоеюностомия с выключенной по Ру петель тощей кишки	2	4,1
Панкреатодуоденальная резекция	14	29,7

Холецистоеюноаностомоз с Брауновским соустьем	4	8,2
Холецистоеюноаностомоз с Брауновским соустьем, гасторо-энтероаностомоз	2	4,1
ИТОГО:	48	100, 0

Из представленного в таблице данных видно, что двухэтапная тактика лечения СМЖ позволила выполнять радикальные операции в 87,5 % наблюдения. Паллиативные операции проведены лишь в 3(12,5 %) случаях. В 3 (11,1 %) случаях проведение радикальной либо паллиативной операции не представлялось возможным из-за тяжелого состояния пациентов и они были выписаны с полным нарушением отведения желчи на амбулаторное лечение по месту жительства.

2.4. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторные исследования включили изучение жалоб и анамнеза заболеваний, а также клинические данные, выявленные при опросе, осмотре, пальпации, перкуссии, аускультации. У всех больных производили общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови – определение уровня билирубина и его фракций, сахара, белков и его фракций, трансаминаз, щелочной фосфатазы, холестерина, калия, натрия и хлора (в плазме крови), коагулограмму. Для выявления сопутствующих заболеваний проводили ЭКГ и рентгенологические исследования органов грудной клетки. По показаниям проводили спирометрию, фиброгастроскопию, бронхоскопию, рентгенологические исследования желудочно-кишечного тракта, колоноскопию, ирригографию, ирригоскопию, обзорную и экскреторную урографию, компьютерную томографию, УЗИ, МСКТ и МРТ.

Для определения анатомической ситуации гепатопанкреатодуаденальной зоны, наличия условий для декомпрессии БТ, а также определения варианта доступа проводили УЗИ на эхотомоскопах фирм «АЛОКА», «Toshiba», «Lodgik», в разных положениях тела больного. При этом предусматривались следующие позиции:

- Определение состояния БТ:
 - размеры желчного пузыря, формы прикрепления его к висцеральной поверхности печени, диаметр ЖП, состояние их стенок.
- Определение состояния портальной и кавальной сосудистых систем, степени редукции их, диаметр сегментарных и долевых сосудов.
- Определение состояния ПЖ.
- Определение уровня обтурации ЖП.
- Выявление анатомических условий для выполнения декомпрессии БТ малоинвазивным способом.

Для этой же цели использована МРТ-холангиопанкреатография, которая проводилась на аппарате «GENERAL ELECTRIC 1.5 Tc»

Лапароскопия выполнялась по традиционной методике с использованием

видеоэндоскопических установок фирм «Карл Шторц», «Визион» и «Эндомедиум». Фиброгастроскопию и ЭРХПГ производили при помощи фиброэндоскопов японской фирмы «OLIMPUS» типов JF-B-2, JF-B-3, для рентгентелевизионного контроля использовалась видеоустановка с С-образным штативом.

Декомпрессия БТ выполнялась с применением трех доступов: дистальный, центральный, проксимальный.

Методика декомпрессии БТ проксимальным доступом

Для декомпрессии БТ проксимальным доступом использовали: одноразовый комплект инструментов для чрескожного дренирования БТ; наборы для чрескожного дренирования по Селдингеру с дренажами типа «свиной хвост» рис.1; рентгентелевизионные установки с С-образным штативом (рис.2); ультразвуковые аппараты, пункционные насадки для датчиков к ультразвуковым сканерам (рис.3); видеолапароскопическая установка (рис.4);

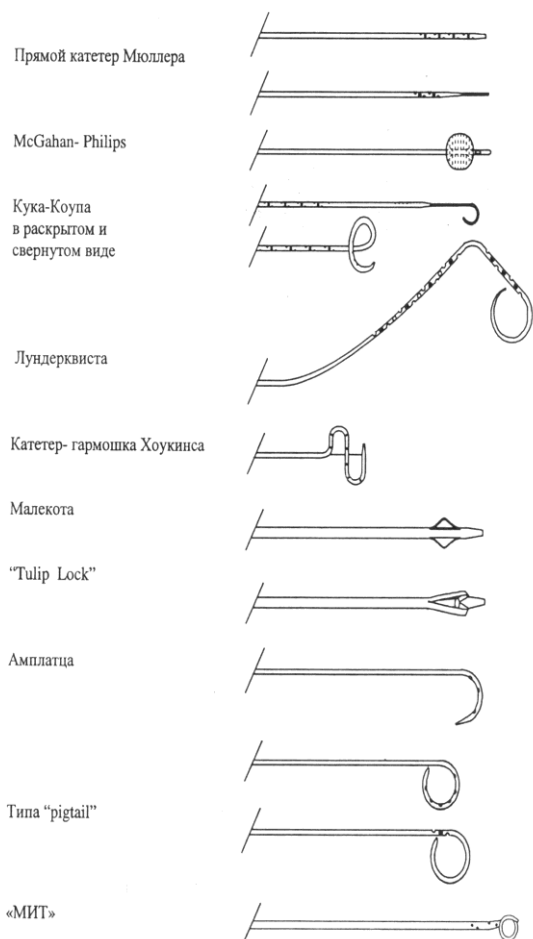
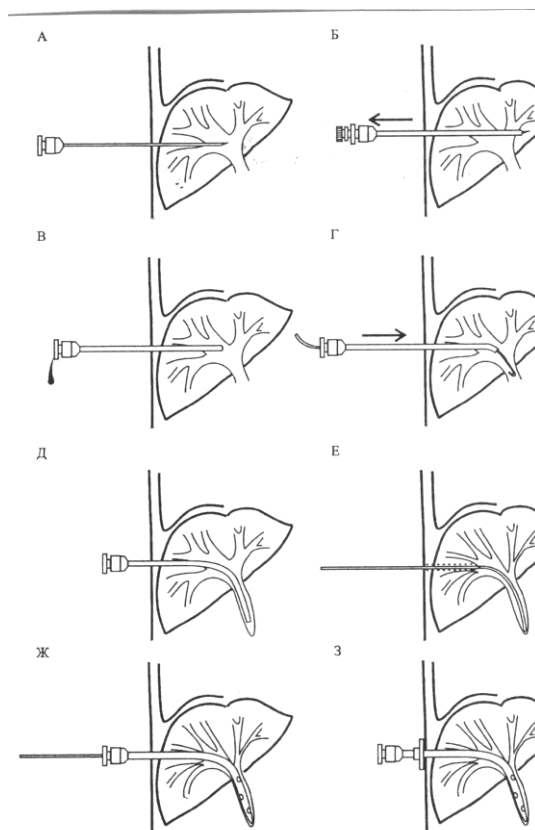
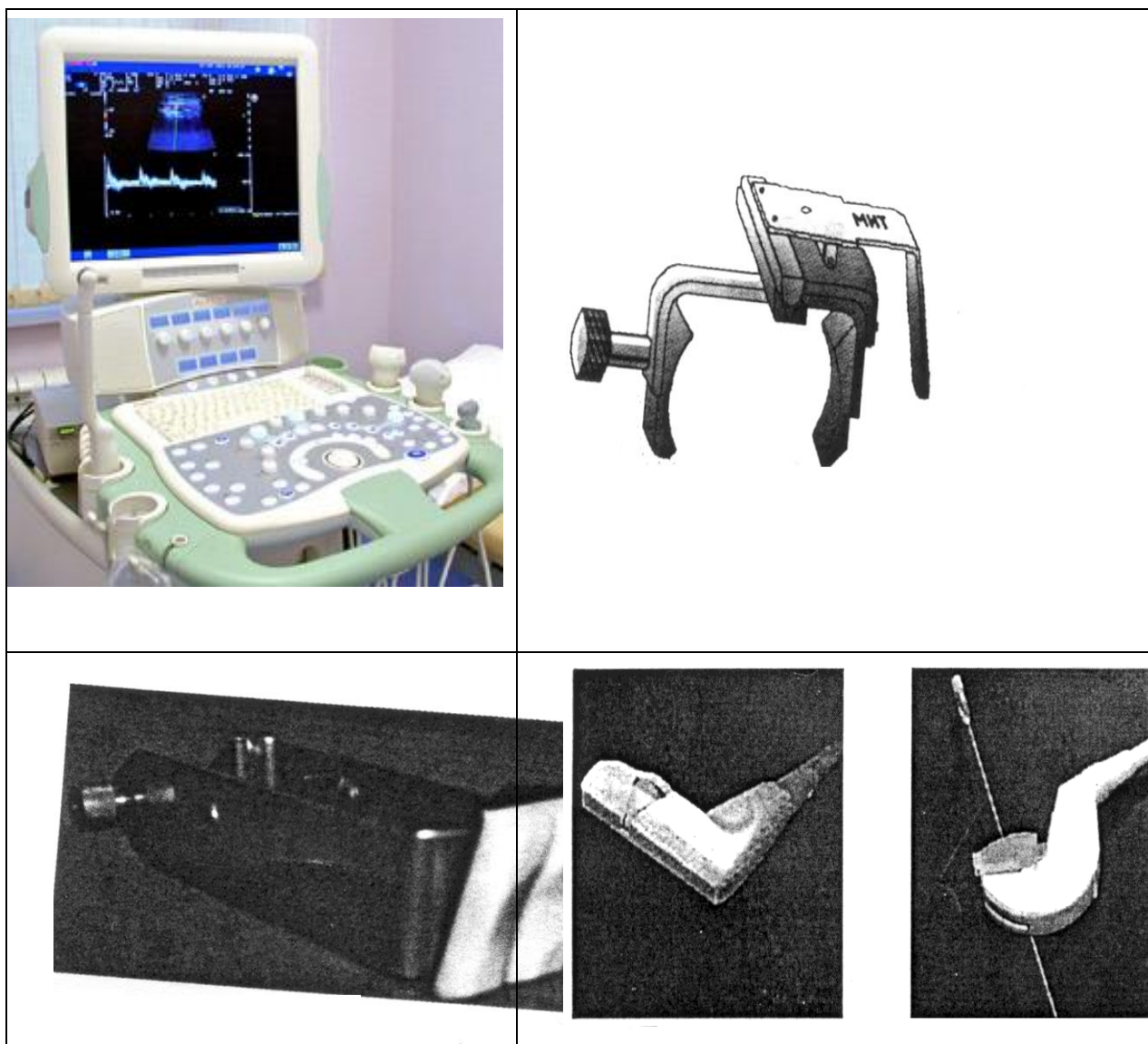


Рис. 1

Рентгенотелевизионные
установки с С-образным штативом
(рис.2)



Ультразвуковые аппараты, пункционные датчики, а также пункционные насадки для датчиков к ультразвуковым сканерам (рис.3).



Видеолапароскопическая установка (рис.4)



Методы декомпрессии билиарного тракта дистальным доступом

Для декомпрессии БТ дистальным доступом использовали:

фиброгастродуоденоскоп с видеокомплексом (рис.5-А, Б); папиллотом, диатермические петли, назобилиарные катетеры, дренажи для протезирования ЖП (рис.6); корзина Dormia (рис.7);

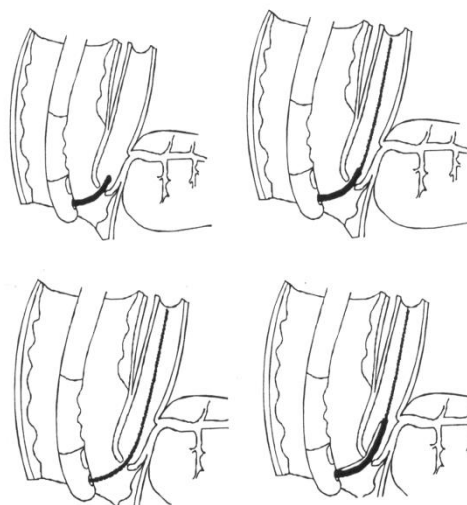


Рис. 5-А

Рис.5 А - схема проведения дистальной декомпрессии БТ;

Б - видеофиброгастродуоденоскопическая установка



Рис.6 Папиллотом, диатермические петли, катетеры для назобилиарного дренирования, дренажи для эндоскопического протезирования желчных протоков

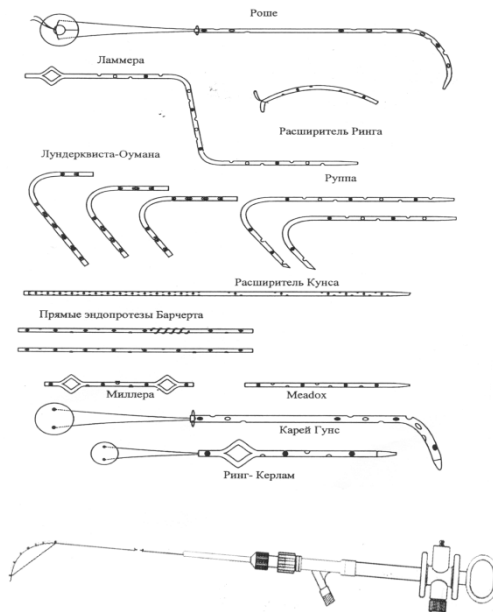


Рис.7 Корзина Дормиа

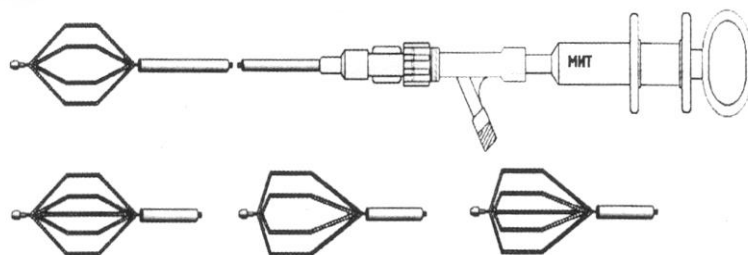


Рис.8 МРТ «GENERAL ELECTRIC 1.5 Тс»



Методики декомпрессии билиарного тракта центральным доступом

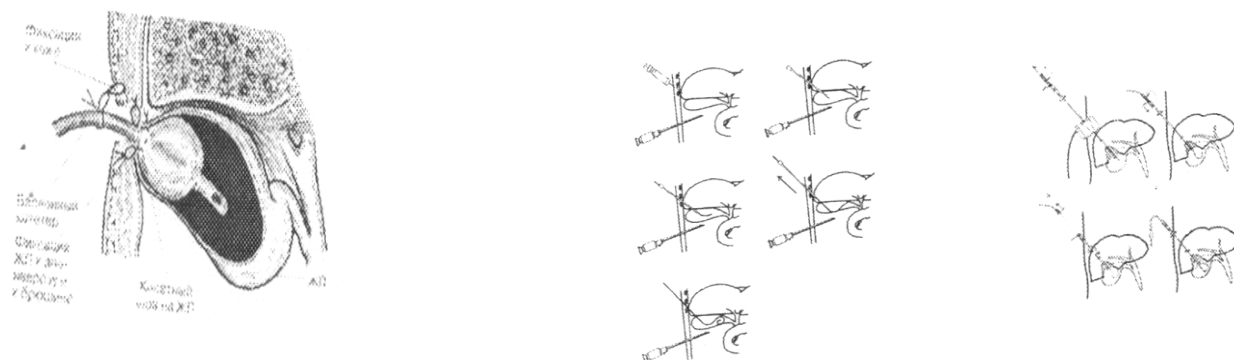


Рис.9 С использованием катетера с надувной манжеткой (через дно пузыря).

Рис.10 Чреспеченочная холецистостомия по Селидингеру.

Для декомпрессии БТ центральным доступом использовали:

- Ультразвуковые аппараты, пункционные датчики, пункционные насадки для датчиков к ультразвуковым сканерам (рис.3).
- Видеолапароскопическая установка (рис.4).
- Устройство Ившина для дренирования полостных образований.

Для декомпрессии БТ центральным доступом нами также разработана методика холецистостомии из мини доступа с лапароскопическим ассистированием (патент РФ №012680 от 19.04.2004г.)

По предлагаемому способу наружное отведение желчи осуществлялось путем контактной холецистостомии под видеолапароскопическим контролем без выведения желчного пузыря до уровня кожи через раневой канал передней брюшной стенки.

Для осуществления способа под видеолапароскопическим контролем производят прокол передней брюшной стенки в точке проекции дна желчного пузыря троакаром диаметром 5мм, по троакар в брюшную полость проводят иглодержатель от лапароскопического хирургического набора с атравматической ниткой «POLISORB-UL-203», игла CV-23, 17 мм, 1/2 круга (рис.11). Под видеолапароскопическим контролем на дно желчного пузыря накладывают кисетный шов таким образом, что после последнего стежка конец нитки проводят через петлю, созданную на противоположном конце нитки (рис.12,13,14). По центру кисетного шва проводят пункцию желчного пузыря специальным устройством (рис.15,16,17). Последнее состоит из иглы диаметром 3 мм и длиной 20 см, и надетой на нее тонкостенной металлической трубки.

После получения содержимого пузыря игла удаляется и в просвете пузыря остается рабочий конец гильзы. По ней в полость проводят дренирующий катетер (рис.18). Трубка удаляется и натягивается кисетный шов (рис. 19,20,21). Конец нитки держат в натянутом виде (рис.22) и фиксируют к коже (рис.23). К коже так же фиксируется дренажная трубка (рис.24)



Рис.11

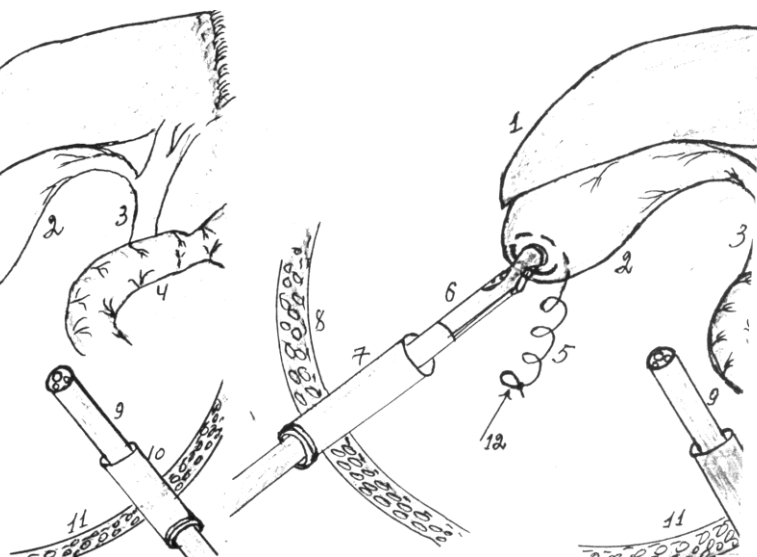


Рис.12

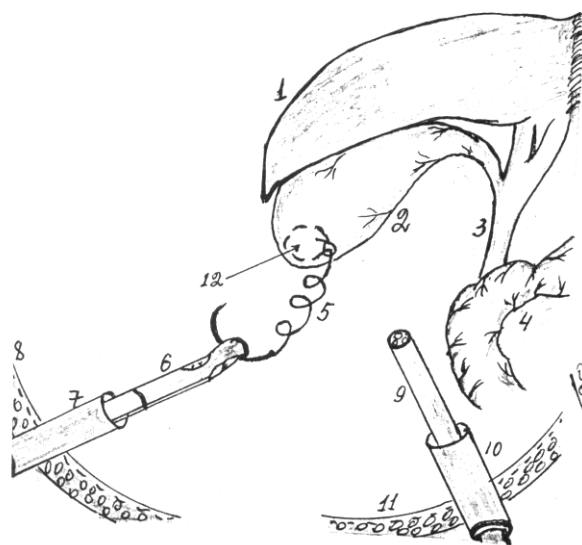


Рис.13

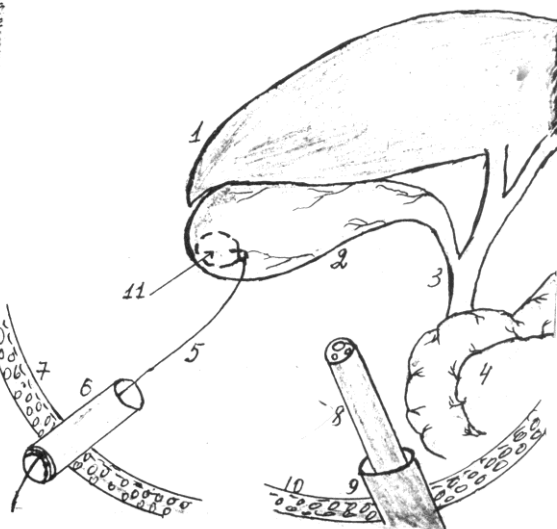


Рис.14

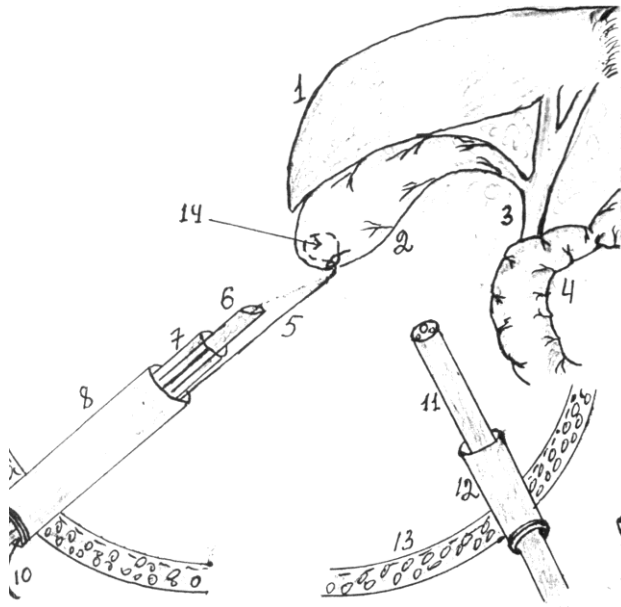


Рис.15

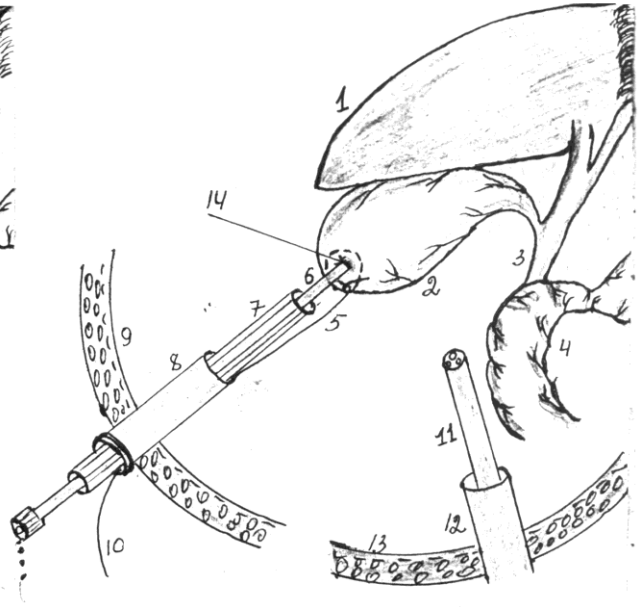


Рис.16

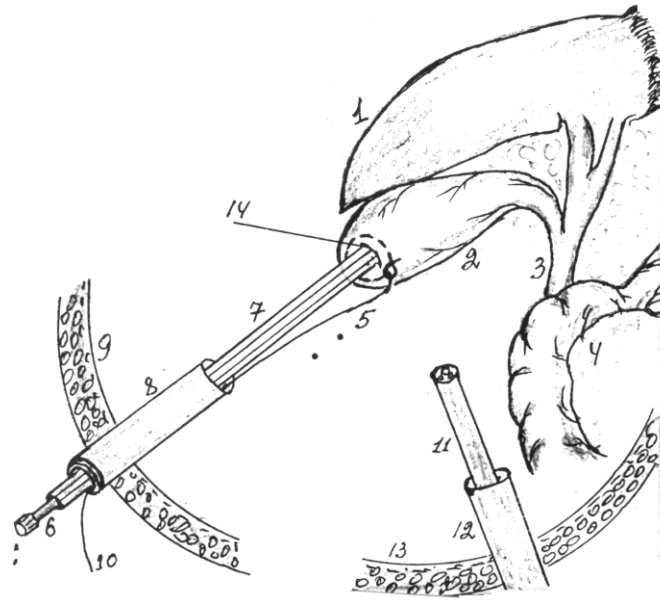


Рис.17

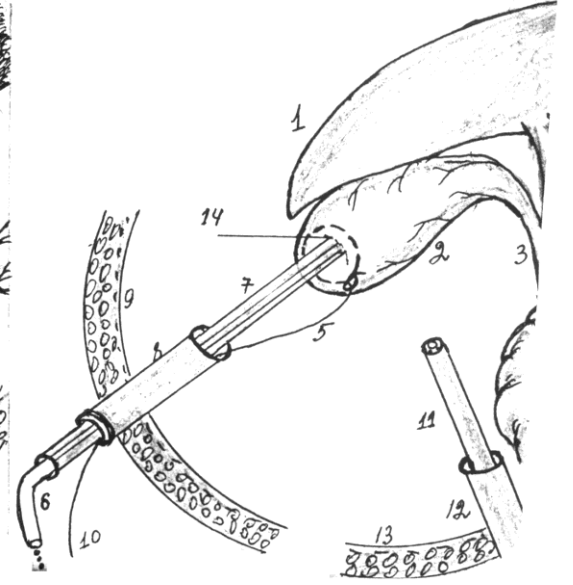


Рис.18

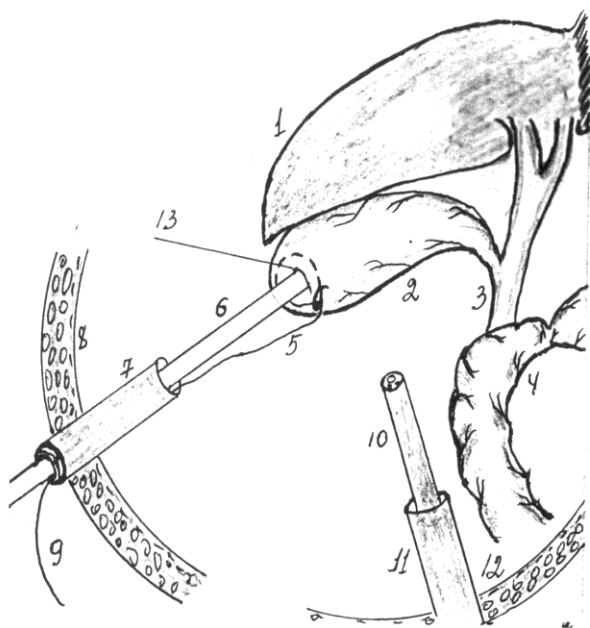


Рис.19

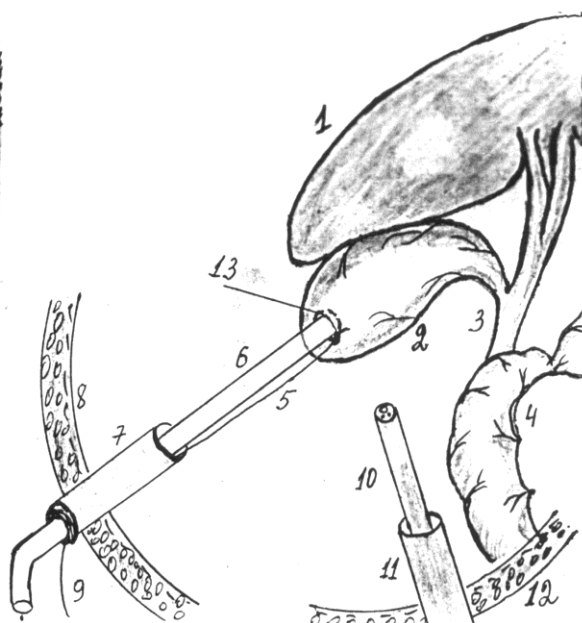


Рис.20

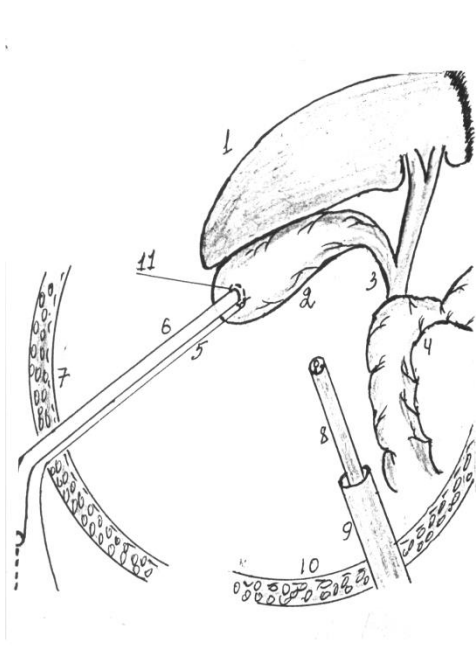


Рис.21

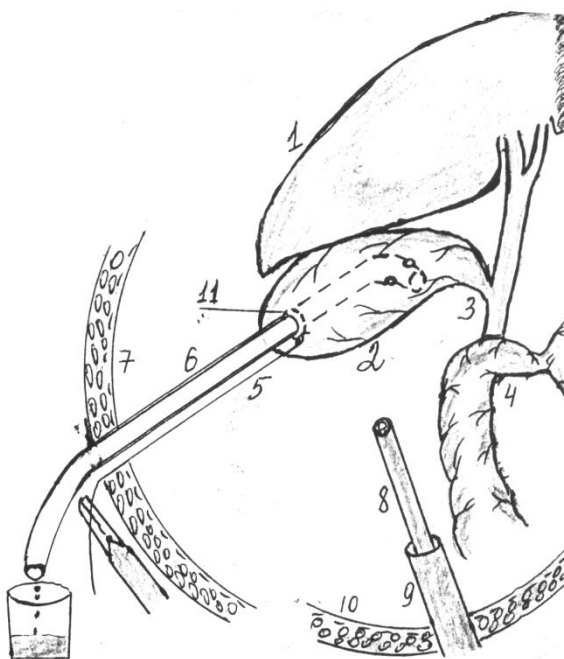


Рис.22

1-печень
2-желчный пузырь
3-холедох
4-двенадцатиперстная кишка
5-нить полисорб
6-дренажная трубка

7-передняя брюшная стенка
8-лапароскоп
9-гильза от троакара
10-передняя брюшная стенка
11-пункционная отверстие в области
дна желч.пузыря

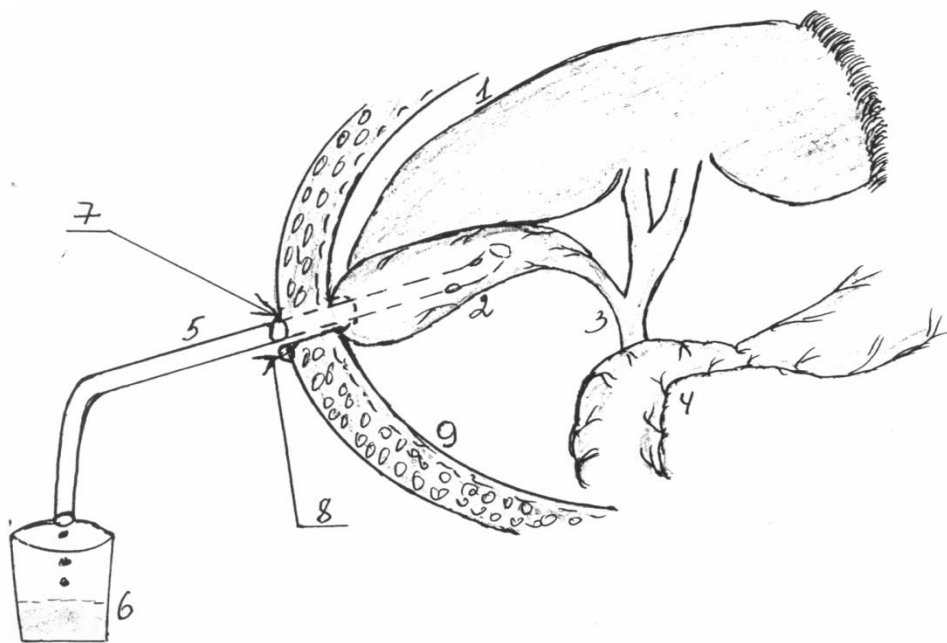


Рис.23

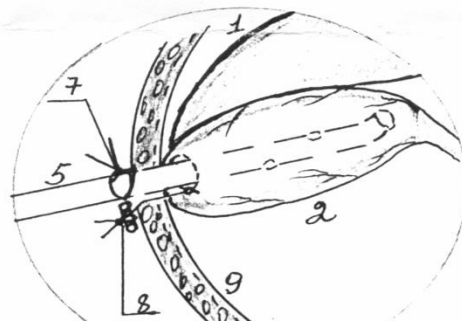


Рис.24

- 1-печень**
- 2-желчный пузырь**
- 3-холедох**
- 4-двенадцатиперстная кишка**
- 5-дренажная трубка**
- 6-флакон с желчью**
- 7-узловой шов для фиксации дренажа**
- 8-конец нити кисетный шов фиксирован к коже**
- 9-передняя брюшная стенка**

2.5 МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ.

2.5.1. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЛКА ПО ЛОУРИ

Метод основан на образовании окрашенных продуктов ароматических аминокислот (триптофан и тирозин) с реактивом Фолина в сочетании с биуретовой реакцией на пептидные связи (Lowry et al., 1951).

Исследуемый раствор смешивали с 2мл рабочего раствора, перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 1мин. Затем добавляли 0,2мл реактива Фолина–Чикальтеу. Содержимое пробирки тщательно перемешивали и через 30минут колориметрировали при длине волны 750нм в кюветах с толщиной слоя жидкости 5мм. Предварительно строили калибровочный график по стандартному раствору белка. По калибровочному графику определяли содержание белка в опытной пробе.

Определение окислительной модификации белков плазмы крови

Определение окислительной модификации белков плазмы крови проводили по Е.Е. Дубининой с соавт.(2000).

Об интенсивности окислительной модификации плазмы (ОМБ) крови судили по накоплению в них карбонильных групп, реагирующих с 2,4 - динитрофенилгидразином. Карбонильные группы считают важнейшим маркером ОМБ (Dubinina et al., 2002). Исследовали исходный уровень окисления белков, а также интенсивность этого процесса в инкубируемых пробах в отсутствие прооксидантов (спонтанный процесс) и в присутствии $Fe^{2+}-H_2O_2$.

Определение исходного уровня окисления белков. В опытную пробирку вносили 0,05 мл не разведенной плазмы, 0,95 мл 0,066 М фосфатного буфера (рН 7,4), 1,0 мл 10мМ 2,4-динитрофенилгидразина (ДНФГ) и 1,0 мл 20%-го раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Контрольная проба содержала все указанные компоненты, но вместо ДНФГ вносили такое же количество 2н НСl.

Определение уровня Fe-зависимого окисления белков. В опытную и контрольную пробирки вносили 0,75мл 0,066М фосфатного буфера (рН 7,4), 0,05мл плазмы, разбавленной физиологическим раствором в 7раз, 0,1мл смеси 1мМ ЭДТА и 1мМ Fe_2SO_4 (1:1, готовят *ex tempore*) 0,1мл 0,1мМ H_2O_2 . Пробы инкубировали 15мин при 37⁰С. Затем в опытную пробирку добавляли 1,0мл 10мМ ДНФГ и 1,0мл 20% ТХУ. В контрольную пробу вместо ДНФГ вносили такой же объем 2н НСl.

Все пробы после добавления ТХУ оставляли на 1ч при комнатной температуре, перемешивая каждые 15мин. По истечении времени пробы центрифугировали при 3000об/мин в течение 20мин. Надосадочную жидкость сливали, а осадок промывали 2раза 4,0мл смеси этилацетат-этиловый спирт (1:1). Промытые осадки белков помещали на ночь в холодильник без крышек. Высушенные осадки растворяли в 8М растворе мочевины. Для чего к осадкам добавляли 3,0мл 8М раствора мочевины и по 1капле 2н НСl. Пробы перемешивали и оставляли на 30мин. Оптическую плотность образовавшихся 2,4 - динитрофенилгидразонов регистрировали на спектрофотометре (СФ-46) при длине волны 370нм.

Содержание карбонильных групп в нмолях 2,4-динитрофенилгидразонов на мг белка рассчитывали, используя коэффициент молярной экстинкции, равный $22000 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ (Levine et al., 1994; Ciolino, Levine, 1997) для динитрофенилгидразон-производных, по формуле:

$$A = (E_{\text{оп}} - E_{\text{к}}) \cdot V / 22000 \cdot C,$$

где $E_{\text{оп}}$ и $E_{\text{к}}$ - экстинкция опытной и контрольной проб, соответственно; V – конечный объем пробы; C – концентрация белка в пробе, мг. Белок определяли по Лоури (Lowry et al., 1951).

2.5.2. Определение содержания малонового диальдегида в плазме крови

Принцип метода. Исследование интенсивности ПОЛ проводили, определяя один из промежуточных продуктов перекисного окисления – малонового диальдегида (МДА) с помощью тиобарбитуровой кислоты (ТБК) (Андреева и др., 1988). МДА и ТБК при высокой температуре и кислом значении pH образуют окрашенный триметиновый комплекс, содержащий одну молекулу МДА и две молекулы ТБК. Максимум поглощения комплекса приходится на 532 нм.

Оборудование. Водяная баня, центрифуга на 6000об/мин, колориметр КФК-3 или спектрофотометр.

Реактивы и их приготовление.

1. 1%-ный раствор ортофосфорной кислоты (плотность раствора должна соответствовать 1,004 г/мл). 3,4 мл концентрированной кислоты (86,8% с плотностью 1,705 г/мл) разбавляли дистиллированной водой до 500 мл.
2. 0,6%-ный водный раствор тиобарбитуровой кислоты. Растворяли при небольшом нагревании.
3. 0,28%-ный раствор сульфата железа (II). 28 мг сульфата железа растворяли в 10 мл дистиллированной воды.

Ход определения. К 0,2 мл сыворотки (плазмы) крови приливали 3 мл 1%-ного раствора фосфорной кислоты, 1 мл 0,6%-ной ТБК и 0,1 мл раствора сернистого железа (железо необходимо для полного разрушения липоперекисей), что соответствует 1мкмоль в пробе. Пробирки ставили в кипящую водную баню на 1 ч. Затем их охлаждали в холодной воде, затем центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин (на центрифуге типа ОПН-3).

Для проведения расчётов использовали формулу:

$$C \text{ (мкмоль/л)} = \frac{A_{\text{оп}} \cdot 10^6 \cdot 4}{1,56 \cdot 10^5 \cdot 0,2},$$

где 4 мл – объем водной фазы; 0,2 мл – объем сыворотки; 10^6 – коэффициент перевода «моль/л» в «мкмоль/л»; $1,56 \cdot 10^5$ – коэффициент молярной экстинкции.

2.5.3. Определение содержания глутатиона в эритроцитах

Содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах определяли методом Элмана (Арутюнян и др., 2000).

Реактивы и их приготовление.

1. 20% раствор сульфосалициловой кислоты.
2. Трис – HCl буфер, 0,1 М, рН 8,0, содержащий 0,01% этилендиаминтетраацетат (ЭДТА).
3. Абсолютный метанол.
4. Дитио-бис-2нитробензойная кислота (ДТНБ), 0,4% метаноловый раствор.

Ход определения. К 0,6 мл гемолизата эритроцитов (1 объем отмытой эритроцитарной взвеси и 10 объемов дистиллированной воды) добавляли 0,2 мл 20% раствора сульфосалициловой кислоты. Пробы перемешивали и центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин и температуре 2°C. 0,2 мл супернатанта переносили в пробирки, содержащие 2,55 мл трис-буфера с ЭДТА. К полученной смеси добавляли 25 мкл раствора ДТНБ. Измеряли оптическую плотность пробы против дистиллированной воды при 412 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Расчет производили с помощью калибровочной кривой, для построения которой использовали растворы восстановленного глутатиона с концентрациями от 0,02 до 2,0 мм.

2.6. СХЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА "УСКОРЕННОЙ" ДЕКОМПРЕССИИ БТ

Пациентам основной группы в состав послеоперационной инфузионной терапии были включены следующие препараты: гептрал 400 мг 1 раз в сутки на 5% глюкозе внутривенно капельно; ремаксол 200 мл внутривенно капельно 2 раза в сутки; реамберин 200 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки. Общий объем инфузий в группе не превышал 2000 мл/сут.

Пациентам контрольной группы в состав послеоперационной инфузионной терапии входили: гептрал 400 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно на 5% растворе глюкозы; эссенциале 5 мл внутривенно капельно на 5% растворе глюкозы 1 раз в сутки; гемодез 200 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки. Общий объем инфузий в группе также не превышал 2000 мл/сут.

2.7. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА МАТЕРИАЛА

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью статистических пакетов программ Statistical-6.0. При нормальном распределении признака результаты представлялись в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (сигма). При сравнении средних значений в двух несвязанных группах с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента. Для статистического анализа данных, распределение которых не соответствовало нормальному закону, применялся критерий Манна - Уитни. За уровень статистической значимости принималась величина $P < 0,05$.

Глава III. Результаты клинико-лабораторных исследований в зависимости от тяжести течения желтухи и характера лечения

3.1 РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕКОМПРЕССИИ БТ

3.1.1 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЕКОМПРЕССИИ БТ ЦЕНТРАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ (ХОЛИЦИСТОСТОМИЯ)

Декомпрессия БТ центральным доступом выполнена 60(31,9%) пациентам с СМЖ, из них в 28(46,61%) наблюдениях в контрольной группе и 32 (53,4%) – в основной. В 54(90,0%) случаях использовано лапароскопическое ассистирование для уточнения диагноза и определения распространенности патологического процесса (в случаях опухолевой окклюзии БТ). У 18 (30,0%) больных вмешательство выполнено по неотложным показаниям в течении первых суток от момента поступления. Показаниями явились высокие цифры билирубина (более 300мкмоль/л), признаки холангита и печеночной недостаточности. В 42 (70,0%)-декомпрессия выполнена в течение 2-3 суток от момента госпитализации и после коррекции показателей свертывающей системы крови, водно-электролитных расстройств и сопутствующей патологии. После выполнения декомпрессии БТ больным контрольной группы проводилась консервативная инфузионно-дезинтоксикационная, спазмолитическая, антибактериальная терапия, коррекция показателей свертывающей системы крови, коррекция сопутствующей патологии совместно со смежными специалистами. В основной группе дополнительно проводилась антиоксидантная защита гепатоцитов с использованием разработанной нами лечебной схемы.

Клинически уже на 2-3 сутки после декомпрессии БТ больные отмечали уменьшение болевого синдрома, отсутствие кожного зуда, снижение адинамии, заторможенности. Прогрессивно снижалась температура тела в сравниваемых группах и статистически значимых различий в показателях температуры тела в сравниваемых группах не получено. Нормализация температуры тела в среднем происходила в контрольной группе на 3-4 сутки ($2,9 \pm 0,53$), а в основной – на 2-3 сутки ($2,2 \pm 0,32$) от момента декомпрессии ($P=0,00$).

При изучении динамики и сроков нормализации общего количества лейкоцитов периферической крови в контрольной и основной группах до и после декомпрессии БТ (после холецистостомии) статистически значимых различий между показателями не выявлено (табл. 19).

Показатели общего количества лейкоцитов в наблюдениях с холицистостомией из мини доступа, $\times 10^9/\text{л}$, ($M \pm \sigma$)

Таблица 19

Сроки наблюдения (сутки)	Контрольная группа(n=28)	Основная группа(n=32)	p,df=58
До декомпрессии БТ	11,6±0,82	11,8±0,76	p=0,331
После декомпрессии БТ	2	11,3±0,91	p=0,6598
	4	10,4±0,52	p=0,131
	6	10,2±0,29	p<0,0001
	8	9,1±0,65	p=0,0027
	10	8,3±1,04	p=0,0055
	20	6,2±0,23	5,7±0,72

Используя показатели общего количества лейкоцитов периферической крови высчитывался лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ). У пациентов контрольной группы с декомпрессией БТ центральным доступом происходило снижение интоксикации на 7-8 сутки ($7,5 \pm 0,66$), а в основной – на 6-7 сутки ($6,3 \pm 0,22$). Результаты представлены в таблице 20.

Показатели ЛИИ в группе с декомпрессией БТ центральным доступом, ед. ($M \pm \sigma$)

Таблица 20

Сроки наблюдения (сутки)	Контрольная группа(n=28)	Основная группа(n=32)	p,df=58
До декомпрессии БТ	2,8±0,10	2,9±0,31	p=0,1079
После декомпрессии БТ	2	3,5±1,06	p=0,4821
	4	3,2±1,18	p=0,066
	6	2,8±1,20	p=0,0003
	8	2,2±0,73	p<0,0001
	10	1,9±0,33	p<0,0001
	20	1,2±0,57	0,5±0,87

Важнейшим обстоятельством в нашем исследовании явилось наблюдение за маркерами холестаза и их динамика после декомпрессии БТ. До декомпрессии содержание общего билирубина в сыворотке крови у больных с холицистостомией в контрольной группе составило $212,6 \pm 29,6$ мкмоль/л, а в основной – $214,4 \pm 30,2$ мкмоль/л ($P=0,82$).

Нормализация содержания общего билирубина сыворотки крови в контрольной группе больных наступала в среднем на $26,6 \pm 3,2$ сутки, а в основной – на $15,8 \pm 2,7$ сутки ($P=0,00$). Статистически значимое различие в снижении уровня общего билирубина в наших исследованиях были связаны с тем, что в контрольной группе у 16(57,1%) пациентов на 4-5 сутки стали нарастать явления печеночной недостаточности: стало повышаться содержание билирубина в сыворотке крови, суточный дебит желчи снижался, нарастали показатели трансаминаз. Больные жаловались на слабость, усиление кожного зуда, анорексию, адинамию и появлялись признаки энцефалопатии. Динамика показателей общего билирубина в сравниваемых группах представлена в таблице 21.

Показатели общего билирубина сыворотки крови больных с декомпрессией БТ центральным доступом, мкмоль/л ($M \pm \sigma$)

Сроки наблюдения (сутки)		Контрольная группа(n=28)	Основная группа(n=32)	p,df = 58
До декомпрессии БТ		212,6±29,6	214,4±30,2	p=0,817
После декомпрессии БТ	2	156,7±17,7	150,1±19,3	p=0,175
	4	149,3±16,9	142,4±15,8	p=0,1077
	6	163,4±20,3	133,6±17,2	p<0,0001
	8	157,6±19,4	97,3±18,7	p<0,0001
	10	20,6±22,4	43,3±11,3	p<0,0001
	20	32,0±8,5	22,2±7,6	p<0,0001
	30	21,3±4,7	16,3±2,4	P<0,0001

Активность ферментов холестаза у пациентов, которым была выполнена декомпрессия БТ центральным доступом представлена в таблицах 22,23,24.

Показатели активности щелочной фосфатазы сыворотки крови больных с декомпрессией БТ центральным доступом, U/L ($M \pm \sigma$)

Таблица 22

Сроки наблюдения (сутки)		Контрольная группа(n=28)	Основная группа(n=32)	p,df=58
До декомпрессии БТ		864,5±19,12	871,4±18,61	p=0,1625
После декомпрессии БТ	2	642,6±8,9	636,2±11,12	p=0,0179
	4	567,7±11,3	521,6±9,23	p<0,0001
	6	712,9±13,2	382,2±7,1	p<0,0001
	8	763,4±10,9	334,3±9,3	p<0,0001
	10	648,3±12,2	217,6±11,6	p<0,0001
	20	347,2±14,1	119,7±10,3	p<0,0001
	30	281,4±9,9	108,6±8,9	p<0,0001

Как видно из представленной таблицы снижение активности фермента в первые сутки после декомпрессии БТ происходит как в контрольной так и в основной группах больных. Начиная с 4-5 суток в контрольной группе больных активность фермента стала повышаться и держалась на высоких цифрах длительное время. Связано это было с развитием у 57,1% больных печеночной недостаточности.

Показатели активности АсАТ сыворотки крови больных с декомпрессией БТ центральным доступом, U/L (M±σ)

Таблица 23

Сроки наблюдения (сутки)	Контрольная группа(n=28)	Основная группа(n=32)	p,df=58	
До декомпрессии БТ	378,2±6,4	386,3±4,3	p<0,0001	
После декомпрессии БТ	2	291,6±2,3	283,4±3,2	p<0,0001
	4	273,2±2,13	253,3±4,1	p<0,0001
	6	279,3±3,2	191,1±2,13	p<0,0001
	8	296,2±2,9	133,4±2,16	p<0,0001
	10	282,4±3,1	87,3±1,97	p<0,0001
	20	232,5±4.16	34,2±1,72	p<0,0001
	30	62,2±1,87	27,9±1,13	p<0,0001

Показатели активности АлАТ сыворотки крови больных с декомпрессией БТ центральным доступом, U/L (M±σ)

Таблица 24

Сроки наблюдения (сутки)	Контрольная группа(n=28)	Основная группа(n=32)	p,df=58	
До декомпрессии БТ	398,4±2,16	394,6±2,18	p<0,0001	
После декомпрессии БТ	2	293,3±2,12	253,7±1,98	p<0,0001
	4	281,3±2,12	246,6±2,11	p<0,0001
	6	297,4±3,13	203,2±2,3	p<0,0001
	8	316,3±2,11	173,3±1,67	p<0,0001
	10	293,3±1,96	113,2±2,01	p<0,0001
	20	157,3±1,96	52,3±1,5	p<0,0001
	30	62,3±1,32	23,4±1,41	p<0,0001

Из представленных таблиц также видно, что активность АсАТ и АлАТ сыворотки крови в контрольной группе начиная с 5-6 суток нарастала так же, как и активность щелочной фосфатазы и было связано с развитием у 16 пациентов контрольной группы синдрома «ускоренной» декомпрессии БТ.

Из показателей отвечающих за печеночную недостаточность и эндотоксикоз мы так же проследили динамику мочевины и креатинина сыворотки крови больных с СМЖ до- и после декомпрессии центральным доступом (таблица 25).

Показатели мочевины и креатина сыворотки крови больных с декомпрессией БТ центральным доступом ммоль/л, (M±σ)

Таблица 25

Сроки наблюдения (сутки)	Мочевина (ммоль/л)			Креатинин (ммоль/л)			
	Контр-я группа (n=28)	Основ-я группа (n=32)	p,df=58	Контр-я группа (n=28)	Основ-я группа (n=32)	p,df= 58	
До декомпрессии БТ	8,7±1,7	8,9±0,9	p=0,5644	138,2±4,6	142,4±5,2	p=0,0017	
После декомпрессии БТ	2	7,7±0,6	7,4±0,8	p=0,1098	132,6±3,3	137,4±4,1	p<0,0001
	4	7,6±0,9	7,3±0,4	p=0,0936	131,2±3,4	128,3±3,6	p<0,0001
	6	8,9±1,1	7,1±0,6	p<0,0001	139,6±4,1	119,7±4,2	p<0,0001
	8	10,2±1,3	6,9±0,5	p<0,0001	140,1±2,9	112,3±3,7	p<0,0001
	10	9,7±1,2	6,2±0,3	p<0,0001	137,3±3,2	109,5±4,4	p<0,0001
	20	7,3±0,4	5,6±0,2	p<0,0001	129,6±2,8	107,3±4,3	p<0,0001

Из таблицы №25 также видно повышение содержания креатинина и мочевины в контрольной группе пациентов начиная с 5 суток после декомпрессии БТ.

Средние сроки нормализации клинико-лабораторных показателей пациентов с декомпрессией БТ центральным доступом представлены в таблице 26.

Сроки нормализации клинико-лабораторных показателей пациентов с декомпрессией БТ центральным доступом, сутки (M±σ)

Таблица 26

Показатели	Контрольная группа (n=28)	Основная группа (n=32)	p,df=58
t°С тела	4,2±1,2	2,9±0,43	p<0,0001
Общее количество лейкоцитов x10 ⁹ /л	13,4±1,72	8,6±1,8	p<0,0001
ЛИИ (ед)	7,4±1,3	6,6±0,98	p=0,0088
Общий билирубин (мкмоль/л)	15,6±3,2	11,6±2,7	p<0,0001
ЩФ (UL)	24,6±7,2	10,2±6,3	p<0,0001
АсАТ (UL)	27,4±9,1	10,6±4,7	p<0,0001
АлАТ (UL)	23,6±7,1	8,7±2,9	p<0,0001
Мочевина (ммоль/л)	21,4±3,8	11,4±3,1	p<0,0001
Креатинин(мкмоль/л)	23,1±4,5	6,9±1,5	p<0,0001

Анализ клинико-лабораторных данных показывает, что при СМЖ имеет место значительные метаболические и морфологические нарушения, которые после декомпрессии БТ постепенно нормализуются. Их нормализация среди пациентов с декомпрессией БТ центральным доступом происходит значительно быстрее в основной группе.

Нами проведен анализ специфических осложнений морфофункционального характера в контрольной и основной группе пациентов с декомпрессией БТ центральным доступом. Пациенты со специфическими осложнениями технического характера (выходжение и дислокация катетера, желчеистечение в брюшную полость, неадекватная декомпрессия БТ) нами выведены

из исследования. В контрольной группе пациентов синдром «ускоренной» декомпрессии БТ отмечен у 16 (57,1%), а в основной у 2 (6,3%). Он характеризовался развитием печеночной недостаточности на 4-5 сутки после декомпрессии БТ. Те изменения, которые имелись в клинико-лабораторных показателях контрольной группы были именно связаны с развитием данного синдрома.

Суточный дебит желчи пациентов, у которых имело место указанный синдром составил $1570,8 \pm 143,5$ мл, а у остальных - $634,6 \pm 129,4$ мл. У 6 (37,5%) пациентов из 16 имело место уменьшение количества желчи в сроки развития синдрома «ускоренной» декомпрессии БТ, а в процессе разрешения синдрома - увеличение ее дебита.

Нами также было обращено внимание на темп декомпрессии БТ при центральном доступе и его связь с диаметром дренирующего катетера. При этом отмечено развитие синдрома «ускоренной» декомпрессии в случаях, где была использована силиконовая трубка диаметром больше 5мм.

Для наглядности изложенного проводим три примера из клинической практики.

1. Пациент П, 72 года, мед. карта №11/0477, поступил в гепатохирургическое отделение ГБУ «РКБ» МЗ РД 16.07.2012г. с диагнозом «Механическая желтуха тяжелой степени». Считает себя больным около одного месяца, находился на лечении в районной больнице.

Кожные покровы и видимые слизистые иктеричные. АД 140/80мм рт.ст, Ps-76уд.в мин. Общий анализ крови: гемоглобин – 114 г/л, лейкоциты – $4,4 \times 10^9$ /л, СОЭ – 5мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес – 1015, белок – 0,09 г/л, лейкоциты – 3-4 в поле зрения. Биохимический анализ крови: сахар крови 5,3 ммоль/л, общий билирубин -364,0 мкмоль/л, щелочная фосфотаза -872,4 U/L, АсАТ-382,4 U/L, АлАТ – 393,5 U/L, мочевины – 8,8 ммоль/л, креатинин – 139,3 ммоль/л. УЗИ гепатопанкреатодуоденальной зоны: печень повышенной эхогенности, диффузно неоднородная, желчные ходы расширены до 0,6-0,9см, холедох – 1,7см, желчный пузырь размерами – 13,0 x 5,5 см, толщина стенки 0,3 – 0,5см, мелкодисперсная взвесь. Поджелудочная железа 3,6 x 2,2 x 3,0 см главный панкреатический проток 0,3 см. В проекции головки поджелудочной железы гипоехогенное образование с нечеткими неровными контурами и неоднородной структуры размерами 1,5 x 1,8 см. при МР-холангиопанкреатографии – резкая дилатация БТ, главный панкреатический проток 0,4 см, в головке поджелудочной железы образование размерами 1,6 x 1,9 см.

На следующие сутки после поступления пациента в клинику проведена контактная холецистостомия под видеолапароскопической навигацией. Во время лапароскопии mts в печени не выявлены.

В течение сутки по холецистостомической трубке (диаметр силиконовой трубки 10 мм) вышла мутноватая желчь в количестве 1020,0 мл, на 3- сутки – 1450,0 мл. Отделяемое по контрольному дренажу больше было похоже на асцитическую жидкость.

Состояние пациента ухудшилось, признаки энцефалопатии, нарастание желтухи (общий билирубин – 465,6 мкмоль/л, креатинин – 286,4 ммоль/л, мочевины – 16,7 ммоль/л). Начата гепатотропная терапия: гептрал 400 мг 2 раза в сутки на 5 % растворе глюкозы 400,0 мл, эссенциале 5,0 на 5% растворе глюкозы 200,0 мл, СЗП 200,0 мл, КС1 4% - 40,0 мл на 5 % растворе глюкозы. На следующие сутки, после начала указанного лечения общий билирубин – 368,6 мкмоль/л, креатинин – 217,4 ммоль/л, мочевины – 14,2 ммоль/л, суточный дебит желчи – 1120,0 мл. улучшение состояния и существенное снижение показателей биохимического анализа крови наступило на 13-е сутки после декомпрессии БТ. Пациент выписан на дальнейшее амбулаторное лечение с рекомендацией явиться на второй этап операции при общем билирубине ниже 70 мкмоль/л.

2. Пациент Н, 52 лет, м.к. № 11/0146, поступил в клинику общей хирургии ГБОУ ВПО «ДГМА» МЗ РД 03.03.2012 года с диагнозом «Периампулярная опухоль, дистальная обструкция БТ, механическая желтуха, сахарный диабет».

Кожные покровы и видимые слизистые желтушные, АД 120/80 мм рт.ст, Ps-76 уд.в мин. Общий анализ крови: гемоглобин – 4,1г/л, лейкоциты – 10,0 х 10⁹/л, СОЭ – 3 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес – 1025, белок – 0,32 г/л, лейкоциты – 9-10 в поле зрения. Биохимический анализ крови: общий билирубин -387,7 мкмоль/л, мочевины – 8,2 ммоль/л, креатинин – 186,6 ммоль/л, сахар крови – 9,9 ммоль/л, общий белок -76 г/л , щелочная фосфатаза -879,5 U/L, АсАТ-384,3 U/L, АлАТ – 392,2 U/L.

При УЗИ печень – 16,4см, контуры ровные. Паренхима повышенной эхогенности, диффузно неоднородная. Внутривенные желчные ходы расширены.

Холедох диаметром 2,3 см, свободен. Желчный пузырь размерами 13,4 x 3,6 см, стенка 0,5 см, содержимое крупнодисперсная взвесь.

В проекции головки поджелудочной железы гипохогенное образование с неровными контурами, размерами 4,3 x 4,5 см, тело – 28 см, хвост – 3,0см, главный панкреатический проток – 0,6 см.

На 3-е сутки после поступления больному выполнена холецистостомия с лапароскопическим ассистированием с целью декомпрессии БТ и подготовки пациента к радикальной операции. Дренирование ЖП было проведено силиконовой трубкой диаметром 5 мм. На первые сутки по дренажной трубке вышла желчь в количестве 950,0 мл.

На 3-е сутки в количестве 1430,0 мл. При этом общий билирубин крови - 392,6 мкмоль/л, мочевины -15,6 ммоль/л, креатинин – 158,9 ммоль/л, щелочная фосфатаза -886,4 U/L, АсАТ-386,8 U/L, АлАТ – 389,3 U/L, то есть признаки нарастающей печеночной недостаточности. В лечебный комплекс включены ремаксол 200,0 мл, реамберин 200,0 мл на фоне проводимый гепатотропный терапии. На 5-е сутки состояние пациента стало улучшаться, биохимические показатели: общий билирубин – 216,4 мкмоль/л, мочевины – 10,6 ммоль/л, креатинин – 129,7 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 672,8 U/L, АсАТ-218,4 U/L, АлАТ

– 223,2U/L. Больной выписан из клиники в удовлетворительном состоянии на дальнейшее амбулаторное лечение с рекомендацией, явиться на повторное оперативное лечение, при билирубине меньше 70,0 мкмоль/л. Кроме того пациенту прописана схема нутритивной поддержки.

3. Пациент М, 56лет, м.к.№11/0471 поступил в клинику общей хирургии 11.07.2012г. с диагнозом: «Периампулярная опухоль, дистальная обструкция БТ, механическая желтуха». Кожные покровы и видимые слизистые желтушные. АД 120/80 мм рт.ст, ЧСС -76 уд.в мин. Общий анализ крови: гемоглобин – 103 г/л, количество эритроцитов $3,2 \times 10^{12}/л$, количество лейкоцитов – $9,5 \times 10^9/л$, СОЭ – 35мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес – 1023, белок – 0,04 г/л, лейкоциты – 1-2 в поле зрения. Биохимический анализ крови: сахар крови 4,1 ммоль/л, общий билирубин -375,0 мкмоль/л, мочевины – 8,3 ммоль/л, креатинин – 139,4ммоль/л, щелочная фосфатаза -874,6 U/L, АсАТ–392,5 U/L, АлАТ – 395,4U/L. УЗИ гепатопанкреатодуоденальной зоны: печень – 18,2 см, контуры ровные, повышенной эхоструктуры, диффузно неоднородная, желчные ходы расширены до 0,6 - 1,0 см, холедох – 2,1 см, желчный пузырь – 15,2 x 5,2 см, толщина стенки 0,4 см, в просвете густая замазкообразная желчь. Поджелудочная железа – 3,6 x 2,2 x 2,7 см, контуры смазаны, главный панкреатический проток 0,3 см.

На 2-е сутки с момента поступления выполнена контактная холецистостома под видеолапароскопическим контролем по разработанной нами методике. Пациенту назначена разработанная в клинике лечебная схема. В течении суток с момента выполнения холецистостомии вышла мутная желчь в количестве 750,0 мл. На 3-е сутки дебит суточный желчи составил – 720 мл, общий билирубин - 196,6 мкмоль/л, мочевины 7,9 ммоль/л, креатинин – 123,6 ммоль/л, щелочная фосфатаза -532,4 U/L, АсАТ–243,4 U/L, АлАТ – 247,5U/L.

Состояние пациента постепенно улучшилось. Холецистохолангиография, выполнена на 9–е сутки после холецистостомии. Выявлена полная ампутация холедоха в его панкреатической части. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендацией явиться на повторное оперативное вмешательство при общем билирубине меньше 70,0 мкмоль/л. Также рекомендована нутритивная поддержка по разработанной нами схеме.

Из приведенных примеров видно, что при чрезмерной дилатации БТ на почве длительной желтухи, вероятность развития синдрома «быстрой декомпрессии» БТ высокая. В этой ситуации, своевременно проведенные профилактические мероприятия позволяют предупредить развитие указанного синдрома, улучшить состояние пациентов и ускорить проведение радикальной либо паллиативной операции пациентам с СМЖ.

Клиника холангита в постдекомпрессионном периоде пациентов с декомпрессией БТ центральным доступом отмечены 8(13,3%). Проводилась интенсивная консервативная терапия по традиционной схеме. На фоне лечения воспалительный процесс разрешался в течении $4,3 \pm 0,6$ суток.

Сроки декомпрессии БТ в этой и в других подгруппах определялись средней

величиной, полученной при суммировании сроков нормализации всех исследуемых клинико-лабораторных показателей. Эти показатели были определяющими для выполнения второго этапа оперативного вмешательства, особенно уровень билирубина сыворотки крови.

Общепринятым является допустимость второго этапа оперативного вмешательства пациентам с СМЖ при уровне билирубина ниже 70 мкмоль/л [36, 37, 40].

Среди пациентов контрольной группы средние сроки декомпрессии БТ центральным доступом составили $26,4 \pm 7,3$ суток, а в основной – $21,6 \pm 3,3$ суток ($P=0,001$). Статистически достоверное различие в средних сроках декомпрессии БТ связано также с развитием в контрольной группе в 57,1% наблюдениях синдромом «ускоренной» декомпрессии БТ, что потребовало проведение дополнительных лечебных мероприятий.

3.1.2. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЕКОМПРЕССИИ БТ ПРОКСИМАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ (ЧЧХС)

Декомпрессия БТ проксимальным доступом при СМЖ проведена 40(21,3%) пациентам, из них в контрольной группе 22(55,0%), в основной-18(45,0%). В 10(25,0%) наблюдениях осуществлено наружно-внутреннее дренирование БТ.

По неотложным показаниям в течение первых суток от момента поступления оперативное вмешательство проведено в 11(27,5%) наблюдениях. Показаниями к экстренной декомпрессии БТ явились высокий уровень общего билирубина сыворотки крови (более 290 мкмоль/л), явления холангита и печеночной недостаточности. В остальных 29 случаях, дренирование внутрипеченочных ЖП проведено в течении 2-3 суток от момента поступления больных после коррекции показателей свертывающей системы крови, водно-электролитных расстройств и сопутствующей патологии.

В данной выборке, также как и в случаях декомпрессии БТ центральным доступом, пациенты отмечали уменьшение болевого синдрома, начиная с 2-3 суток и улучшение общего состояния. Статистически значимой разницы в темпах снижения температуры тела в контрольной и основной группах не отмечено. Нормализация температуры тела в среднем в контрольной группе происходила на 4-5 сутки ($4,1 \pm 0,64$), а в основной – на 3-4 сутки ($3,9 \pm 0,61$) от момента декомпрессии БТ ($P=0,22$).

Изучение динамики и сроков нормализации общего количества лейкоцитов периферической крови в контрольной и основной группах до и после декомпрессии БТ проксимальным доступом также не выявлено статистически значимых различий в показателях (таблица 27).

Показатели общего количества лейкоцитов в наблюдениях с ЧЧХС, $\times 10^9/\text{л}$ ($M \pm \sigma$)

Таблица 27

Сроки наблюдения (сутки)	Контрольная группа(n=22)	Основная группа(n=18)	p,df=58
До декомпрессии БТ	10,9±0,72	11,4±0,34	p=0,0102
После декомпрессии БТ	2	10,3±0,62	p<0,0001
	4	9,9±0,42	p=0,0004
	6	9,4±0,35	p=0,0014
	8	9,0±0,11	p<0,0001
	10	8,2±0,27	p<0,0001
	20	6,4±0,17	5,6±0,16

ЛИИ у пациентов с декомпрессией БТ проксимальным доступом нормализовался быстрее в основной группе, чем в контрольной (таблица 28).

Показатели ЛИИ в наблюдениях с декомпрессией БТ проксимальным доступом, ед. ($M \pm \sigma$)

Таблица 28

Сроки наблюдения (сутки)	Контрольная группа(n=22)	Основная группа(n=18)	p(t),df=38	
До декомпрессии БТ	2,7±0,9	2,8±0,22	p=0,6486	
После декомпрессии БТ	2	3,1±0,8	p=0,7121	
	4	3,3±0,7	p=0,3154	
	6	2,9±0,7	2,9±0,9	p=1,0
	8	3,1±1,1	2,7±0,41	p=0,1527
	10	3,0±0,8	2,2±0,29	p=0,0003
	20	1,4±0,62	0,9±0,3	p=0,0034

Наблюдение за маркерами холестаза в случаях декомпрессии БТ проксимальным доступом до ЧЧХС и после него в динамике показало, что нормализация содержания общего билирубина сыворотки крови в контрольной группе пациентов наступала в среднем на 22,4±2,9 сутки. В контрольной группе клиника синдрома «ускоренной» декомпрессии БТ отмечена у 4(18,2%) пациентов, в основной группе данный синдром отмечен 1(5,5%) случае. Динамика показателей общего билирубина в сравниваемых группах представлена на таблице 29.

Показатели общего билирубина сыворотки крови больных с декомпрессией БТ проксимальным доступом, мкмоль/л ($M \pm \sigma$)

Таблица 29

Сроки наблюдения (сутки)	Контрольная группа(n=22)	Основная группа(n=18)	p(t),df=38
До декомпрессии БТ	234,2±30,2	237,3±29,7	p=0,7467
После декомпрессии БТ	2	217,3±21,6	p=0,5796
	4	203,2±19,8	p=0,0996
	6	161,4±18,9	p<0,0001
	8	106,3±21,4	p<0,0001
	10	112,6±16,9	p=0,0024
	20	44,2±8,1	p<0,0001
	30	20,4±4,2	p=0,032

Существенной была разница и в активности ферментов холестаза в наблюдениях с декомпрессией БТ проксимальным доступом (таблицы 30,31,32).

Показатели активности щелочной фосфатазы сыворотки крови больных с декомпрессией БТ проксимальным доступом, U/L ($M \pm \sigma$)

Таблица 30

Сроки наблюдения (сутки)	Контрольная группа(n=22)	Основная группа(n=18)	p(t),df=38
До декомпрессии БТ	893,2±21,6	899,9±22,4	p=0,3432
После декомпрессии БТ	2	829,3±18,6	p<0,0001
	4	803,2±17,9	p<0,0001
	6	849,4±22,1	p<0,0001
	8	845,6±20,3	p<0,0001
	10	749,3±18,4	p<0,0001
	20	413,2±16,9	p<0,0001
	30	294,3±15,2	p<0,0001

Из представленных данных видно, что нормализация активности щелочной фосфатазы в контрольной группе пациентов происходила значительно медленнее, чем в основной группе и на 6-8 сутки имел место некоторый подъем активности фермента в контрольной группе. Показатели активности АсАТ и АлАТ представлены в таблице 31.

Показатели активности АсАТ и АлАТ сыворотки крови больных с декомпрессией БТ проксимальным доступом, U/L (M±σ)

Таблица 31

Сроки наблюдения (сутки)	АсАТ			АлАТ			
	Контр-я группа (n=22)	Основ-я группа (n=18)	p(t),df=38	Контр-я группа (n=22)	Основ-я группа (n=18)	p(t),df=38	
До декомпрессии БТ	383,1±5,6	329,4±4,7	p<0,0001	398,6±5,1	397,7±4,8	p=0,572	
После декомпрессии БТ	2	314,4±4,6	307,2±6,1	p<0,0001	317,8±3,3	304,4±5,3	p<0,0001
	4	297,2±7,1	271,3±8,2	p<0,0001	284,4±2,9	262,6±3,7	p<0,0001
	6	315,4±6,3	211,6±4,9	p<0,0001	329,4±3,6	203,4±2,7	p<0,0001
	8	311,2±5,6	141,6±5,3	p<0,0001	331,5±2,8	139,4±3,1	p<0,0001
	10	263,4±6,2	84,4±3,8	p<0,0001	259,9±4,1	77,5±1,9	p<0,0001
	20	217,4±4,9	37,3±2,1	p<0,0001	192,6±3,7	52,3±2,2	p<0,0001
	30	79,4±2,7	29,4±1,2	p<0,0001	94,3±2,8	44,6±1,4	p<0,0001

Показатели активности трансаминаз, приведенные в таблице 31, в сравнительном аспекте, еще раз подтверждают тот факт, что в основной группе пациентов функция печени восстанавливается быстрее, чем в контрольной, где использовалась разработанная нами схема гепатотропной и антиоксидантной терапии.

На это же указывала динамика показателей мочевины и креатинина сыворотки крови (таблица 32).

Показатели мочевины и креатинина сыворотки крови пациентов с декомпрессией БТ проксимальным доступом, ммоль/л (M±σ)

Таблица 32

Сроки Наблюдения (сутки)	мочевина			креатинин			
	Контр-я группа (n=22)	Основ-я группа (n=18)	p(t),df=38	Контр-я группа (n=22)	Основ-я группа (n=18)	p(t),df=38	
До декомпрессии БТ	9,3±0,8	9,4±1,3	p=0,7668	148,9±7,2	152,6±6,9	p=0,1078	
После декомпрессии БТ	2	8,6±0,3	8,1±0,6	p=0,0015	139,4±6,3	128,6±4,7	p<0,0001
	4	8,2±0,4	7,7±0,8	p=0,0142	133,2±4,1	124,1±3,6	p<0,0001
	6	8,9±0,3	7,2±1,1	p<0,0001	137,3±5,6	120,5±4,1	p<0,0001
	8	9,2±0,4	7,1±0,6	p<0,0001	138,4±4,7	117,4±3,2	p<0,0001
	10	8,8±1,2	6,8±1,1	p<0,0001	137,7±3,2	113,4±4,5	p<0,0001
	20	8,2±0,9	6,0±0,5	p<0,0001	136,6±2,8	112,9±3,6	p<0,0001
	30	7,7±0,3	5,9±0,3	p<0,0001	130,5±1,9	113,3±2,9	p<0,0001

Средние сроки нормализации клиничко-лабораторных показателей у пациентов с декомпрессией БТ проксимальным доступом представлены в таблице 33.

Сроки нормализации клинико-лабораторных показателей у пациентов с декомпрессией БТ проксимальным доступом, сутки (M±σ)

Таблица 33

Показатели	Контрольная группа (n=22)	Основная группа (n=18)	p(t),df=58
t°С тела	3,9±0,9	3,1±0,33	p<0,0001
Общее кол-во лейкоцитов $\times 10^9$ /л	12,3±1,80	7,9±2,1	p<0,0001
ЛИИ(ед.)	6,8±0,8	6,3±0,44	p<0,0034
Общий билирубин (мкмоль/л)	16,1±4,1	10,7±3,2	p<0,0001
ЩФ(U/L)	24,8±8,2	9,8±5,2	p<0,0001
АсАТ(U/L)	28,3±9,4	9,9±3,6	p<0,0001
АлАТ(U/L)	24,4±6,7	8,6±1,9	p<0,0001
Мочевина (ммоль/л)	20,9±4,2	10,6±2,9	p<0,0001
Креатинин (ммоль/л)	24,6±3,7	6,3±1,3	p<0,0001

Из представленных данных видно, что нормализация клинико-лабораторных показателей, как и в наблюдениях с центральным доступом к БТ, быстрее происходит в основной группе.

Среди пациентов с декомпрессией БТ проксимальным доступом, синдром «ускоренной» декомпрессии БТ отмечен в 5(12,5%) случаях (4 наблюдения в контрольной группе, одно - в основной). Суточный дебит желчи пациентов, у которых имел место данный синдром, составил 1486,4±127,6 мл, а у остальных пациентов 642,9±95,6 мл. Увеличение объема выделяемой желчи отмечен у 2 пациентов с синдромом «ускоренной» декомпрессии БТ.

Приводим примеры из клинической практики.

Пациент Д., 58 лет, м.к. №11/0643, поступил в клинику общей хирургии 11.10.2012года с диагнозом «Опухоль Клацкина, проксимальная обструкция БТ, механическая желтуха тяжелой степени». При поступлении кожные покровы желтушные, АД 140/80 мм рт.ст., ЧСС -60 уд./мин. УЗИ брюшной полости: толщина правой доли 16 см, переднее-задний размер ~15 см, контуры ровные, эхоструктура паренхимы с диффузными изменениями, повышенный эхогенности. Толщина левой доли 7,3 см, контуры ровные. Желчные ходы умеренно расширены. Желчный пузырь размерами 5,3 x 1,3 см, в просвете желчи нет, холедох диаметром 0,8 см, просвет свободен. Поджелудочная железа: головка – 2,6 см, тело – 1,3 см, хвост – 2,0 см. Главный панкреатический проток не расширен. МРТ: выраженная билиарная гипертензия начиная от конfluence печени протоков. Общий анализ крови: количество эритроцитов - 4,7 x 10¹²/л, количество лейкоцитов – 9,2 x 10⁹/л, СОЭ – 38 мм/час. Общий анализ мочи: удельный вес -1012, белок – 0,86 г/л, лейкоциты в большом количестве. Биохимические анализы крови: общий билирубин – 276,3 мкмоль/л, щелочная фосфатаза - 906,3 U/L, АсАТ–331,4 U/L, АлАТ – 393,2U/L, мочевина – 9,2 ммоль/л, креатинин – 159,3 ммоль/л. Пациенту в срочном порядке

(11.10.2012г.) после соответствующей подготовки выполнена ЧЧХС. За сутки после ЧЧХС вышла мутная желчь в количестве 920 мл. На следующие сутки отделяемое увеличилось до 1500 мл. в виде серозной жидкости с желтоватым оттенком. Общий билирубин – 289,6 мкмоль/л, креатинин – 198,4 ммоль/л, мочевины – 13,8 ммоль/л. Имеет место синдром «быстрой» декомпрессии БТ. Инфузионная терапия усилена за счет назначения ремаксолола 200,0 мл, реамберина 200,0 мл и гептрала по 400 мг в 2раза сутки. Состояние пациента постепенно улучшилось. Общий билирубин на вторые сутки после включения антиоксидантной терапии – 203,4 мкмоль/л, креатинин – 138,6 ммоль/л, мочевины – 8,3 ммоль/л.

Состояние пациента постепенно улучшилось, суточный дебит желчи на 3-е сутки после начала антиоксидантной терапии составил 760 мл. Пациент выписан на 11-е сутки после ЧЧХС с рекомендацией явиться на повторное оперативное вмешательство при билирубине меньше 70 мкмоль/л.

Приведённый пример наглядно показывает эффективность реамберина и ремаксолола в сочетании с гепатотропной терапией в лечении синдрома «ускоренной» декомпрессии БТ, развившегося при проксимальной декомпрессии БТ.

Клиника холангита среди наблюдений с проксимальной декомпрессией БТ отмечена у 6(15,0%) пациентов. Проводилась интенсивная комплексная терапия и холангит разрешился в течение $5,2 \pm 0,7$ суток. Сроки декомпрессии БТ в контрольной группе составили $28,6 \pm 4,3$ суток, в основной - $23,2 \pm 3,6$ суток ($P=0,00$). Эти сроки статистически достоверно отличались в сравниваемых группах.

3.1.3 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЕКОМПРЕССИИ БТ ДИСТАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ

Декомпрессия БТ дистальным доступом при СМЖ доброкачественного генеза была проведена 16 пациентам, из них 6 пациентов были включены в основную группу и 9 в контрольную. В 6 наблюдениях (37,4%) отмечены специфические осложнения эндоскопической ретроградной декомпрессии: кровотечение из зоны папиллосфинктеротомии -1, ретродуоденальная перфорация -1, посттравматический панкреатит - 4. При этих осложнениях проведена соответствующая оперативная и консервативная терапия и они были выведены из исследования. В остальных 10 наблюдениях после декомпрессии БТ назобилиарным дренированием под эндоскопическим контролем болевой синдром купировался, отсутствовали признаки нарастания интоксикации. Средние сроки нормализации температуры составили $5,4 \pm 0,17$ сутки и достоверная разница в показателях сравниваемых групп не отмечены.

При поступлении в клинику средний показатель общего количества лейкоцитов периферической крови пациентов с декомпрессией БТ дистальным доступом в контрольной группе составил $13,8 \pm 0,13$, в основной – $12,9 \pm 0,21$ ($P=0,00$). Средние сроки их нормализации составили $6,4 \pm 0,17$ и $5,9 \pm 0,14$ сутки соответственно ($P=0,00$) (табл.31).

У больных с декомпрессией БТ дистальным доступом ЛИИ до декомпрессии в контрольной группе равнялся $3,8 \pm 0,71$; основной – $3,9 \pm 0,71$. Средние показатели нормализации ЛИИ $18,7 \pm 0,56$ и $9,6 \pm 0,73$ суток соответственно. Статистически достоверное различие между показателями в сравниваемых группах не выявлено.

Уровень общего билирубина крови при поступлении в клинику у больных с декомпрессией БТ дистальным доступом равнялся в контрольной группе $143,5 \pm 3,6$ мкмоль/л, основной – $152,6 \pm 4,3$ мкмоль/л. После назобилиарного дренирования во все исследуемые сроки между сравниваемыми показателями статистически значимой разницы не отмечено. Средние сроки нормализации уровня общего билирубина сыворотки крови определялись в контрольной группе на $28,9 \pm 2,61$ сутки, в основной на $21,4 \pm 3,1$ сутки (табл.32).

Показатели активности щелочной фосфатазы при поступлении пациентов в клинику равнялись в контрольной группе $1013,1 \pm 12,3$ U/L, в основной – $1109,0 \pm 8,2$. Средние сроки снижения активности фермента до нормы у пациентов с декомпрессией БТ дистальным доступом определялись $26,3 \pm 2,1$ и $20,6 \pm 3,3$ U/L соответственно (табл.32).

На момент госпитализации активность фермента АлАТ у пациентов включенных в контрольную группу с декомпрессией БТ дистальным доступом составляла $157,4 \pm 2,1$, в основной – $159,1 \pm 3,2$. После декомпрессии на всех этапах исследования между показателями не выявлена статистически значимая разница. Средние сроки нормализации показателей АлАТ определялись в контрольной группе на $23,3 \pm 2,6$ сутки после декомпрессии, в основной на $19,9 \pm 1,6$ сутки. Аналогичные были данные и по активности фермента АсАТ (табл. №33).

Показатели мочевины и креатинина у больных с декомпрессией БТ дистальным доступом при поступлении в клинику равнялись в контрольной группе $8,9 \pm 0,7$ ммоль/л; $144,3 \pm 3,8$ мкмоль/л соответственно, в основной – $8,8 \pm 0,6$ ммоль/л; $146,4 \pm 3,2$ мкмоль/л соответственно. После декомпрессии БТ на всех этапах исследования пациентов между показателями основной и контрольной группы статистически достоверной разницы не отмечены. Сроки нормализации данных показателей составили $22,4 \pm 2,0$ и $21,6 \pm 1,8$ суток соответственно (табл. №34).

Сроки нормализации клинико-лабораторных показателей у пациентов с декомпрессией БТ дистальным доступом представлены в таблице №34.

Показатели общего количества лейкоцитов (ОКЛ) и ЛИИ в наблюдениях с декомпрессией БТ дистальным доступом, $\times 10^9/\text{л}$ и отн.ед. ($M \pm \sigma$)

Таблица 34

Сроки наблюдения (сутки)	ОКЛ			ЛИИ			
	Контр-я группа (n=6)	Основ-я группа (n=4)	p,df=8 (ОКЛ)	Контр-я группа (n=6)	Основ-я Группа (n=4)	p,df=8 (ЛИИ)	
До декомпрессии БТ	9,6±0,12	8,6±0,3	p=0,0003	10,4±0,3	12,8±1,1	p=0,6759	
После декомпрессии БТ	2	9,4±0,11	7,9±0,5	p=0,022	10,2±0,7	9,7±0,9	p=0,6599
	4	8,9±0,2	7,8±0,4	p<0,0001	9,8±0,13	8,6±1,2	p=0,7086
	6	8,8±0,3	7,6±0,13	p=0,1232	9,1±0,21	7,4±0,3	p=0,1793
	8	8,6±0,7	7,2±0,1	p=0,4331	8,3±0,17	5,1±0,1	p=0,1599
	10	8,2±0,6	7,1±0,2	p=0,0015	6,7±0,23	4,8±0,4	p=0,1496
	20	5,9±0,2	4,9±0,34	p=0,0088	5,5±0,14	3,2±0,2	p=0,0063

Показатели общего билирубина сыворотки крови (мкмоль/л) и щелочной фосфатазы (U/L) больных декомпрессией БТ дистальным доступом ($M \pm \sigma$)

Таблица 35

Сроки наблюдения (сутки)	Общий билирубин			ЩФ			
	Контр-я группа (n=6)	Основ-я группа (n=4)	p,df=8 общий билируб.)	Контр-я группа (n=6)	Основ-я группа (n=4)	p,df=8 (ЩФ)	
До декомпрессии БТ	235,6±22,4	284,3±17,3	p=0,7972	839,6±24,8	892,6±27,3	p=0,5681	
После декомпрессии БТ	2	216,4±17,3	231,6±19,9	p=0,0924	892,4±22,6	829,3±25,6	p=0,8765
	4	194,0±16,2	179,4±21,6	p=0,0305	863,5±20,7	781,4±23,4	p=0,8929
	6	143,6±15,3	154,4±19,7	p=0,2855	833,5±10,4	750,2±22,5	p=0,7624
	8	96,3±10,4	846,3±20,5	p=0,0518	881,4±9,6	749,2±21,6	p=0,8353
	10	53,2±2,4	412,4±17,8	p=0,1669	750,3±3,7	703,9±19,6	p=0,4967
	20	51,3±1,9	213,2±19,2	p=0,2560	549,5±2,8	517,9±18,9	p=0,7128

Показатели активности АсАТ и АлАТ сыворотки крови больных с декомпрессией БТ дистальным доступом, U/L ($M \pm \sigma$)

Таблица 36

Сроки наблюдения (сутки)	АсАТ			АлАТ			
	Контр-я группа (n=6)	Основн. группа (n=4)	p,df=8	Контр-я группа (n=6)	Основн. группа (n=4)	p,df=8	
До декомпрессии БТ	383,6±4,7	387,2±6,1	p=0,3207	391,4±6,2	395,8±7,3	p=0,3342	
После декомпрессии БТ	2	374,3±3,8	371,6±4,3	p=3257	373,3±5,6	368,2±2,9	p=0,1362
	4	351,6±2,9	315,2±2,7	p<0,0001	302,4±4,2	311,4±3,4	p=0,0074
	6	293,2±3,6	283,3±3,1	p=0,002	215,6±3,8	217,2±8,3	p=0,6857
	8	247,3±3,9	232,3±4,8	p=0,0006	193,7±4,1	173,6±9,2	p=0,0014
	10	235,6±4,1	197,3±5,1	p<0,0001	106,8±2,4	99,4±7,3	p=0,0459
	20	48,4±3,2	42,6±4,5	p=0,043	83,2±4,8	72,4±2,9	p=0,0040

Показатели мочевины и креатинина больных с декомпрессией БТ дистальным доступом ммоль/л ($M \pm \sigma$)

Таблица 37

Сроки наблюдения (сутки)	Мочевина (ммоль/л)			Креатинин (ммоль/л)			
	Контр-я группа (n=6)	Основная группа (n=4)	p,df=8	Контр-я группа (n=6)	Основная группа (n=4)	p,df=8	
До декомпрессии БТ	9,8±1,2	9,6±1,4	p=0,8146	150,4±10,2	156,3±11,4	p=0,4164	
После декомпрессии БТ	2	8,8±0,9	8,7±1,3	p=0,8882	141,6±7,1	144,3±6,2	p=0,5542
	4	7,9±0,6	8,2±0,5	p=0,4342	140,1±6,3	139,4±7,3	p=0,8753
	6	7,2±0,5	7,1±0,3	p=0,7315	137,4±4,2	131,6±9,2	p=0,2067
	8	7,0±0,7	6,8±0,4	p=0,6225	133,5±3,7	127,5±8,9	p=0,1713
	10	7,1±0,5	6,4±0,2	p=0,0306	130,6±2,4	125,3±7,8	p=0,1488
	20	6,9±0,3	6,2±0,6	p=0,0381	129,4±4,8	117,6±5,8	p=0,0079

Показатели нормализации клинико-лабораторных показателей у пациентов с декомпрессией БТ дистальным доступом сутки, ($M \pm \sigma$)

Таблица 38

Показатели	Контрольная группа(n=6)	Основная Группа (n=4)	p,df=8
t°С тела	3,8±0,7	3,6±0,9	p=0,702
Общее кол-во лейкоцитов $\times 10^9$ /л.	11,9±1,6	10,0±1,6	p=0,9252
ЛИИ (ед.)	6,9±0,9	6,5±0,3	p=0,4236
Общий билирубин (мкмоль/л)	17,2±5,6	11,6±4,1	p=0,1267
ЩФ(U/L)	20,9±9,4	9,2±4,8	p=0,053
АсАТ(U/L)	19,4±8,9	9,6±3,2	p=0,0713
АлАТ(U/L)	18,2±5,3	9,2±3,3	p=0,0171
Мочевина (ммоль/л)	15,4±5,6	12,5±6,9	p=0,4838
Креатинин(ммоль/л)	13,6±6,9	10,4±5,8	p=0,4682

Среди пациентов с декомпрессией БТ дистальным доступом синдром «ускоренной» декомпрессии БТ не отмечен. Суточный дебит желчи по назобилиарному дренажу составлял в первые 1-4 сутки в контрольной группе 672,4±17,8 мл, в основной – 703,6±14,5, а в последующие сутки – 712,4±13,6 мл. Медиана длительности назобилиарного дренирования составила в контрольной группе 16,9±2,2 сутки, в основной – 10,6±1,6 суток.

3.1.4 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РАЗРЕШЕНИЯ СМЖ ОДНОМОМЕНТНЫМ ВНУТРЕННИМ ДРЕНИРОВАНИЕМ БТ

Среди 188 пациентов с СМЖ легкая степень желтухи имелась всего лишь у 12(6,4%) пациентов. Им всем была использована одноэтапная хирургическая тактика. Последняя была также использована 66 пациентам с СМЖ средней и тяжелой степени, в основном, наблюдениях с доброкачественным характером желтухи (45). В 110 (58,5%) случаях СМЖ средней и тяжелой степени принята двухэтапная тактика хирургического лечения.

Среди пациентов с СМЖ оперированных в один этап (78 чел.), пациенты контрольной группы составили 38 чел., основной - 40. В послеоперационном

периоде продолжалась дезинтоксикационная терапия, антибактериальная и общеукрепляющая терапия. В течении первых суток после операции отмечали улучшение общего самочувствия: уменьшение болевого синдрома, уменьшение кожного зуда и слабости. Основные показатели проведенных исследований, характеризующих течение послеоперационного периода представлены в таблицах 36,37,38,39,40.

Показатели температуры °С и общего количества лейкоцитов периферической крови $\times 10^9/\text{л}$ больных оперированных в один этап ($M \pm \sigma$)

Таблица 39

Сроки наблюдения (сутки)	Температура тела			Общее кол-во лейкоцитов в периферической крови			
	Контр-я группа (n=38)	Основн. группа (n=40)	p,df=76	Контр-я группа (n=38)	Основная группа (n=40)	p,df=76	
До операции	37,3±0,13	37,4±0,08	p=0,0001	9,4±0,32	9,8±0,22	p<0,0001	
В послеоперац. периоде	2	37,1±0,06	36,9±0,04	p<0,0001	11,6±0,27	10,2±0,13	p<0,0001
	4	36,8±0,04	36,7±0,03	p<0,0001	8,6±0,41	7,4±0,11	p<0,0001
	6	36,7±0,03	36,8±0,02	p<0,0001	7,3±0,12	6,9±0,14	p<0,0001
	8	36,5±0,02	36,5±0,03	p=1,0	7,2±0,21	5,8±0,23	p<0,0001
	10	36,6±0,11	36,4±0,12	p<0,0001	6,6±0,08	5,3±0,12	p<0,0001
	20	36,5±0,08	36,5±0,09	p=1,0	5,2±0,14	5,2±0,17	p=1,0

Показатели ЛИИ (отн. ед.) и общего билирубина крови (мкмоль/л) в наблюдениях с одноэтапным внутренним отведением желчи ($M \pm \sigma$)

Таблица 40

Сроки наблюдения (сутки)	ЛИИ			Общий билирубин			
	Контр-я группа (n=38)	Основн. группа (n=40)	p,df=76	Контр-я группа (n=38)	Основная группа (n=40)	p,df=76	
До операции	2,6±0,2	2,7±0,3	p=0,089	159,6±13,4	161,4±10,5	p=0,5099	
В послеоперац. периоде	2	2,7±0,1	2,6±0,3	p=0,0544	130,1±9,6	124,6±9,5	p=0,0130
	4	2,7±0,4	2,4±0,1	p<0,0001	141,6±5,7	96,7±7,2	p<0,0001
	6	2,6±0,1	2,3±0,3	p<0,0001	132,6±4,8	82,4±6,1	p<0,0001
	8	2,3±0,2	1,7±0,6	p<0,0001	92,4±8,5	58,3±4,7	p<0,0001
	10	2,0±0,4	1,5±0,4	p<0,0001	67,5±3,6	41,2±3,6	p<0,0001
	20	1,8±0,5	1,3±0,3	p<0,0001	43,2±5,8	22,4±3,8	p<0,0001

Показатели активности ферментов больных с одномоментным внутренним отведением желчи (M±σ)

Таблица 41

Сроки наблюдения (сутки)	Щелочная фосфатаза (U/L)			АсАТ (U/L)			АлАТ (U/L)			
	Контр. группа (n=38)	Основ. группа (n=40)	p,df=76	Контр. группа (n=38)	Основ. группа (n=40)	p,df=76	Контр. группа (n=38)	Основ. группа (n=40)	p,df=76	
До операции	787,3±27,3	786,4±21,5	p=0,8716	352,6±9,3	358,7±11,6	p=0,126	363,4±6,1	356,6±7,2	p<0,0001	
В послеоперационном периоде	2	786,4±17,3	783,5±21,5	p=0,5149	297,1±8,4	284,2±9,3	p<0,0001	356,2±7,2	351,1±6,3	p=0,0013
	4	773,9±19,4	751,6±22,1	p<0,0001	284,4±10,4	264,3±10,4	p<0,0001	292,4±5,7	236,4±5,3	p<0,0001
	6	717,6±20,2	703,4±15,8	p=0,0009	275,6±8,8	256,2±9,2	p<0,0001	254,5±4,6	221,6±3,9	p<0,0001
	8	633,3±11,9	629,3±20,2	p=0,2932	213,4±7,6	204,3±11,4	p<0,0001	203,2±3,8	183,3±5,6	p<0,0001
	10	627,4±19,1	586,3±17,9	p<0,0001	182,6±8,3	171,6±6,9	p<0,0001	168,4±4,9	141,5±2,8	p<0,0001
	20	502,6±17,9	493,4±16,3	p=0,0201	79,6±7,9	72,6±5,8	p<0,0001	79,3±2,6	66,8±3,2	p<0,0001

Показатели мочевины и креатинина больных с одномоментным внутренним отведением желчи (M±σ)

Таблица 42

Сроки наблюдения (сутки)	Мочевина (ммоль/л)			Креатинин (мкмоль/л)			
	Контр-я группа (n=38)	Основная группа (n=40)	p,df=76	Контр-я группа (n=38)	Основная группа (n=40)	p,df=76	
До операции	8,6±0,2	8,7±0,3	p=0,089	134,5±9,6	136,8±7,3	p=0,2359	
В послеоперац. периоде	2	8,9±0,4	8,6±0,5	p=0,0047	135,6±11,7	133,4±9,7	p=0,3678
	4	8,2±0,1	8,1±0,7	p=0,3860	131,4±7,8	129,3±8,1	p=0,2475
	6	7,8±0,2	7,6±0,3	p=0,0009	127,6±6,9	123,7±5,9	p=0,0088
	8	7,4±0,3	6,9±0,1	p<0,0001	125,3±5,5	119,2±4,8	p<0,0001
	10	7,1±0,6	6,2±0,4	p<0,0001	122,5±4,9	113,3±6,1	p<0,0001
	20	6,7±0,4	5,7±0,2	p<0,0001	119,7±6,7	105,7±4,3	p<0,0001

Сроки нормализации клинико-лабораторных показателей у пациентов с одномоментным внутренним дренированием желчи, сутки (M±σ)

Таблица 43

Показатели	Контрольная группа (n=38)	Основная группа (n=40)	p,df=76
t°С тела	3,4±0,3	2,9±0,6	p<0,0001
Общее кол-во лейкоцитов x10 ⁹ /л.	9,3±0,6	7,8±0,4	p<0,0001
ЛИИ (отн.ед.)	6,2±0,2	5,8±0,7	p=0,0011
Общий билирубин (мкмоль/л)	16,9±4,2	11,4±0,5	p<0,0001
ЩФ(U/L)	19,7±7,2	10,2±3,8	p<0,0001
АсАТ(U/L)	18,8±4,3	11,4±4,1	p<0,0001
АлАТ(U/L)	17,9±4,7	9,7±2,6	p<0,0001
Мочевина (ммоль/л)	16,2±4,2	11,8±3,3	p<0,0001
Креатинин(ммоль/л)	13,3±5,2	10,1±2,7	p=0,001

Среди пациентов с СМЖ, оперированных в один этап, синдром «ускоренной» декомпрессии БТ развился у 17 (21,8%) пациентов. Из них данный синдром развился в контрольной группе у 14 (36,9%) пациентов, в основной - у 3 (7,5%).

Нами проведен анализ результатов исследования в зависимости от вида билиодигестивного анастомоза. При этом сравнивались две группы операций, в которых за основу был принят «относительно длинный и короткий» путь поступления желчи в желудочно-кишечный тракт. К операциям, где наметился «относительно медленный темп» желчеоттока отнесены: холецистоеюноанастомоз, холецистодуоденоанастомоз, наружное дренирование БТ, то есть операций, где антеградный вид желчеотведения и быстрый темп желчеоттока отмечен в случаях формирования холедоходуоденоанастомоза и при папиллосфинктеротомии. Анализ показал, что синдром «быстрой» декомпрессии БТ, в основном, имело место у пациентов, которым был наложен холедоходуоденоанастомоз (14 наблюдений).

Для наглядности изложенного приводим пример из клинической практики:

Пациентка А., 59 лет, м.к.№11/0135, поступила в клинику общей хирургии ФБГОУ ВО «Даггосмедуниверситета» МЗ РФ 28.02.2012г. с диагнозом «ПХЭС, дистальная обструкция БТ, механическая желтуха». Кожные покровы при поступлении желтушные, АД 120/80 мм.рт.ст., PS – 78 уд.в минуту. Общий анализ крови: Нв – 128 г/л, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}/л$, лейкоциты - $5,5 \times 10^9/л$, СОЭ – 41мм/час. Биохимические анализы крови: общий билирубин крови – 179,6 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 793,8 U/L, АсАТ–363,5 U/L, АлАТ – 383,6 U/L, мочевины – 9,6 ммоль/л, креатинин – 142,3 ммоль/л. УЗИ органов брюшной полости: печень с ровными контурами, умеренно повышенный эхогенностью и с диффузными изменениями. Внутри печеночные желчные ходы умеренно расширены. Холедох диаметром 21,0 см, свободен. Поджелудочная железа: головка – 3,0 см, тело – 2,1 см, хвост – 2,8 см. Главный панкреатический проток не расширен. КТ брюшной полости – признаки холангиоэктазии, общий желчный проток расширен до 20 мм.

МРТ – признаки диффузных изменений печени, состояние после холецистэктомии, признаки выраженной билиарной гипертензии. Блок на уровне дистального отдела холедоха. Последний расширен до 24 мм. На 3-е сутки с момента поступления, то есть 02.03.2012г. выполнена операция – лапаротомия, трансдуоденальная папиллоэктомия, пластика устьев протоков, наружное дренирование холедоха по Вишневскому. Препарат: образование в области БДС размерами 2,0 x 1,5 см, гистологическое заключение: высокодифференцированная папиллярная аденокарцинома. На 3-е сутки после операции состояние пациентки стало ухудшаться, общий билирубин крови – 248,6 мкмоль/л, мочевины – 13,2 ммоль/л, креатинин – 213,4 ммоль/л, увеличилось отделяемое по дренажу из холедоха водянистого характера. К лечебному комплексу подключены: ремаксол 400,0 мл, реамберин 200,0 мл, увеличилась суточная доза гептрала. Состояние пациентки постепенно стало улучшаться, на 2-е сутки: общий билирубин – 163,2 мкмоль/л, мочевины – 9,3 ммоль/л, креатинин – 170,2 ммоль/л. Состояние пациентки постепенно улучшилось. Выписана на 13-е сутки после операции, дренаж из холедоха удален на 24-е сутки амбулаторно. Приведенный пример показывает возможность возникновения синдрома «быстрой декомпрессии» БТ при внутреннем либо сочетанном (внутреннее и наружное) дрени-

рование БТ у пациентов с чрезмерной дилатацией БТ.

Более того данный пример подтверждает тот факт, что нужно проводить профилактику синдрома с момента декомпрессии БТ путем проведения антиоксидантной терапии.

Нами также проведен анализ результатов исследования в зависимости от тяжести желтухи. Сравнительный анализ темпа разрешения интоксикации, желтухи и явления цитолиза представлен на таблицах 44,45.

Сроки нормализации клинико-лабораторных показателей в зависимости от тяжести желтухи в контрольной группе (n=94), сутки (M±σ)

Таблица 44

Показатели	Легкая степень (n=6)	Средняя тяжесть (n=22)	Тяжелая степень (n=66)
t°C тела	2,7±0,2	2,9±0,4	3,8±0,6
Общее кол-во лейкоцитов x10 ⁹ /л.	5,2±0,3	6,8±0,5	8,9±0,7
ЛИИ (отн.ед.)	4,3±0,1	5,8±0,3	7,4±0,4
Общий билирубин (мкмоль/л)	9,6±0,7	17,0±3,4	22,7±4,8
ЩФ(U/L)	10,2±3,2	13,5±2,2	23,5±3,9
АсАТ(U/L)	9,4±2,3	12,2±1,9	19,9±3,5
АлАТ(U/L)	8,4±1,8	12,9±2,9	20,1±4,2
Мочевина (ммоль/л)	7,4±0,9	9,6±1,7	17,2±3,6
Креатинин (ммоль/л)	8,1±1,6	12,8±2,1	14,5±3,3

Сроки нормализации клинико-лабораторных показателей в зависимости от тяжести желтухи в основной группе больных (n=94), сутки (M±σ)

Таблица 45

Показатели	Легкая степень (n=6)	Средняя тяжесть (n=21)	Тяжелая степень (n=67)
t°C тела	1,9±0,3 p=0,008	2,4±0,2 p=0,0209	3,0±0,2 p=0,0113
Общее кол-во лейкоцитов x10 ⁹ /л.	1,8±0,2 p<0,0001	4,3±0,6 p<0,0001	5,7±1,8 p=0,0023
ЛИИ (ед.)	1,7±0,1 p<0,0001	4,1±0,7 p<0,0001	5,2±1,6 p<0,0001
Общий билирубин(мкмоль/л)	5,7±0,9 p<0,0001	13,7±2,2 p<0,0001	15,8±5,2 p<0,0001
ЩФ(U/L)	6,2±0,7 p<0,0001	9,6±3,1 p<0,0001	17,6±5,3 p<0,0001
АсАТ(U/L)	5,3±0,4 p<0,0001	8,9±3,2 p<0,0001	16,6±4,1 p<0,0001
АлАТ(U/L)	5,1±0,3 p<0,0001	9,6±1,7 p<0,0001	16,8±3,9 p<0,0001
Мочевина (ммоль/л)	4,2±0,6 p<0,0001	7,3±1,9 p<0,0001	13,6±2,4 p<0,0001
Креатинин (ммоль/л)	3,6±0,3 p<0,0001	8,8±2,7 p<0,0001	12,7±3,6 p<0,0001

Примечание: **p** – по сравнению с контрольной группой (табл.44)

Таким образом, у больных с желтухой легкой степени после первого этапа лечения (декомпрессии БТ) и одномоментного внутреннего отведения желчи отмечены более быстрые темпы разрешения интоксикации, желтухи и нормализации показателей трансаминаз. У больных с желтухой средней тяжести темпы разрешения холестаза и интоксикации различались почти по всем показателям, а у пациентов с СМЖ тяжелой степени сроки нормализации показателей были намного выше.

В основной группе пациентов темпы разрешения желтухи и интоксикации были намного быстрее, чем в контрольной группе. Цитолиз гепатоцитов после декомпрессии БТ и связанный с ним синдром «быстрой» декомпрессии БТ чаще наблюдался в контрольной группе. В основной группе синдром «быстрой» декомпрессии БТ развился у 7(7,4%) пациентов, в контрольной – 34(35,1%) ($\chi^2=22,4$; $P=0,00$).

Сроки декомпрессии БТ при двухэтапной тактики в контрольной группе больных составили в среднем $24,3\pm 6,9$, основной $20,1\pm 1,6$ суток ($P=0,001$).

При двухэтапной тактике лечения СМЖ на втором этапе были выполнены оперативные вмешательства 94(50%) пациентам: в контрольной группе – 46, основной – 48. Характер специфических осложнений после указанных операций представлен на таблице 46.

Характер специфических осложнений в зависимости от вида выполненного оперативного вмешательства.

Таблица 46

Вид оперативного вмешательства	Контрольная группа (n=46)			Основная группа (n=48)		
	Интра-операц. ослож-я	После-операц. ослож-я	Леталь-ные	Интра-операц. ослож-я	После-операц. ослож-я	Леталь-ность
Лапароскопич-я холецистэктомия	–	–	–	–	–	–
Лапаротомия, холецистэктомия, холедоходуоденоанастомоз	–	–	–	–	–	–
Панкреатодуоденальная резекция	4	5	1	2	3	–
Лапаротомия, холецистэктомия, клиновидная резекция печени, резекция желчных протоков, бигепатикосюностомия	2	3	1	–	1	–
Лапаротомия, резекция желчных протоков, бигепатикосюностомия	1	3	–	–	–	–
Лапаротомия, холецистостомия с Брауновским соустьем	–	3	–	–	1	–
Лапаротомия, холецисто + гастро-энтероан-з	–	–	–	–	–	–
ИТОГО:	7	14	3	2 $\chi^2= 2,16$ $p=0,14$	5 $\chi^2= 4,66$ $p=0,031$	0 $\chi^2= 1,47$ $p=0,23$

Среди пациентов, оперированных в один этап интраоперационные осложнения отмечены в 3(3,8%) наблюдениях, из них в контрольной группе -2, в основной – 1. Послеоперационные осложнения имелись в 14(18%), из них в кон-

трольной – 9, основной – 5. Летальные исходы в группе пациентов оперированных в один этап отмечено в 4(5%) наблюдениях, 3 – в контрольной группе и 1 – в основной. Всего, из включенных в исследование пациентов, умерло 9(4,7%). Трое из них после декомпрессии БТ на почве нарастающей печеночно-почечной недостаточности (контрольная группа).

3.2 СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ С СМЖ

В основе развития синдрома «быстрой» декомпрессии БТ при СМЖ лежит цитолиз гепатоцитов, инициирующий процесс прогрессирующего некробиоза печеночных клеток. Одним из универсальных механизмов повреждения и даже гибели клеток любых органов, в том числе и печени, являются процессы ПОЛ мембранных структур, обусловленные усиленной выработкой активных форм кислорода. Однако в клетках всех живых организмов действует особая система антиперекисной защиты – комплекс соединений различной природы тормозящих процессы ПОЛ в биологических мембранах (см. I гл.). Нами изучены показатели антиоксидантной активности плазмы крови и ПОЛ у 59 пациентов с СМЖ. Из них 28 больных контрольной группы и 31 пациент основной. Их указанные показатели исследованы до операции, на 3-4 и 6-7 сутки после декомпрессии БТ (табл. 47,48,49).

Показатели МДА в плазме крови (M±σ)

Таблица 47

Группы больных	МДА (мкмоль/л)		
	До операции	3-4 сутки после декомпрессии БТ	6-8 сутки декомпрессии БТ
Контрольная (n=28)	13,292±1,112	16,640±1,172	7,330±0,290
Основная (n=31)	13,388±1,131	15,112±1,183	6,012±0,066
df=57	p=0,0744	p<0,0001	p<0,0001

Показатели глутатиона в эритроцитах (M±σ)

Таблица 48

Группы больных	Глутатион (мкмоль/мг белка)		
	До операции	3-4 сутки после декомпрессии БТ	6-8 сутки после декомпрессии БТ
Контрольная (n=28)	13,296±1,133	14,103±1,126	7,33±0,136
Основная (n=31)	13,443±1,141	13,457±1,122	6,11±0,26
p,df=57	p=0,6219	p=0,315	p<0,0001

Показатели уровня окислительной модификации белков (M±σ)

Таблица 49

Группы больных	Уровень окислительной модификации (нмоль/мг белка)					
	До операции		3-4 сутки после декомпрессии БТ		6-8 сутки после декомпрессии БТ	
	исходный	Fe зависимый	исходный	Fe-зависимый	исходный	Fe-зависимый
Контр-я (n=28)	34,766±2,247	151,5±7,6	3,03±0,1	180,9±3,7	3,436±0,117	173,01±8,2
Основная (n=31)	35,122±3,406	153,4±8,2	2,8±0,2	174,6±4,2	2,916±0,213	167,04±9,06
df=186	p=0,3987	p=0,1011	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

Как видно из представленной таблице 47, у пациентов с СМЖ, до операции, отмечались достоверные, по сравнению со здоровыми лицами, повышение МДА в плазме крови (почти в 2 раза). На 3-4 сутки после декомпрессии БТ наблюдалось еще большее повышение МДА.

При этом следует отметить, что в основной группе наблюдаемое послеоперационное повышение МДА достоверно отличалось от контрольной группы (P<0,0001) и нормализация МДА в основной группе больных происходило раньше, чем в контрольной (P<0,0001).

Показатели глутатиона в эритроцитах (табл.48) менялись также, как и МДА, то есть отмечалось достоверное повышение их в контрольной группе и основной группе у пациентов с СМЖ (почти в 2 раза). После декомпрессии БТ на 3-4 сутки, он повышался еще больше (P=0,315), но в основной группе в меньшей степени, чем в контрольной. Нормализация данного показателя в основной группе наступала раньше, чем в контрольной. Такая же закономерность, как в исследованиях МДА и глутатиона получена и при изучении уровня окислительной модификации белков (табл.49).

Наиболее высокие показатели МДА и глутатиона и уровня окислительной модификации белков отмечались у больных со среднетяжелым и тяжелым течением механической желтухи. Так, при легкой форме, на 3-4 сутки после декомпрессии БТ, МДА составил 13,196±1,213 мкмоль/л; среднетяжелой форме – 15,343±2,113 мкмоль/л; тяжелом течении – 17,813±2,41 мкмоль/л.

При легкой форме показатели глутатиона в эритроцитах на 3-4 сутки в среднем составляли 13,112±1,076 мкмоль/мг белка, среднетяжелой форме – 14,211±2,106 мкмоль/мг белка; тяжелом течении -16,713±1,907 мкмоль/мг белка.

При изучении уровня окислительной модификации белков в зависимости от тяжести течения СМЖ выявлена следующая закономерность. Легкое течение СМЖ характеризовалось незначительным подъемом уровня окислительной модификации белков. Так, при легкой форме желтухи уровень окислительной модификации белков на 3-4 сутки после декомпрессии БТ находился в пределах 2,9±0,3 нмоль/мг белка исходный и 177,6±2,9 нмоль/мг белка Fe-зависимый; при среднетяжелом течении – 3,3±0,2 и 186,4±3,6 нмоль/мг белка соответствен-

но; тяжелом течении – $3,9 \pm 0,3$ и $189,7 \pm 4,1$ нмоль/мг белка соответственно.

Для наглядности изложенного приводим два клинических наблюдения (контрольная группа и основная группа)

1. Пациент М, 66 лет, м.к.№ 11/0023, поступил в клинику общей хирургии ФБГОУ ВО «Даггосмедуниверситет» МЗ РФ 11.01.2012г. с диагнозом: «Механическая желтуха». При поступлении кожные покровы желтушные, АД 140/100 мм.рт.ст., ЧСС – 64 ударов в минуту. Общий анализ крови: Нв – 109 г/л, эритроциты – 3,4, лейкоциты – $4,7 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 49 мм/час. Биохимический анализ крови: общий билирубин крови – 316,7 мкмоль/л, щелочная фосфотаза -813,4 U/L, АсАТ–360,3 U/L, АлАТ – 358,2 U/L, мочевины – 10,1 ммоль/л, креатинин – 186,3 ммоль/л. МДА плазмы крови – 13,119 мкмоль/л; глутатион – 13,280 мкмоль/мг белка. Уровень окислительной модификации: исходный – 34,772 нмоль/мг белка; Fe- зависимый – 152,8 нмоль/мг белка.

УЗИ органов брюшной полости – печень 16,5 см. контуры ровные. Паренхима повышенной эхогенности, неоднородная. Долевые желчные ходы расширены до 0,5-0,7 см. Холедох четко не визуализируется, сосудистый рисунок прослеживается. Желчный пузырь в виде гиперэхогенного образования неоднородной структуры. Поджелудочная железа – 2,9 x 2,2 x 2,7 см. контуры ровные, паренхима повышенной эхогенности, умеренно неоднородная. 14.01.2012г. выполнена ЧЧХС, обструкция БТ на уровне впадения пузырного протока (центральная обструкция БТ на почве С-г желчного пузыря). За сутки после ЧЧХС по дренажу вышла мутная желчь в количестве 750,0 мл., на 3-е сутки – 1300,0 мл. МДА – 16,813 мкмоль/л; глутатион – 14,187 мкмоль/мг белка; уровень окислительной модификации: исходный – 3,01 нмоль/мг белка; Fe-зависимый – 180,6 нмоль/мг белка. На 6-8 сутки после декомпрессии БТ на фоне проводимой гепатотропной и инфузионной терапии: общий билирубин – 169,4 мкмоль/л, щелочная фосфотаза -712,3 U/L, АсАТ–278,4 U/L, АлАТ – 293,4U/L, мочевины – 10,2 ммоль/л, креатинин – 140,3 ммоль/л, МДА – 7,335 мкмоль/л, глутатион – 7,34 мкмоль/мг белка; уровень окислительной модификации: исходный-3,312 нмоль/мг белка; Fe-зависимый – 173,03 нмоль/мг белка.

Состояние пациента после операции постепенно улучшилось, отделяемое по дренажу постепенно стабилизировалось и к дню выписки составило 670,0 мл за сутки. Выписан 20.01.2012 с рекомендациями проводить гепатотропную терапию в районной больнице по месту жительства.

2. Пациентка Ю., 1930 года рождения, м.к.№11/0006, поступила в клинику общей хирургии ФБГОУ ВО «Даггосмедуниверситет» МЗ РД 30.12.2012г. с диагнозом «С-г головки поджелудочной железы, дистальная обструкция БТ, механическая желтуха». При поступлении кожные покровы желтушны. АД 120/70мм рт.ст., PS – 76 ударов в минуту. Общий анализ крови: Нв-126г/л, лейкоциты - $8,6 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, СОЭ – 45мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес -1012, белок – 0,09г/л, лейкоциты - 3-4 в поле зрения. Биохимические анализы крови: общий билирубин – 312,8 мкмоль/л, щелочная фосфотаза -883,4 U/L, АсАТ–387,2 U/L, АлАТ – 397,4 U/L, мочевины – 8,9

ммоль/л, креатинин – 147,3 ммоль/л. МДА – 13,380 мкмоль/л, глутатион – 13,439 мкмоль/мг белка, уровень окислительной модификации: исходный – 35,100 нмоль/мг белка, Fe-зависимый – 176,2 нмоль/мг белка.

УЗИ брюшной полости: правая доля печени КВР – 152 мм, толщина -130 мм, левая доля ККР – 99 мм, толщина – 70 мм. Контуры печени ровные, экзогенность повышенной плотности, эхоструктура светло-зернистая, гетерогенная. Долевые протоки от 9 до 12 мм, сегментарные 6-7-8, холедох до 18 мм. желчный пузырь –136 x 45 x 50 см, стенка 2мм, в полости множество конкрементов. Поджелудочная железа: головка – 32 мм, тело – 21 мм, хвост – 29 мм, контуры ровные, эхоструктура зернистая, однородная. Селезенка размерами 108 x 52 мм.

В день поступления выполнена ЧЧХС. В 1-е сутки количество отделяемой по дренажу желчи составило 680,0 мл., на 3-е сутки на фоне проводимой терапии по разработанной нами схеме антиоксидантной поддержки гепатоцитов количество желчи выделяемой за сутки стало 940 мл. Общий билирубин крови – 142 мкмоль/л, щелочная фосфатаза - 417,2 U/L, АсАТ–191,6 U/L, АлАТ – 203,2 U/L, мочевины – 7,4 ммоль/л, креатинин – 127,4ммоль/л., МДА – 14,600 мкмоль/л, глутатион – 13,312мкмоль/л, уровень окислительной модификации белка: исходный 2,8 нмоль/мг белка, Fe-зависимый – 173,8 нмоль/мг белка.

11.01.2013г. выполнена операция-лапаротомия, биопсия головки поджелудочной железы, биопсия печени, холецистоэнтероанастомоз с Брауновским соустьем. Состояние пациентки улучшилось, выписана из клиники 18.01.2013года.

При гистологическом исследовании биоптата печени выявлена следующая морфологическая картина. Трабекулярное строение печени во многих полях зрения значительно нарушено (рис.23). Отмечается вакуольная дистрофия (пылевидное и крупнокапельное ожирение) гепатоцитов преимущественно центральных отделов (рис.24). В желчных протоках и желчных капиллярах выражен холестаза, просветы их расширены. В центральных отделах печеночных долек определяются «озера желчи», гепатоциты здесь находятся в состоянии цитолиза (деструкции) (рис.25). В периферических отделах наблюдается очаговое разрастание соединительной ткани, что может быть связано с гибелью печеночных клеток, коллапсом стромы и активизацией синусоидальных липоцитов (клеток Ито). В периферических отделах печеночных долек наблюдается дилатация портальных трактов, а также фибропластическая реакция в перипортальных полях с проникновением соединительнотканых перегородок вглубь дольки, но без их пересечения, т.е. формируется неполный септальный цирроз (рис.26). В новообразованной фиброзной строме определяется лимфо-плазмоцитарная воспалительная инфильтрация (рис.27).

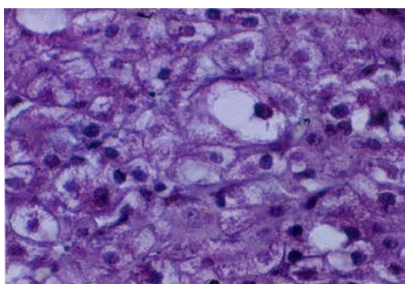


Рисунок 23

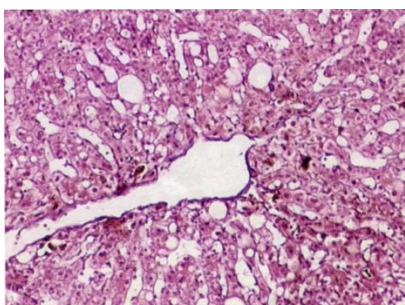


Рисунок 24

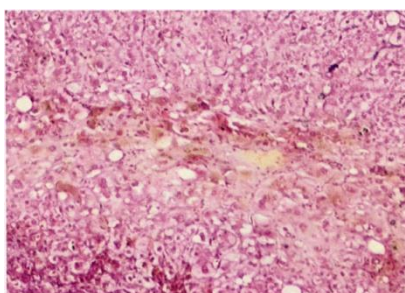


Рисунок 25

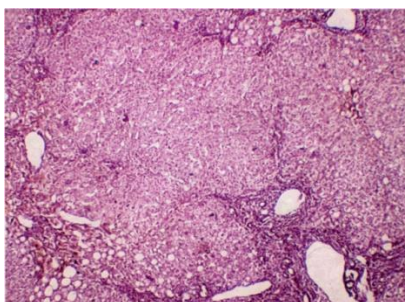


Рисунок 26

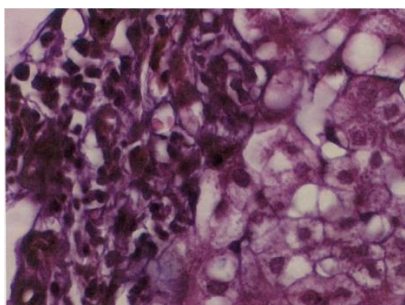


Рисунок 27

Приведенные клинические примеры еще раз подтверждают, что при проведении антиоксидантной терапии пациентам после декомпрессии БТ вероятность развития синдрома «быстрой» декомпрессии значительно уменьшается и тем самым существенно сокращаются сроки подготовки пациентов ко второму этапу операции. Кроме того, риск развития интра- и послеоперационных осложнений уменьшается.

3.3 Анализ специфических осложнений после декомпрессии БТ

В контрольной группе пациентов двухэтапная тактика была предпринята в 56 наблюдениях и на первом этапе им проведена декомпрессия БТ с подбором доступа в зависимости от уровня обструкции БТ. Специфические осложнения отмечены в 5 (8,9%) наблюдениях. Число осложнений в зависимости от методики декомпрессии БТ представлен в таблице 50.

Распределение пациентов в зависимости от вида декомпрессии БТ и число возникших осложнений (контрольная группа)

Таблица 50

Вид декомпрессии БТ	Количество больных	Количество осложнений	
		Абс.	%
1.Проксимальный доступ	22	2 $P_{1,2} = 0,82$ $P_{1,3} = 0,40$	9,1
2.Центральный доступ	28	1 $P_{2,3} = 0,124$	3,6
3.Дистальный доступ	6	2	33,3

Как видно, из представленной таблицы, при декомпрессии БТ проксимальным доступом специфические осложнения отмечены в 9,1% наблюдений (2 случая).

У одного пациента имело место дислокации катетера, выполнена его переустановка, а во втором случае – гемобилия, которая остановлена повторными консервативными мероприятиями. Характерными специфическими осложнениями в наблюдениях, где был применен центральный доступ, являются выпадение катетера из просвета желчного пузыря. Данное осложнение нами отмечено в 1(3,6%) случае. ЭРХПГ с папиллосфинктеротомией осложнилось кровотечением в 2(33,3%) наблюдениях. Клинически это проявилось тошнотой и рвотой, свежей и измененной кровью через 5 и 6 часов после вмешательства. Источником кровотечения в обоих случаях был небольшой артериальный сосуд. Выполнен инъекционный гемостаз с положительным эффектом. Рецидив кровотечения не отмечен.

В основной группе на первом этапе лечения специфические осложнения отмечены в 6(11,1%) случаях. Число осложнений в зависимости от вида доступа к БТ представлено в таблице 51.

Распределение пациентов в зависимости от вида декомпрессии БТ и число возникших осложнений (основная группа)

Таблица 51

Вид декомпрессии БТ	Кол-во больных	Количество осложнений		χ^2 , Р
		Абс.	%	
1.Проксимальный доступ	18	1 Р1, 2 = 0,6 Р1, 3 = 0,79	5,5	$\chi^2 = 0,03$ Р = 0,86
2.Центральный доступ	32	2 Р2, 3 = 0,75	11,0	$\chi^2 = 0,01$ Р = 0,91
3.Дистальный доступ	4	1	5,5	$\chi^2 = 0,18$ Р = 0,67

Примечание: χ^2 , Р- по сравнению с контрольной группой табл.50

Как видно из представленной таблицы, специфические осложнения на первом этапе лечения в основной группе больных имелись в 4(7,4%) наблюдениях. Из них гемобилия имелась у 1 пациента, что характерно для декомпрессии БТ проксимальным доступом: остановлено консервативным путем. Выпадение катетера из просвета пузыря отмечено в 2-х наблюдениях. Выполнена переустановка катетера под УЗ - наведением. И при дистальном доступе в 1-м наблюдении отмечено кровотечение из зоны папиллотомии. Выполнен эндоскопический инъекционный гемостаз с положительным эффектом.

Сроки декомпрессии БТ определялись по достижению нормализации всех исследуемых клинико-лабораторных показателей и по стабилизации функций жизненно важных органов. И они были определяющими для выполнения второго этапа операции, направленного на радикальную коррекцию патологии БТ и при ее невозможности, на внутреннее отведение желчи.

В контрольной группе больных сроки декомпрессии БТ составили $14,6 \pm 2,7$ суток, а в основной – $12,3 \pm 1,9$ суток (Р=0,0003).

Одноэтапные оперативные вмешательства, направленные на внутреннее отведение желчи (БДА) в контрольной группе пациентов, были выполнены в 38(40,4%) наблюдениях. Специфические послеоперационные осложнения были отмечены в 5(13,1%) случаях. Из них послеоперационный панкреонекроз в 1 наблюдении, пациентка умерла; несостоятельность БДА в 1 наблюдении и прогрессирование печеночной недостаточности в 1 случае. В случае несостоятельности БДА была выполнена релапаротомия, наступило выздоровление. В наблюдении, где имело место прогрессирование печеночной недостаточности отмечен летальный исход. Нагноение раны имело место у 2-х пациентов. Летальность среди данной группы больных составила 5,2%. Неспецифические осложнения имели место в 3(8,0%) наблюдениях, из них госпитальная пневмония - у 2-х пациентов, гипертонический криз – у 1 пациента. Все 3 пациента выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

В основной группе больных (40 пациентов) после одномоментного оперативного вмешательства, направленного на внутреннее отведение желчи, специ-

фические осложнения отмечены в 3(7,5%) наблюдениях. Из них в 1 случае имело место желчеистечение в брюшную полость мимо наружного дренажа БТ. Выполнена релапаротомия, санация брюшной полости, редренирование БТ. У пациентов в послеоперационном периоде начала прогрессировать печеночная недостаточность с летальным исходом. В других наблюдениях также имело место желчеистечение на почве частичной несостоятельности БДА, улавливаемое страховочными дренажами. В этих случаях наступило выздоровление. Неспецифические послеоперационные осложнения в основной группе, оперированные в один этап, не отмечены. Послеоперационная летальность в данной анализируемой группе составила 2,5%.

Двухэтапная тактика в контрольной группе пациентов была предпринята в 46(48,9%) наблюдениях. Длительность декомпрессии, как было сказано выше, составила $14,6 \pm 2,7$ суток. Специфические послеоперационные осложнения имели место в 4 (8,7%) наблюдениях. Несостоятельность БДА отмечена в 2 случаях и 2-х наблюдениях несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза на почве послеоперационного панкреатита. Умерла одна пациентка от тяжелого эндотоксикоза, развившегося на почве панкреонекроза и распространенного панкреатогенного перитонита. В остальных случаях проведенная ранняя релапаротомия позволила выписать пациентов с улучшением состояния.

Неспецифические осложнения отмечены в 3(6,5%) наблюдениях, из них госпитальная пневмония в 2 случаях и инфаркт миокарда в одном наблюдении. В последнем случае отмечен летальный исход. Послеоперационная летальность в этой группе пациентов составила 4,4%.

В основной группе больных, оперированных в два этапа длительность декомпрессии БТ составила $12,3 \pm 1,9$ суток. Послеоперационные осложнения отмечены у 3(6,2%), из них у 2(4,2%) пациентов специфические (несостоятельность БДА), а у 1 (2,1%) неспецифические (правосторонний экссудативный плеврит). Пациентам со специфическими осложнениями была проведена релапаротомия с наружным отведением желчи, наступило выздоровление, а в случае экссудативного плеврита проведена двукратная пункция плевральной полости с эвакуацией выпота, наступило выздоровление. Летальных исходов в данной группе больных не отмечено.

Глава IV. Обсуждение результатов исследования

Пациентов с СМЖ с каждым годом становится все больше и больше. Это связано с ростом заболеваемости ЖКБ и опухолевого процесса гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Проведение радикальных и паллиативных вмешательств на высоте желтухи увеличивает рост послеоперационных осложнений до 79-86% и сопровождается высокой послеоперационной летальностью. По данным последних лет она достигает до 40-57%. В случаях применения двухэтапной тактики оперативного лечения летальность не выше 7,7 %. Тем не менее в литературе прослеживается живая дискуссия в плане одноэтапных вмешательств при СМЖ. Существует ряд работ, где указывают отсутствие различия в частоте послеоперационных осложнений, и летальности в группах пациентов с одноэтапными оперативными вмешательствами и оперированных с предварительной декомпрессией БТ. В настоящее время многие хирурги-гепатологи утверждают, что гипербилирубинемия является патенциальным фактором риска неудовлетворительных послеоперационных результатов.

При двухэтапной тактике, после декомпрессии БТ, возникает вторая проблема - синдром «ускоренной декомпрессии» БТ. Быстрая ликвидация желтухи, особенно при длительном ее существовании, приводит к нарастанию печеночной недостаточности. Это доказано в эксперименте на животных и нередко наблюдается в клинической практике. Механизм развития печеночной недостаточности до конца не изучен, однако в литературе имеются данные, которые объясняют генез развития синдрома «ускоренной» декомпрессии БТ. При СМЖ и так имеются выраженные нарушения функций печени. Желчная гипертензия приводит к резкому расширению желчных капилляров. В этих условиях желчь оказывает сильное давление на печеночные клетки, раздвигая их, создает сообщения желчных капилляров с пространственным Диссе. Данная ситуация значительно уменьшает порталный кровоток. «Ускоренная» декомпрессия за счет резкого перепада давления в желчных капиллярах приводит редукции воротного кровотока, морфологическим нарушениям в виде дезорганизации и диссоциации печеночных трабекул, повреждаются гепатоциты (рис.23, 24,25,26,27). В этом механизме некоторые исследователи важную роль отводят перекисному окислению липидов.

Клинически синдром «ускоренной» декомпрессии БТ характеризуется нарастанием холестаза, ухудшением аппетита, прогрессированием печеночной энцефалопатии, нарастанием креатинина и мочевины, олигурией, нестабильностью гемодинамики и т.д.

Профилактика синдрома «ускоренной» декомпрессии имеет давнюю историю на начальном этапе хирургии. Решение данной проблемы выдели в проведении так называемой дозированной декомпрессии БТ, подразумевающая более медленный темп оттока желчи. Для этого были предложены такие методы, как: холецистоназогастральный экстракорпоральный шунт; пережатие наружного дренажа с последующим его открытием; поднятие и опускание конца дренажа

на определенную высоту; использование дренажей малого диаметра. Предложены также сложные устройства для регулирования давления в протоках. Однако, использование всех вышеуказанных методик профилактики не привело к уменьшению частоты синдрома «ускоренной» декомпрессии БТ.

Приоритет для решения данной проблемы, по-видимому, должно отдать интенсивной терапии, направленной на комплексную защиту гепатоцитов, с учетом того факта, что перекисное окисление липидов играет важную роль в механизме повреждения гепатоцитов.

Если при проксимальной и центральной обструкциях БТ единственным способом декомпрессии БТ является проксимальный доступ - ЧЧХС, то вопрос о доступе к БТ с целью его декомпрессии при дистальной обструкции БТ остается не до конца решенным.

С точки зрения возникновения синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ наш опыт проведения декомпрессии БТ при дистальной его обструкции показывает, что проксимальный доступ (ЧЧХС) обеспечивает медленный темп декомпрессии и сопровождается достоверно меньшим числом осложнений и летальности на первом этапе лечения механической желтухи средней тяжести и тяжелой степени. В случаях невозможности его проведения по техническим или иным сложностям, следует отдать предпочтение холецистостомии выполняемой малоинвазивными способами: холецистостомия из мини доступа, лапароскопическая чреспеченочная холецистостомия, холецистостомия по разработанной нами методике (патент РФ №012680 от 19.04.2004г.), холецистостомия под УЗ-навигацией.

Во всех случаях проведения декомпрессии БТ центральным доступом мы использовали дренажи малого диаметра. В случаях проявления первых признаков синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ в нашей практике применяются методика удлинения дренажной трубки с целью создания медленного, пассивного темпа желчеоттока.

Для прогнозирования развития синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ имеет значение такие факторы, как медленное снижение уровня общего билирубина крови; повышение активности щелочной фосфатазы, АсАТ и АлАТ; повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Анализ клинико-лабораторных данных показывает, что при СМЖ имеет место значительные метаболические и морфологические нарушения, которые быстрее нормализуются у пациентов с центральным вариантом декомпрессии БТ.

При развитии синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ имеет место уменьшение суточного дебита желчи, а в процессе его разрешения – увеличения количества желчи, отделяемого по дренажу.

Диаметр дренирующего БТ катетера все таки имеет значение. Наши наблюдения показали, что при диаметре катетера больше 5 мм высокая вероятность развития синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ.

Сравнительный анализ результатов декомпрессии БТ в зависимости от доступа показал, что меньше всего синдром «ускоренной декомпрессии» БТ развивается в случаях применения дистального доступа. В наших наблюдениях он не был отмечен. Наиболее часто синдром «ускоренной декомпрессии» развивался при применении центрального доступа (основная группа-6,3%, контрольная-57,1%). При применении проксимального доступа эти показатели выглядели следующим образом: контрольная группа – 18,1%, основная - 5,5%, следовательно, наиболее оптимальным является дистальный доступ, при котором желчь поступает в ЖКТ и потерей воды и электролитов, а также других компонентов практически исключены. Частое развитие данного синдрома среди пациентов, которым проведена декомпрессия БТ центральным доступом связано, по-видимому, с тем, что при нем наиболее короткий путь желчеоттока среди всех трех вариантов декомпрессии БТ. В связи с этим мы считаем, что в случаях проведения декомпрессии БТ центральным доступом, следует использовать медленный темп за счет удлинения пути оттока желчи и применения катетеров меньшего диаметра. Однако, при этом следует помнить, что медленный темп декомпрессии может оказать негативное влияние на функцию печеночных клеток и может не обеспечить быстрее снятие интоксикации организма, особенно у пациентов с гнойным холангитом.

Многие пациенты с СМЖ подвергаются и к одноэтапным оперативным вмешательствам, особенно больные с легкой формой МЖ. Развитие синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ при этом наблюдается чаще, чем при использовании двухэтапной тактики. Объясняется это тем, что пациенты, во-первых, подвергаются к операции и общему обезболиванию на высоте желтухи, и во-вторых им выполняется билиодигестивные анастомозы, при которых безусловно возникает более «короткий» путь желчеоттока. В наших наблюдениях данный синдром чаще всего имел место при наложении холедоходуоденоанастомоза.

Среди пациентов с тяжелой формой желтухи синдром «ускоренной декомпрессии» БТ развивается чаще. Частое развитие его отмечается также при длительной желтухе, когда имеет место чрезмерная дилатация БТ.

В этих условиях должна быть проведена профилактика синдрома. Использование различных технических приемов, способ декомпрессии БТ, доступ к нему, путь декомпрессии имеет значение, но указанные мероприятия окончательно вопрос не решают.

Проведённые нами исследования по антиоксидантной поддержке гепатоцитов после декомпрессии БТ, путем использования разработанной нами схеме антиоксидантной и гепатотропной терапии показали значительный успех данной терапии. Этому свидетельствуют полученные нами данные, то есть в контрольной группе на первом этапе лечения специфические осложнения отмечены в 11% наблюдениях, в основной -7,4%; сроки декомпрессии - $14,6 \pm 2,7$ и $12,3 \pm 1,9$ суток соответственно. Специфические послеоперационные осложнения при одноэтапных оперативных вмешательствах - 13,1% и 7,5% соответ-

ственно, так и летальность -5,2% и 2,5% соответственно.

При двухэтапной тактике специфические послеоперационные осложнения отмечены в 8,7% в контрольной группе пациентов, в основной – 6,2%, послеоперационная летальность в контрольной группе составила 4,4 %, в основной – 0 %.

Таким образом, синдром «ускоренной декомпрессии» БТ неизбежен после дренирования желчных путей с целью отведения токсической и гнойной желчи наружу, либо в ЖКТ, и представляет определенную опасность для жизни пациентов. При тяжелом и длительном СМЖ, особенно при чрезмерной дилатации БТ необходимо проводить профилактические мероприятия. Наряду с известными способами профилактики данного синдрома необходимо проводить антиоксидантную и гепатотропную терапию по предлагаемой нами схеме. С мнением приведенной в работе О.Н. Момуновой (2011), что перекисное окисление липидов играет важную роль в повреждении гепатоцитов, и в основном развитие данного синдрома связано именно с указанным механизмом, нужно согласиться. Это положение подтверждается проведенными нами исследованиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Огромный опыт, накопленный зарубежными и отечественными хирургами, показывает, что СМЖ возникает у 15-40% пациентов с ЖКБ и почти у всех больных, имеющих опухолевидное поражение [61].

В настоящее время наблюдается увеличение числа больных СМЖ, что связано с ростом числа онкологических заболеваний ГПДЗ [167, 165, 237]. Выполнение радикальных оперативных вмешательств на высоте желтухи увеличивает риск послеоперационных осложнений до 79-86% [178, 227] и сопровождается высокой послеоперационной летальностью, достигающей 40-57% [169, 211]. Двухэтапный подход к этой категории больных, заключающийся в предварительной декомпрессии БТ и последующей операции, позволил уменьшить послеоперационную летальность до 2,3-7,7 % [92, 93, 225, 252].

Декомпрессия БТ является одной из главных целей и важнейшим компонентом лечебных мероприятий у этих пациентов.

По мнению некоторых авторов [61] все существующие малоинвазивные методы декомпрессии БТ можно разделить на две группы: эндоскопические (без нарушения целостности кожного покрова) и чрескожные.

Малоинвазивные эндоскопические и чрескожные чреспеченочные вмешательства представляют собой эффективный способ восстановления желчеоттока при обструкции БТ. Эти методики позволяют достаточно быстро и эффективно ликвидировать СМЖ и холангит, дают возможность проводить хирургические вмешательства в наиболее благоприятных условиях, в плановом порядке, а у пациентов пожилого возраста с полиморбидностью могут служить альтернативой хирургическому лечению.

Однако имеются данные о том, что быстрая ликвидация выраженной желтухи приводит к ухудшению состояния пациентов в первые 4-5 суток после декомпрессии БТ. И.Д.Прудков в 1981г. описал синдром «быстрой декомпрессии», который проявляется нарастанием желтухи, ухудшением аппетита, прогрессированием печеночной энцефалопатии, ухудшением результатов функциональных проб печени, почек и других органов [36, 37, 40, 139].

Имеются сведения, что быстрая ликвидация желтухи при длительном ее существовании ведет к нарастанию печеночной недостаточности [119, 209]. Механизм развития печеночной недостаточности после биллиарного дренирования при СМЖ до конца не изучен.

В литературе имеются также работы, направленные на снижение темпа декомпрессии БТ, так называемая дозированная или фракционная биллиарная декомпрессия [36, 40].

Сведения о дозированной декомпрессии БТ, как о методе биллиарной декомпрессии, направленном на профилактику развития тяжелой печеночной недостаточности, нуждаются в дальнейшем изучении.

В связи с современной тенденцией к резкому увеличению числа заболеваний органов пищеварения (желудка, желчного пузыря, печени, поджелудочной же-

лезы, кишечника) возрос и интерес к препаратам - цитопротекторам, в данном случае к гепатопротекторам (ГП) [82].

В последнее время в клинической практике стал применяться гепатопротектор ремаксол [Сологуб Т.В. и соавт., 2010]. Ремаксол имеет и антиоксидантный и антихолестатический эффект.

Препаратом активирующим ферментативные процессы цикла Кребса, улучшающим тканевое дыхание и повышающим детоксицирующую функцию печени, нормализующим кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови, является и реамберин.

По данным многих авторов [157] реамберин проявил высокий клинический эффект в качестве дезинтоксикационного средства у больных с тяжелыми формами эндогенной интоксикации в том числе и с СМЖ. Реамберин улучшает функциональную активность печени, что подтверждено динамикой показателей внутриклеточных ферментов печени - щелочной фосфатазы, АсАТ и АлАТ.

Препарат способствует усилению репаративной регенерации гепатоцитов, что проявляется снижением уровня в крови маркерных ферментов поражения ткани печени, обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток [69].

Применение реамберина у больных с СМЖ позволяет уменьшить интоксикацию и метаболические нарушения, улучшить результаты лечения [53].

Реамберин является неплохим ингибитором ПОЛ мембран и хорошим стабилизатором структуры и функции клеточных мембран, и тем самым позволяет создавать оптимальные условия для гомеостаза клеток и тканей при тяжелых эндотоксикозах и органных интоксикациях.

Исследование основано на анализе сведений о 188 пациентов с СМЖ, которым в клинике общей хирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ выполнены различные варианты декомпрессии БТ. СМЖ опухолевого генеза имела у 90 (52,2%) пациентов, доброкачественного генеза – 98(47,8%).

Все пациенты были разделены на две группы:

Пациенты СМЖ, которым применялись традиционные методы декомпрессии БТ и общеизвестная интенсивная терапия – контрольная группа (94 пациента).

Основная группа (94 пациента), которым проводилась антиоксидантная защита гепатоцитов по разработанной нами схеме.

Контрольная и основная группы были сформированы методом случайной выборки.

В большинстве случаев имелся выраженный эндотоксикоз (87,1%), а в некоторых наблюдениях с тяжелой печеночной недостаточностью и энцефалопати-

ей.

При СМЖ доброкачественного генеза, показания к двухэтапному лечению были определены в 18(40,9%) наблюдениях, а в 26(59,1%) случаях выполнены одноэтапные оперативные вмешательства. В случаях СМЖ опухолевого генеза (50), двухэтапная тактика применена в 38(76,0%), одноэтапная - 12(24,0%).

В основной группе пациентов эндотоксикоз тяжелой степени отмечен у 40(47,6%) пациентов, средней тяжести - у 32(38,3%), легкой степени - у 8(9,4%) и у 4(4,7%) пациентов имелась полиорганная недостаточность.

Двухэтапная тактика лечения СМЖ доброкачественного генеза в основной группе больных (54) предпринята в 22(44,8 %) наблюдениях, одноэтапная в 32(55,2 %), а пациентам с желтухой опухолевого генеза(40) – 32 (80,0 %) и 8(20,0 %) соответственно.

При СМЖ опухолевого генеза одномоментные оперативные вмешательства носили радикальный характер (70,0 %), а паллиативные операции были выполнены при распространенном опухолевом процессе и при отсутствии условий для радикального удаления патологического очага.

Двухэтапная тактика лечения СМЖ позволила выполнять радикальные операции в 87,5 % наблюдения. Паллиативные операции проведены лишь в 3(12,5 %) случаях. В 3 (11,1 %) случаях проведение радикальной либо паллиативной операции не представлялось возможным из-за тяжелого состояния пациентов и они были выписаны с полным нарушением отведения желчи на амбулаторное лечение по месту жительства.

Клинико-лабораторные исследования включили изучение жалоб и анамнеза заболеваний, а также клинические данные, выявленные при опросе, осмотре, пальпации, перкуссии, аускультации. У всех больных производили общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови – определение уровня билирубина и его фракций, сахара, белков и его фракций, трансаминаз, щелочной фосфатазы, холестерина, калия, натрия и хлора (в плазме крови), коагулограмму. Для выявления сопутствующих заболеваний проводили ЭКГ и рентгенологические исследования органов грудной клетки. По показаниям проводили спирометрию, фиброгастроскопию, бронхоскопию, рентгенологические исследования желудочно-кишечного тракта, колоноскопию, ирригографию, ирригоскопию, обзорную и экскреторную урографию, компьютерную томографию, МСКТ и МРТ.

Для определения анатомической ситуации гепатопанкреатодуоденальной зоны, наличия условий для декомпрессии БТ, а также определения варианта доступа проводили полипозиционное УЗИ на эхотомоскопах фирм «АЛОКА», «Toshiba», «Lodgik».

Пациентам основной группы в состав послеоперационной инфузионной терапии были включены следующие препараты: гептрал 400мг 1раз в сутки на 5% глюкозе внутривенно капельно; ремаксол 200мл внутривенно капельно 2 раза в сутки; реамберин 200 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки. Общий объемом

инфузий в группе не превышал 2000 мл в сутки.

Пациентам контрольной группы в состав послеоперационной инфузионной терапии вошли: гептрал 400 мг 1раз в сутки внутривенно капельно на 5% растворе глюкозы; эссенциале 5мл внутривенно капельно на 5% растворе глюкозы 1раз в сутки; гемодез 200мл внутривенно капельно 1раз в сутки. Общий объем инфузии в группе также не превышал 2000 мл в сутки.

Декомпрессия БТ центральным доступом выполнена 60(31,9%) пациентам с СМЖ, из них в 28(46,61%) наблюдениях в контрольной группе и 32(53,4%) – в основной.

У пациентов контрольной группы с декомпрессией БТ центральным доступом происходило снижение интоксикации на 7-8 сутки ($7,5 \pm 0,66$), а в основной – на 6-7 сутки ($6,3 \pm 0,22$).

Нормализация содержания общего билирубина сыворотки крови в контрольной группе больных наступала в среднем на $26,6 \pm 3,2$ сутки, а в основной - на $15,8 \pm 2,7$ сутки ($P=0,00$).

Снижение активности щелочной фосфатазы в первые сутки после декомпрессии БТ происходило также, как и в основной группе пациентов. Начиная 4-5 суток в контрольной группе пациентов активность фермента стала повышаться и держалась на высоких цифрах длительное время. Связано это было с развитием у 57,1% больных печеночной недостаточности.

Активность АсАТ и АлАТ сыворотки крови в контрольной группе начиная с 5-6 суток нарастала так же, как и активность щелочной фосфатазы и была связана с развитием у 16 пациентов контрольной группы синдрома «ускоренной» декомпрессии БТ. В контрольной группе больных, синдром «ускоренной» декомпрессии БТ отмечен у 16(57,1%) пациентов, а в основной у 2(6,3%).

Суточный дебит желчи пациентов, у которых имел место указанный синдром, составил $1570,8 \pm 143,5$ мл, а у остальных - $634,6 \pm 129,4$ мл. У 6 (37,5%) пациентов из 16 имело место уменьшение количества желчи в сроки развития синдрома «ускоренной» декомпрессии БТ, а в процессе разрешения синдрома - увеличение ее дебита.

Нами также было обращено внимание на темп декомпрессии БТ при центральном доступе и его связь с диаметром дренирующего катетера. При этом отмечено развитие синдрома «ускоренной» декомпрессии в случаях, где была использована силиконовая трубка диаметром больше 5мм.

Клиника холангита в постдекомпрессионном периоде пациентов с декомпрессией БТ центральным доступом отмечена у 8(13,3%). Проводилась интенсивная консервативная терапия по традиционной схеме. На фоне лечения воспалительный процесс разрешился в течении $4,3 \pm 0,6$ суток.

Среди пациентов контрольной группы средние сроки декомпрессии БТ центральным доступом составили $26,4 \pm 7,3$ суток, а в основной – $21,6 \pm 3,3$ суток ($P=0,001$). Статистически достоверное различие в средних сроках декомпрессии БТ связано также с развитием в контрольной группе в 57,1% наблюдениях син-

дром «ускоренной» декомпрессии БТ, что потребовало проведение дополнительных лечебных мероприятий.

Декомпрессия БТ проксимальным доступом при СМЖ проведена 40(21,3%) пациентов, из них в контрольной группе 22(55,0%), основной-18(45,0%). В 10(25,0%) наблюдениях осуществлено наружно-внутреннее дренирование БТ.

Нормализация температуры тела в среднем в контрольной группе происходила на 4-5 сутки ($4,1 \pm 0,64$), а в основной – на 3-4 сутки ($3,9 \pm 0,61$) от момента декомпрессии БТ ($P=0,22$). ЛИИ у пациентов с декомпрессией БТ проксимальным доступом нормализовался быстрее в основной группе, чем в контрольной

Нормализация содержания общего билирубина сыворотки крови в контрольной группе больных наступала в среднем на $22,4 \pm 2,9$ сутки. В контрольной группе клиника синдрома «ускоренной» декомпрессии БТ отмечена у 4(18,2%) больных, в основной группе данный синдром отмечен 1(5,5%) случае.

Нормализация активности щелочной фосфатазы в контрольной группе больных происходило значительно медленнее, чем в основной группе и на 6-8 сутки, имел место некоторый подъем активности фермента в контрольной группе.

В основной группе больных функция печени восстанавливается быстрее, чем в контрольной, где использовалась разработанная нами схема гепатотропной антиоксидантной терапии.

Среди пациентов с декомпрессией БТ проксимальным доступом синдром «ускоренной» декомпрессии БТ отмечен в 5(12,5%) случаях (4 наблюдения в контрольной группе, одно - в основной). Суточный дебит желчи пациентов, у которых имело место данный синдром составил $1486,4 \pm 127,6$ мл, а у остальных пациентов $642,9 \pm 95,6$ мл. Увеличение объема выделяемой желчи отмечена у 2 пациентов с синдромом «ускоренной» декомпрессии БТ.

Клиника холангита среди наблюдений с проксимальной декомпрессией БТ отмечена у 6(15,0%) пациентов. Проводилась интенсивная комплексная терапия и холангит разрешился в течение $5,2 \pm 0,7$ суток. Сроки декомпрессии БТ в контрольной группе составили $28,6 \pm 4,3$ суток, в основной - $23,2 \pm 3,6$ суток ($P=0,00$). Эти сроки статистически достоверно отличались в сравниваемых группах.

Декомпрессия БТ дистальным доступом при СМЖ доброкачественного генеза была проведена 16 пациентам, из них 6 были включены в основную группу и 9 в контрольную. В 6 наблюдениях (37,4%) отмечены специфические осложнения эндоскопической ретроградной декомпрессии:

При поступлении в клинику средний показатель общего количества лейкоцитов периферической крови пациентов с декомпрессией БТ дистальным доступом в контрольной группе составил $13,8 \pm 0,13$, в основной – $12,9 \pm 0,21$ ($P=0,00$). Средние сроки их нормализации составили $6,4 \pm 0,17$ и $5,9 \pm 0,14$ сутки соответственно ($P=0,00$).

У пациентов с декомпрессией БТ дистальным доступом ЛИИ до деком-

прессии в контрольной группе равнялся $3,8 \pm 0,71$; основной – $3,9 \pm 0,71$. Средние показатели нормализации ЛИИ $18,7 \pm 0,56$ и $9,6 \pm 0,73$ суток соответственно. Статистически достоверное различие между показателями в сравниваемых группах не выявлено.

Уровень общего билирубина крови при поступлении в клинику в случаях с декомпрессией БТ дистальным доступом равнялся в контрольной группе $143,5 \pm 3,6$ мкмоль/л, основной - $152,6 \pm 4,3$ мкмоль/л. После назобилиарного дренирования во все исследуемые сроки между сравниваемыми показателями статистически значимой разницы не отмечено. Средние сроки нормализации уровня общего билирубина сыворотки крови определялись в контрольной группе на $28,9 \pm 2,61$ сутки, в основной на $21,4 \pm 3,1$ сутки.

Показатели активности щелочной фосфатазы при поступлении пациентов в клинику равнялись в контрольной группе $1013,1 \pm 12,3$ U/L, в основной - $1109,0 \pm 8,2$. Средние сроки снижения активности фермента до нормы у пациентов с декомпрессией БТ дистальным доступом определялись $26,3 \pm 2,1$ и $20,6 \pm 3,3$ U/L соответственно.

На момент госпитализации активность фермента АлАТ у пациентов включенных в контрольную группу с декомпрессией БТ дистальным доступом составляла $157,4 \pm 2,1$, в основной - $159,1 \pm 3,2$. После декомпрессии на всех этапах исследования между показателями не выявлена статистически значимая разница. Средние сроки нормализации показателей АлАТ определялись в контрольной группе на $23,3 \pm 2,6$ сутки после декомпрессии, в основной на $19,9 \pm 1,6$ сутки. Аналогичные были данные и по активности фермента АсАТ.

Показатели мочевины и креатинина у пациентов с декомпрессией БТ дистальным доступом при поступлении в клинику равнялись в контрольной группе $8,9 \pm 0,7$ ммоль/л; $144,3 \pm 3,8$ мкмоль/л соответственно, в основной – $8,8 \pm 0,6$ ммоль/л; $146,4 \pm 3,2$ мкмоль/л соответственно. После декомпрессии БТ на всех этапах исследования пациентов между показателями основной и контрольной группы статистически достоверной разницы не отмечены. Сроки нормализации данных показателей составили $22,4 \pm 2,0$ и $21,6 \pm 1,8$ суток соответственно.

Среди 188 пациентов с СМЖ легкая степень желтухи имела всего лишь у 12 (6,4%) пациентов. Им всем была использована одноэтапная хирургическая тактика. Последняя была также использована 66 пациентам с СМЖ средней и тяжелой степени, в основном, наблюдениях с доброкачественным характером желтухи (45). В 110 (58,5%) случаях СМЖ средней и тяжелой степени принята двухэтапная тактика хирургического лечения. Среди пациентов с СМЖ оперированных в один этап (78 чел.), пациенты контрольной группы составили 38 чел., основной - 40.

Среди пациентов с СМЖ, оперированных в один этап, синдром «ускоренной» декомпрессии БТ развился у 17 (21,8%) пациентов. Из них данный синдром развился в контрольной группе у 14 (36,9%) пациентов, в основной - у 3 (7,5%) больных.

К операциям, где наметился «относительно медленный темп» желчеоттока

отнесены: холецистоеюноанастомоз, холецистодуоденоанастомоз, наружное дренирование БТ, то есть операции, где имелся антеградный вид желчеотведения «быстрый темп» желчеоттока отмечен в случаях формирования холедоходуоденоанастомоза и при папиллосфинктеротомии. Анализ показал, что синдром «быстрой» декомпрессии БТ, в основном, имело место у пациентов, которым был наложен холедоходуоденоанастомоз (14 наблюдений).

У пациентов с желтухой легкой степени после первого этапа лечения (декомпрессии БТ) и одномоментного внутреннего отведения желчи отмечен более быстрый темп разрешения интоксикации, желтухи и нормализации показателей трансаминаз. У пациентов с желтухой средней тяжести темпы разрешения холестаза и интоксикации различались почти по всем показателям, а у пациентов с СМЖ тяжелой степени сроки нормализации показателей были намного выше.

В основной группе пациентов темпы разрешения желтухи и интоксикации были значительно быстрее, чем в контрольной группе. Цитолиз гепатоцитов после декомпрессии БТ и связанный с ним синдром «быстрой» декомпрессии БТ чаще наблюдался в контрольной группе. В основной группе синдром «быстрой» декомпрессии БТ развился у 7(7,4%) пациентов, в контрольной – 34(35,1%) ($\chi^2=22,4$; $P=0,00$).

Сроки декомпрессии БТ при двухэтапной тактике в контрольной группе бпациентов составили в среднем $24,3 \pm 6,9$, основной $20,1 \pm 1,6$ суток ($P=0,001$).

При двухэтапной тактике лечения СМЖ на втором этапе были выполнены оперативные вмешательства 94(50%) пациентам: в контрольной группе – 46, основной – 48.

Среди пациентов, оперированных в один этап, интраоперационные осложнения отмечены в 3(3,8%) наблюдениях, из них в контрольной группе -2, в основной – 1. Послеоперационные осложнения имелись в 14(18%), из них в контрольной – 9, основной – 5. Летальный исход, в группе больных оперированных в один этап, отмечен в 4(5%) наблюдениях, 3 – в контрольной группе и 1 – в основной. Всего из включенных в исследование пациентов умерло 9(4,7%). Трое из них после декомпрессии БТ на почве нарастающей печеночно-почечной недостаточности (контрольная группа).

В основе развития синдрома «быстрой» декомпрессии БТ при СМЖ лежит цитолиз гепатоцитов, инициирующий процесс прогрессирующего некробиоза печеночных клеток. Одним из универсальных механизмов повреждения и даже гибели клеток любых органов, в том числе и печени, являются процессы ПОЛ мембранных структур, обусловленные усиленной выработкой активных форм кислорода. Однако в клетках всех живых организмов действует особая система антиперекисной защиты – комплекс соединений различной природы, тормозящих процессы ПОЛ в биологических мембранах. Нами изучены показатели антиоксидантной активности плазмы крови и ПОЛ у 59 пациентов с СМЖ. Из них 28 пациентов контрольной группы и 31 пациент основной. Им указанные показатели исследованы до операции, на 3-4 и 6-7 сутки после декомпрессии БТ. у пациентов с СМЖ до операции отмечались достоверные, по сравнению со

здоровыми лицами, повышение МДА в плазме крови (почти в 2 раза). На 3-4 сутки после декомпрессии БТ наблюдалось еще большее повышение МДА. При этом следует отметить, что в основной группе наблюдаемое послеоперационное повышение МДА достоверно отличалось от контрольной группы ($P < 0,0001$) и нормализация МДА в основной группе пациентов происходила раньше, чем в контрольной ($P < 0,0001$).

Показатели глутатиона в эритроцитах менялись также, как и МДА, то есть, отмечалось достоверное повышение их в контрольной группе и основной группе у пациентов с СМЖ (почти в 2 раза). После декомпрессии БТ на 3-4 сутки, он повышался еще больше ($P = 0,315$), но в основной группе в меньшей степени, чем в контрольной. Нормализация данного показателя в основной группе наступала раньше, чем в контрольной. Такая же закономерность, как в исследованиях МДА и глутатиона получена и при изучении уровня окислительной модификации белков.

Наиболее высокие показатели МДА и глутатиона и уровня окислительной модификации белков отмечались у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением механической желтухи. Так, при легкой форме, на 3-4 сутки после декомпрессии БТ, МДА составил $13,196 \pm 1,213$ мкмоль/л; среднетяжелой форме – $15,343 \pm 2,113$ мкмоль/л; тяжелом течении – $17,813 \pm 2,41$ мкмоль/л.

При легкой форме показатели глутатиона в эритроцитах на 3-4 сутки в среднем составляли $13,112 \pm 1,076$ мкмоль/мг белка, среднетяжелой форме – $14,211 \pm 2,106$ мкмоль/мг белка; тяжелом течении – $16,713 \pm 1,907$ мкмоль/мг белка.

При изучении уровня окислительной модификации белков в зависимости от тяжести течения СМЖ выявлена следующая закономерность. Легкое течение СМЖ характеризовалось незначительным подъемом уровня окислительной модификации белков. Так, при легкой форме желтухи, уровень окислительной модификации белков на 3-4 сутки после декомпрессии БТ находился в пределах $2,9 \pm 0,3$ нмоль/мг белка исходный и $177,6 \pm 2,9$ нмоль/мг белка Fe-зависимый; при среднетяжелом течении – $3,3 \pm 0,2$ и $186,4 \pm 3,6$ нмоль/мг белка соответственно; тяжелом течении – $3,9 \pm 0,3$ и $189,7 \pm 4,1$ нмоль/мг белка соответственно.

В контрольной группе пациентов двухэтапная тактика была предпринята в 56 наблюдениях и на первом этапе им проведена декомпрессия БТ с подбором доступа в зависимости от уровня обструкции БТ. Специфические осложнения отмечены в 57 (8,7%) наблюдениях. При декомпрессии БТ проксимальным доступом специфические осложнения отмечены в 9,1% наблюдений (2 случая).

Характерными специфическими осложнениями в наблюдениях, где был применен центральный доступ, являются выпадение катетера из просвета желчного пузыря. Данное осложнение нами отмечено в 1 (3,6%) случае. ЭРХПГ с папиллосфинктеротомией осложнилось кровотечением в 2 (33,3%) наблюдениях. Клинически это проявилось тошнотой и рвотой, свежей и измененной кровью через 5 и 6 часов после вмешательства. Источником кровотечения в обоих случаях был небольшой артериальный сосуд. Выполнен инъекционный гемостаз с положительным эффектом. Рецидив кровотечения не отмечен.

В основной группе на первом этапе лечения специфические осложнения отмечены в 6(11,1%) случаях, специфические осложнения на первом этапе лечения в основной группе пациентов имелись в 4(7,4%) наблюдениях.

В контрольной группе пациентов сроки декомпрессии БТ составили $14,6 \pm 2,7$ суток, а в основной – $12,3 \pm 1,9$ суток ($P=0,0003$).

Одноэтапные оперативные вмешательства, направленные на внутреннее отведение желчи (БДА) в контрольной группе пациентов, были выполнены в 38(40,4%) наблюдениях. Специфические послеоперационные осложнения были отмечены в 5(13,1%) случаях. Неспецифические осложнения имели место в 3(8,0%) наблюдениях

В основной группе пациентов (40 пациентов) после одномоментного оперативного вмешательства, направленного на внутреннее отведение желчи, специфические осложнения отмечены в 3(7,5%) наблюдениях. Неспецифические послеоперационные осложнения в основной группе, оперированные в один этап, не отмечены. Послеоперационная летальность в данной анализируемой группе составила 2,5%. Неспецифические осложнения отмечены в 3(6,5%) наблюдениях.

Двухэтапная тактика в контрольной группе пациентов была предпринята в 46(48,9%) наблюдениях. Длительность декомпрессии, как было сказано выше, составила $14,6 \pm 2,7$ суток. Специфические послеоперационные осложнения имели место в 4 (8,7%) наблюдениях. Летальных исходов в данной группе пациентов не отмечены. Послеоперационная летальность в контрольной группе пациентов составила 4,4%.

В основной группе пациентов, оперированных в два этапа, длительность декомпрессии БТ составила $12,3 \pm 1,9$ суток. Послеоперационные осложнения отмечены у 3(6,2%), из них у 2(4,2%) пациентов специфические (несостоятельность БДА), а у 1 (2,1%) неспецифические (правосторонний экссудативный плеврит).

Таким образом, повсеместно отмечается увеличение количества пациентов с СМЖ, особенно опухолевого генеза. При СМЖ средней тяжести и тяжелой степени наиболее эффективной является двухэтапная тактика хирургического лечения: на первом этапе декомпрессия БТ и на втором – радикальная либо паллиативная операция. После декомпрессии БТ нередко возникает синдром «ускоренной» декомпрессии БТ, который может привести к летальному исходу. Наиболее вероятной причиной развития синдрома «ускоренной» декомпрессии БТ является повреждение гепатоцитов за счет перекисного окисления липидов. В связи с этим необходима антиоксидантная защита гепатоцитов после декомпрессии БТ по поводу СМЖ.

ВЫВОДЫ

1. Главным механизмом развития синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта является повреждение гепатоцитов за счет перекисного окисления липидов, которое как правило возникает при уменьшении воротного кровотока.
2. К предпосылкам развития синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта относятся: перепад давления в желчных протоках после декомпрессии билиарного тракта; дезорганизация и диссоциация печеночных ацинусов; длительная и тяжелая желтуха с чрезмерной дилатацией билиарного тракта.
3. Основными мониторируемыми клинико-лабораторными признаками синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта являются: энцефалопатия, адинамия, анорексия, нарастание желтушности кожных покровов, нарастание гипербилирубинемии, азотемия, гипотония, гипокалимия, олигурия, гипопропротеинемия, гиперферментемия печени, увеличение суточного дебита желчи с уменьшением ее вязкости.
4. Синдром «ускоренной декомпрессии» БТ, как правило, возникает тогда, когда имеет место быстрый темп желчеоттока. Последний наблюдается чаще всего при дистальном и затем центральном доступе декомпрессии билиарного тракта. Проксимальный доступ декомпрессии является наиболее благоприятным. При этом всегда имеет медленный темп желчеоттока за счет антеградного выведения содержимого желчных протоков.
5. Постепенное и поэтапное уменьшение давления в желчных протоках при механической желтухе и налаживание «медленного темпа» желчеоттока после декомпрессии билиарного тракта, должным образом не препятствуют развитию синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта.
6. Применение разработанной нами схемы антиоксидантной защиты гепатоцитов в комплексном лечении пациентов с механической желтухой, после декомпрессии билиарного тракта в большинстве случаев предупреждает развитие синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта, значительно сокращает сроки лечения пациентов на I-ом этапе лечения и значительно ускоряет подготовку их к II-му этапу хирургического лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При механической желтухе средней тяжести и тяжелой степени (дистальный блок) показана декомпрессия билиарного тракта и ее лучше провести, при наличии условий, проксимальным доступом антеградно, а при отсутствии условий центральным доступом по разработанной нами методике.
2. При декомпрессии билиарного тракта центральным доступом (холецисто-стомия) дренирующий катетер желателно подобрать диаметром не более 5 мм, что обеспечивает медленный темп желчеоттока.
3. При сопутствующем холангите обеспечивать медленный темп декомпрессии путем периодического прижатия дренажного катетера не желателно. Это может привести к затягиванию процесса разрешения билиарного инфекционно-токсического эндотоксикоза.
4. С целью профилактики синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта пациентам с предпосылками к развитию данного синдрома наряду с гепатотропной и инфузионной терапией следует назначить: ремаксол по 200,0 либо 400,0 мл в зависимости от степени выраженности предикторов к развитию синдрома и реамберин по 200,0 либо 400,0 мл.
5. Антиоксидантную поддержку гепатоцитов необходимо начинать сразу же после декомпрессии билиарного тракта и продолжить до нормализации показателей, отвечающих за функциональное состояние печени.

Литература

1. Абдурахманов Д.Т. Вирус гепатита В в патологии человека. //Клиническая фармакология и терапия.–2002.–1 1(1)–С.48–56.
2. Алигишиева М.Д. Роль антиоксидантной системы в развитии кардиогемодинамических нарушений у больных бруцеллезом. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Махачкала, 2000.-21с.
3. Алиев М.А. Трансбилиарные вмешательства при хирургической патологии гепатопанкреатодуоденальной зоны. – Махачкала, 2006-44с.
4. Андреев А.В., Дуплештер В.М., Левешко А.И. и др. Антеградное билиарное стентирование в лечении механической желтухи. // Анналы хирургической патологии, 2019- Т.24-№2-С.25-35.
5. Айдемиров А.Н., Шахназарян Н.Г., Вафин А.З. и др. Лечение больных механической желтухой. // Анналы хирургической гепатологии, 2015.–Т.20 - №4.–С.62-67.
6. Айдемиров А.Н., Шахназарян Н.Г., Вафин А.З. Новое приспособление для возврата желчи в пищеварительный тракт у больных с механической желтухой. //Медицинский вестник Кавказа, 2015.-Т.10-№3-С.250-254.
7. Ахмедов Д.Р. Клинико–патогенетическое значение антиоксидантной системы при инфекционных заболеваниях. //Клиническая медицина.–1994–№1–С.24–26.
8. Аванесян Р.Г, Королев М.П., Федотов Е.Д. и др. Осложнения чрескожных миниинвазивных эндобилиарных операций // Анналы хирургической гепатологии, 2019.-Т.24-№1:-С.88-99.
9. Балалыкин А.С., Крапивин Б.В., Алимов Н. и др. О повреждении магистральных желчных протоков в лапароскопической хирургии. //Эндоскоп. Хирургия–2000.-№2.-С.8–9.
10. Балалыкин А.С., Гвоздик В.В., Ульянови Д.Н. О нерешенных проблемах эндоскопической чреспапиллярной хирургии холангиолитиаза. //Анналы хирургической гепатологии.–2006.–Т. 11, №3.
11. Барановская В.Б. Клинико–патогенетическое значение системрегуляции процессов перекисного окисления липидов при вирусном гепатите В. Автореф.дисс.канд.мед.наук.–Л.,1990.–22с.
12. Баринов Ю.В. Комбинированное применение миниинвазивных компрессионных дренирующих вмешательств и мини–лапаротомного доступа в хирургическом лечении пациентов с осложненной формой желчнокаменной болезни. //Анналы хирургической гепатологии. – 2006.– Т.11.–№3.–С.71.
13. Баташев А.А., Терещенко О.А., Петросян Э.А. и др. Состояние процессов про- и антиоксидантной системы крови при желчном перитоните.

- //Материаллы XI съезда хирургов Российской Федерации – Волгоград, 2011.–С.58.
14. Беляев А.Н., Хвастунов С.П., Беляев С.А, Костин С.В. Метаболическая коррекция церебральных нарушений при обтурационном холестазах (экспериментальное исследование). //Анналы хирургической гепатологии.- 2016.– Т.21.-№2.-С.86-91.
 15. Быков М.И., Порханов В.А., Гобаева С.Л., Щава В.В. Возможности лечебных ретроградных миниинвазивных технологий при синдроме механической желтухи. // Анналы хирургической гепатологии.-2019- Т.24.№2.- С.60-73.
 - 16.Борозда И.В., Сластин С.С., Доровских В.А. Комплексное лечение больных с сочетанными и множественными дезинтегрирующими повреждениями таза с применением реамберина. //Хирургия.– 2013.–№1.–С.58–61.
 - 17.Бондаренко В.А. Малоинвазивные хирургические вмешательства при холедохолитиазе, осложненном механической желтухой у лиц пожилого и старческого возраста. //Эндоскопическая хирургия.–2005.–№1.– С.21–22.
 - 18.Борисов А.Е., Земляной В.П., Непомнящая С.М., Мосягин В.Б. Малоинвазивные технологии в лечении желчнокаменной болезни, осложненной поражением внепеченочных желчных путей и большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки. //Анналы хирургической гепатологии– 2004.-№9:2-С.22–30.
 - 19.Борисов А.Е. //Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей. – «Скифия», 2003. – С.30–37; 192; 452–458.
 - 20.Борисов А.Е., Борисов Н.А., Верховский В.С. Эндобилиарные вмешательства в лечении механической желтухи. // СПб.:Эскулап, 1997.– 152с.
 - 21.Борисова Н.А., Борисов А.Е., Елушков Н.И. Неоперативное дренирование желчных протоков при различных формах механической желтухи. // Механическая желтуха: межрегиональная конф. хирургов. –М.,1993.– С.13–14.
 - 22.Брискин Б.С., Титова Е.П., Эктов П.В. Парапапеллярные девиртикулы и их влияние на лечебную тактику хирурга. //Эндоскопическая хирургия. – 2002.–№6–С.40–44.
 - 23.Бурдюков М.С., Нечипай А.М., Юричев И.Н. Оценка тяжести состояния больных, обусловленной механической желтухой опухолевой природы, в прогноза развития осложнений ЭРХПГ и эндоскопической ретроградной билиарной декомпрессии. //Экспер. и клин. Гастроэнтерология,- 2010.- №4.- С.78–85.
 - 24.Бушма М.И., Легоньков Л.Ф., Зверинский И.В. и др. Ингибирование систем антиоксидантной защиты, микросомального окисления и глюкуроконъюгации ксенобиотиков у крыс с холестазом и их регуляция.//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.–1999.–Т.127.–

№2.–С.194–197.

25. Буеверов А.О. Адметионин: биологические функции и терапевтические эффекты. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – №3 – С. 16–20.
26. Быкова Л.П. Действие этанола и лимонгара в антенатальном периоде развития на перекисное окисление липидов и ферменты антиоксидантной защиты в ткани мозга и печени патомства крыс. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – Т. 117. – № 1. – С. 41 – 44.
27. Бурдюков М.С., Нечинай А.М., Юричев И.Н. Оценка тяжести состояния больных, обусловленной механической желтухой опухолевой природы, в прогнозе развития осложнений ЭРХПГ и эндоскопической ретроградной билиарной декомпрессии. // Экспер. и клин.гастроэнтерол, 2010–№4–С.78–85.
28. Венгеровский А.И., Хазанов В.А., Тимофеев М.С. Улучшение биоэнергетики печени гепатопротекторами при экспериментальном ингибировании 13– окисления жирных кислот. Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. // Научно–практический журнал. – 2007. – №4. – С. 31–34.
29. Верхулевский И.Е., Пилюгин Г.Г., Медведенко А.Ф. Комплексный подход к лечению холедохолитиаза у лиц пожилого и старческого возраста. // Анналы хирургической гепатологии: материалы Пленума правления ассоциации хирургов – гепатологов России и стран СНГ. – Пермь, 2001. – С. 13–14.
30. Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Левчук А.Л. и др. Возможности современных методов диагностики и обоснование лечебной тактики при механической желтухе. // Вестн. хир. гастроэнтерологии. – 2008. – №2. – С. 24–32.
31. Ветшев П.С., Мусаев Г.Х., Бруслик С.В. Миниинвазивные чрескожные технологии: история, традиции, негативные тенденции и перспективы. // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19. – №1. – С. 12–16.
32. Винницкая Е.В. Гепатопротекторы: рациональное применение при алкогольной болезни печени. // Фармакокинетика. – 2008. – №2. – С. 41–45.
33. Винник Ю.С., Деткин Е.В., Дунаевская С.С. и др. Особенности использования иммунокоррегирующей терапии у больных механической желтухой желчекаменного генеза. // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации – Волгоград, 2011. – С. 73–74.
34. Власов А.П., Еерасименко А.В., Крылов В.Г. и др. Гепатопротекторное действие реамбирин при остром панкреатите. XIII Международный конгресс хирургов–гепатологов СНГ. // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11 – №3 – С. 29.

35. Гадиев С.И., Курбанова Э.М. Хирургическое лечение ятрогенных повреждений и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков. // Хирургия. – 2007. – №11. – С.83–86.
36. Галимова С.Ф., Надинская М.Ю., Маевская М.В. Хронический гепатит В: факторы риска и лечение. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – №4. – С.2–7.
37. Гальперин Э.И., Котовский А.Е., Момунова О.Н. Оптимальный уровень билирубинемии перед выполнением операции у больных механической желтухой опухолевой этиологии. // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т.16. – №1. – С.45–51.
38. Гальперин Э.И. Механическая желтуха: состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения. // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т.16. – №3. – С.16–25.
39. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей «Издательский дом Видар-М», 2006. – С.224–225.
40. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей «Издательский дом Видар-М», 2009. – С.405–473.
41. Гальперин Э.И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени. // М. Медицина. – 1978. – С.168–171.
42. Гальперин Э.И., Котовский А.Е., Момунова О.Н. Темп декомпрессии желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии. // Хирургия. – 2011. – №8. – С.33–40.
43. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г., Ветшев П.С., Дюжева Т.Г. Дифференцированный подход к применению минимально инвазивных методов лечения опухолевой механической желтухи. // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т.24. – №2. – С.10–24.
44. Гальперин Э.И. Классификация тяжести механической желтухи. // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т.17. – №2. – С.26–33.
45. Гахраманов Т.В., Хоконов М.А., Болевич С.Б. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности энергокорректирующей терапии у пациентов с механической желтухой. // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации – Волгоград, 2011. – С.85.
46. Гиберт Б.К., Иванов Д.В., Макаров С.В. и др. Результаты применения современных технологий в лечении больных с механической желтухой. XIII Международный конгресс хирургов – гепатологов СНГ. // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т.1. – №3. – С.78.
47. Гичева Ю.П. Печень: адаптация, экология. – Новосибирск: ВО «Наука», 1993. – 152с.

48. Глебов К.Г., Дюжева Т.Г., Катовский А.Е. и др. Эндоскопическая транспапиллярное стентирование желчных протоков металлическими самораскрывающимися эндопротезами. //Анналы хирургической гепатологии. 2012.-Т.17-№3.-С.65-74.
49. Горбаков В.В. Галик В.П., Кириллов С.М. Опыт применения гептрала в лечении диффузных заболеваний печени. //Терапевтический архив–1998–№10–С.82-86.
50. Градуаскас А., Бубнис А., Сонгайла В.И. и др. Лапароскопическая диагностика и лечение больных с желтухой. // МаТ.6-й научно-практической конференции хирургов прибалт.респуб. Рига, 1988.
51. Гридасов П.М., Ушакова Н.Д., Горошинская П.А. и др. Выраженность и способы коррекции эндогенного интоксикационного синдрома у больных с механической желтухой на фоне рака органов билиопанкреатодуоденальной области. //Фундаментальные исследования.-2013.–9 (3).–С.627-631.
52. Гулов М.К., Курбонов К.М. Декомпрессия желчевыводящих путей и антиоксидантная терапия при комплексном лечении механической желтухи неопухолевого генеза. //Анналы хирургической гепатологии: материалы Пленума правления ассоциации хирургов – гепатологов России и стран СНГ.– Пермь.-2001.– С.15–16.
53. Даниялбекова З.М. Клинико–патогенитическая оценка состояния антиоксидантной и иммунной систем у больных бруцеллезом. Автореф. дисс.канд. мед. наук. – Махачкала,2000.–21с.
54. Дерябина Е.А, Тарасов А.Н., Рассохова О.Б. Пути оптимизации эндоскопических транспапиллярных методов диагностики и лечения больных с механической желтухой. //Анналы хирургической гепатологии.–2006.– Т.11,№3.-С.82–83.
55. Дибиров М.Д., Костюченко М.В., Брискин Б. С. Характеристика осложнений после симультанных операций из мини-доступов при сочетании желчекаменной болезни и атеросклероза и их профилактика.// Хирургия и гастроэнтерология.- 2014.- №2(6).-С.16-20.
56. Дибиров М.Д., Переходов С.Н., Халидов С.Н. и др. Лечение и профилактика ЖКК у больных с механической желтухой и холангитом. // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации – Волгоград.-2011.– С.103–104.
57. Дибиров М.Д.,Швыдко В.С., Эльдерханов М.М. и др. Малоинвазивные методы лечения механической желтухи при холедохолитиазе.// Медицинский совет.-2014.-№8.-С.50-53.
58. Джаркенов Т.А., Мовчук А.А., Хрусталева М.В. Хирургическая тактика у больных хроническим калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом. //Хирургия.–2004.–№3.–С.13–17.

59. Досанов А.К. Применение реамберина при лечении хирургических больных с механической желтухой. XIII Международный конгресс хирургов-гепатологов СНГ. //Анналы хирургической гепатологии.– 2006.–Т.11–№3–С.44.
60. Довчатнский А.П., Курцев Б.М., Зоркина Т.А. Печень при экспериментальных воздействиях. Кишинев: «Штиинца», 1989.–235с.
61. Драгомирецкая Е.И., Балашов В.К., Кокая А.А. и др. Клиническая эффективность реамберина у больных с механической желтухой и бактериальным холангитом. Реамберин: реальность и перспективы. Сборник научных статей. СПб.-2002.–С.108.
62. Дядик В.П. Клинико-патогенитическое значение процессов перекисного окисления липидов при вирусном гепатите В и его исходов. Автореф. дис. канд.мед.наук.–Киев–1988.–22с.
63. Дуберман Б.А., Мизгирев Д.В., Эпштейн А.М. и др. Механическая желтуха опухолевого генеза: подходы к миниинвазивной декомпрессии. //Анналы хирургической гепатологии.– 2019.–Т.24–№2.- С.26-47.
64. Еромина О.В. Анализ результатов лечения пациентов с механической желтухой в хирургических отделениях МУЗ «ЦГКБ г.Ульяновска». // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации–Волгоград.-2011.–С.113–114.
65. Журкин А.Т., Фирсов С.Л, Хомченко И.В. Лечение ронколейкином больных хроническим гепатитом С. Ронколейкин – новые аспекты клинического применения: //Материалы науч. конференции.– СПб.-1999.– С.9–15.
66. Завгородний Л.Г., Гнилицкая Л.И., Чекалин А.П. и др. Некоторые частные вопросы ведения больных механической желтухой в послеоперационном периоде. //Общ.неотлож. хирургия. Киев.-1972.- С.149–152.
67. Зозуля Ю.А., Барабей В.А., Сутковой Д.А. Свободно радикальное окисление и антиоксидантная защита гепатоцитов при патологии головного мозга.– М: «Знание–М», 2000.–344с.
68. Иванов Ю.В., Чудных С.М. //Лечащий врач.–2002.–С.7–8.
69. Иванов.Л.В., Ходжай Я.И., Кошелева Л.П. и др. Сродство к биомембранам и некоторые особенности фармакокинетики соединений флавоноидной природы.// Химико–фармацевтический журнал .–1992.–№2–С.20–23.
70. Иванова М.Р. Свободно радикальное и иммунологические аспекты патогенеза у больных вирусным гепатитом В.С.В+С. Автореф. дисс.док.мед.наук.–Нальчик.–2002–35с.
71. Иванова М.Р., Кимова И.Ф. Антиоксидантные компоненты в патогенезе вирусных гепатитов. //Материалы VIII Итало–Российского съезда по инфек-

- ционными болезнями. – СПб.-2002.–С. 139.
- 72.Иванова М.Р., Маржохова М.Ю. Периоксидантные компоненты в патогенезе гепатитов. Материалы VIII Итало–Российского съезда по инфекционным болезням. – СПб.-2002.–С.139–140.
73. Иванов С.В., Голиков А.В., Бельченков А.В. и др. Использование миниинвазивных технологий в лечении механической желтухи желчнокаменного генеза. // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации–Волгоград, 2011.– С.134–135.
- 74.Ивницкий Ю.Ю. Интенсивность клеточного дыхания и радиорезистентности организма. Автореф.дисс.док.мед.наук. Сб.–1994.–56с.
- 75.Ившин В.Г., Якунин А.Ю., и др. Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой, Тула: ИПП «Гриф и К».- 2000.-312с.
- 76.Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.- 2004.-199с.
- 77.Исаков В.А., Коваленко А.Л., Евграфов В.Д. и др. Циклоферон и реамберин в терапии пневмоний и нейроинфекций. Реамберин: реальность и перспективы. Сборник научных статей. СПб-2002.–С.150–158.
- 78.Исаков В.А., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Реамберин в терапии критических состояний. //Сборник трудов-2002.–С.5–13.
- 79.Истомин Н.П., Султанов С.А., Архипов А.А. Двухэтапная тактика лечения желчнокаменной болезни, осложненный холедохолитиазом. // Хирургия. 2005. - №1.- С.48-50.
- 80.Караев А.В., Борисов А.Е., Рыжков В.К., Петрова С.Н. Малоинвазивные чрескожные вмешательства в декомпрессии билиарной системы. // XIII Международный конгресс хирургов–гепатологов СНГ. //Анналы хирургической гепатологии.–2006.-Т.11.–№3–С.88.
81. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В. и др. Сочетанное применение миниинвазивных технологий в лечении механической желтухи. //Анналы хирургической гепатологии. 2019.- Т.24-№2.-С.-100-104.
- 82.Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Маады А.С.Сочетанное применение ретроградного и антеградного доступов при сложном холедохолитиазе.//Анналы хирургической гепатологии. 2013.-Т.18.-№1-С.59-62.
- 83.Каримов Ш.И., Ким В.Л., Боровский С.П. и др.Сочетанные эндобиллиарные и эндоваскулярные вмешательства в лечении механической желтухи, обусловленной периапулярными опухолями.//Эндоскопическая хирургия.- 2008–№2.–С.10–12.
- 84.Каримов Ш.И., Хакимов Ш.А., Адылходшаев А.А. Лечение осложнений чрескожных билиарных вмешательств при механической желтухе, обусловленной переапулярными опухолями. //Анналы хирургической пато-

- логии,–2015.–Т.20.–№3.–С.68-74.
85. Кит О.Н., Колесников Е.Н., Мезенцев С.С., Снежко А.В. Антеградные операции желчеотведения при механической желтухе // *Анналы хирургической гепатологии.*–2007.–Т.22.–№2–С.89-93.
86. Климашевич А.В., Никольский В.И., Розен В.В. и др. Современные возможности лечения пациентов с синдромом механической желтухи. // *Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации –Волгоград, 2011. – С. 165–166.*
87. Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Реамберин 1,5% для инфузий: от эксперимента в клинику. Спб.-1999.–112с.
88. Корсанова З.О. Транспапиллярные операции у пациентов с механической желтухой. // *Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации – Волгоград.-2011.–С.157.*
89. Котовский А.Е., Глебов К.Г., Уржумуева Г.А. и др. Эндоскопические технологии в лечении заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны. // *Анналы хирургической гепатологии, 2010, Т.15-№1.-С.9-18.*
90. Корнеев А.А., Комиссарова И.А., Нарциссов Я.Р. Использование глутатиона в качестве протекторного средства при гипоксическом воздействии. // *Бюллетень экспериментальной биологии.*–1993.–№9–С.261 –263.
91. Корнеев А.А., Комиссарова И.А., Чиркова Е.М. // *Экспериментальная и клиническая фармакология.*–1995.–№5–С.34–36.
92. Кондрашова М.Н. с соавт. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. // *Пущине: ОНТИ РАМН.*–1996.–300с.
93. Корнилов Н.В., Новоселов К.А., Коваленко А.Л. и др. Результаты экспериментального изучения и клинической апробации раствора «реамберин» при ортопедических операциях на коленном суставе. // *Международный медицинский журнал.*– 2002.– С.433–440.
94. Косинец В.А. Имуннорегулирующие свойства реамберина в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита. // *Хирургия.*–2013.–№7.– С.29– 32.
95. Кочетыгов Н.И., Зубков В.Ю. Инфузионная терапия геморрагического шока в эксперименте с использованием антигипоксанта олифена. // *Гематология и трансфузиология.*– 1993.–№6–С. 13–15.
96. Кригер А.Г., Андрейцев А.П., Фаллер А.П. Лапароскопическое лечение холедохолитиаза. 2-ой Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. // *Сб.тез.–М., 1997 – С.56–57.*
97. Кубачев К.Г., Борисов А.Е., Сагитова Д.С. Периампулярный рак, осложненный механической желтухой. // *Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации –Волгоград.-2011.–С.180-181.*

98. Кулезнева Ю.В., Бруслик С.В., Мусаев Г.Х. и др. Антеградные методы декомпрессии желчных протоков: Эволюция и спорные вопросы // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2011. - Т.16. - №3. - С.35-43.
99. Кубышкин В.А. Рак поджелудочной железы. *Consillium Medicum*. Хирургия 2003; 5:8.
100. Кукош М.В., Петров М.С. Острый деструктивный панкреатит. Н. Новгород: НГМА, 2006.
101. Курбонов К.М., Гулов М.К. Комплексная диагностика интоксикационного синдрома при механической желтухе. // *Анналы хирургической гепатологии: материалы Пленума ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ*. - Пермь, 2001. - С 27-28.
102. Курмуков А.Г., Айзиков М.М., Назруллаев С.С. и др. Антигипоксическая активность алкалоида диптокапаина и его синтетических аналогов. // *Химико-фармакологический журнал*. - 1993. - №3. - С.13-14.
103. Курпатов В.И., Курпатова Н.П. Применение антидепрессантов в общей медицинской практике. // *TerraMedica*. - 2000. - №3 - С.23-25.
104. Лапкин К.В., Пауткин Ю.Ф. Механическая желтуха. // *Учебное пособие*. - 1990. - С.9-11; 58; 114.
105. Лапкин В.В., Румянцева С.А., Цкаев А.Ю. и др. // *Анналы хирургической гепатологии*, - 2008. - Т. 13. - №4. - С. 106-111.
106. Лаптев В.В., Румянцева С.А., Цкаев А.Ю. и др. Применение препарата Гепат-Мерц при механической желтухе неопухолевого генеза. // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2008. - Т.13. - №4. - С.106-111.
107. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. // М.: Геотар-Медиа. - 2001. - 264с.
108. Ливанов Г.А., Куценко С.А., Глушаков С.И., Малахова М.Я. и др. Роль нарушений системы антиоксидантной защиты в формировании критических состояний с острыми тяжелыми отравлениями веществами угнетающим действие на ЦНС и возможности их коррекции препаратом реамберин. Реамберин: реальность и перспективы. // *Сб. науч. статей*. - СПб. - 2002. - С.34.
109. Лимончиков С.В. Оценка эффективности прямой холангиографии и малоинвазивных дренирующих вмешательств при механической желтухе. // *Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации-Волгоград*. - 2011. - С.205.
110. Логинов А.С. Эффективность фармакотерапии у больных с хронической патологией печени и состояние ферментов антиоксидантной защиты. // *Терапевтический архив*. - 1995. - Т.67. - №2. - С.3-6.
111. Лотов А.Н., Дадвани С.А., Щкроб О.С. и др. Малоинвазивные технологии

- при синдроме механической желтухи. //Рос. Журн. Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.–1999.–№2.–С.44–49.
112. Луцевич Э.В., Праздников Э.Н., Сорокин О.Н. Малоинвазивные эндоскопические методики в комплексном лечении больных холедохолитиазом. //Эндоскопическая хирургия.–2000.–№2.–С.39–40.
113. Малков И.С., Бикмухаметов А.Ф., Чагаев З.И. Коррекция желчеоттока при осложненном калькулезном холецистите. //Хирургия.– 2004.–№7.–С. 19–22.
114. Мальгина Н.В. и др. Применение мексидола в комплексном лечении острого панкреатита.// Хирургия. – 2006.– №10.– С.36–39.
115. Малярчук В.И., Пауткин Ю.Ф., Плавунов Н.Ф. Заболевания большого дуоденального сосочка. // М.-2004.–168с.
116. Маматов Э.А., Бондарчук А.В., Комбатов Б.Т. и др. Внутреннее дренирование желчных протоков как метод выбора при холедохолитиазе. //Анналы хирургической гепатологии.–2006.–Т.11.–№3.–С.101.
117. Матвеев Н.Л., Магомедов М.Г. Малоинвазивное лечение холедохолитиаза. Дооперационный лечебно–диагностический этап. //Эндоскопическая хирургия.–2003.– №5.– С.–31–39.
118. Мачулин Е.Г. Механическая желтуха неопухолевого генеза. //Мн.: Харвест.-2000.–160с.
119. Медведев Ю.В., Толстой А.Д. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма.–М.-2000.–227с.
120. Меджидов Р.Т., Абдуллаева А.З., Мамедова Э.П. выбор метода реконструкции билиарного тракта при высоких стриктурах и «свежих» травмах желчных протоков //Анналы хирургии.–2013.–№1–С.26-30.
121. Меджидов Р.Т., Абдуллаева А.З., Абдурашидов Г.А. и др. Современные аспекты диагностики и лечения механической желтухи. // Хирург, 2013. - №5.– С.
122. Меджидов Р.Т., Абдурашидов Г.А., Гасанов А.Г. и др. Лечебно-диагностическая тактика при заболеваниях переампулярной зоны. //Вестник ДГМА, 2016 –Т.20. -№3.–С.21-27.
123. Мешкова О.С. Диагностика и оценка эффективности лечения острого панкреатита методом хемилюминесцентного анализа: Автореф.канд.мед.наук. Красноярск.-2007.-21с.
124. Мирончик В.В., Манак Н.А., Говорун А.К., Камышников В.С. // Здоровоохранение Белоруссии.–1983.–№9–С.44–48.
125. Момунова О.Н. Уровень билирубинемии и темп декомпрессии перед операцией у больных механической желтухой опухолевой этиологии.//

- Альманах института хирургии имени А.В.Вишневого-2011–Т.6.–№2–С.374.
126. Момунова О.Н. Предварительная декомпрессия желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии. //Анналы хирургической гепатологии, 2011–Т.16.–№2–С.95–100.
127. Мумладзе Р.Б. Возможности чрескожных эндобилиарных вмешательств у больных с механической желтухой. //Хирургия.–2005.–№5.– С.23–27.
128. Мумладзе Р.Б., Чечерин Г.М., Розиков Ю.Ш. и др. Миниинвазивные методы лечения больных с заболеваниями печени, желчных путей и поджелудочной железы. //Хирургия – 2004.–№5–С.65–67.
129. Мумладзе Р.Б., Чечерин Г.М., Баданов Ю.В., Лебедев С.С. Миниинвазивные технологии лечения острого холецистита и механической желтухи у больного пожилого и старческого возраста.// Клиническая геронтология.– 2008.–Т. 14.–№4.– С. 17–21.
130. Мумладзе Р.Б., Чечерин Г.М., Эминов М.З. и др. Возможности чрескожных эндобилиарных вмешательств у больных с механической желтухой. //Хирургия.–2005.–№5–С.23–27.
131. Мумладзе Р.Б., Чечерин Г.М., Розиков Ю.Ш. Малоинвазивные методы хирургического лечения больных с заболеваниями печени, желчных путей и поджелудочной железы. //Хирургия.–2004.–№5.–С.65–67.
132. Напалков П.Н., Артемьева Н.Н. Принципы хирургического лечения обтурационной желтухи. //Вестник хирургии им.И.И.Грекова.–1973.–№3.– С.100–103.
133. Нагоев Б.С., Иванова М.Р. Роль системы антиоксидантной защиты организма в патогенезе острых вирусных гепатитов.//Терапевтический архив.– 2003.–№11–С.15–17.
134. Нагоев Б.С., Габрилович М.И., Сижажева Л.Ф. Клинико–лабораторная характеристика вирусного гепатита С. //Эпидемиология и инфекционные болезни.–2001.–№ 1–С.28–29.
135. Нажмутдинов К.Н., Мавлянов И.Р., Умарова Э.Ф., Мутало Н.К. Влияние альфа–токоферола и никотинамида на перекисное окисление липидов антиоксидантной системы в легочной ткани недоношенных крысят. //Экспериментальная и клиническая фармакология.–1993.–№5–С.28–30.
136. Нестеренко Ю.А., Михайлузов С.В., Цкаев А.Ю. и др. Лечение больных с осложненным холедохолитиазом. //Анналы хирургической гепатологии: материалы Пленума правления хирургов–гепатологов России и стран СНГ–Пермь.–2001–С.38–39.
137. Нестеренко Ю.А., Михайлузов С.В., Бурова В.А. Лечение калькулезного

- холецистита и его осложнений. //Хирургия.–2003.–№10.–С.41–42.
138. Никольский В.И., Герасимов А.В., Климашевич А.В., Розен В.В. Чрескожные, чреспеченочные вмешательства при билиарной гипертензии. // Хирургия –2013–№10–С.–72-76.
139. Оболенский С.В. Реамберин–новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний. //Методические рекомендации.–СПб.–2001.–С.5–19.
140. Оболенский С.В. Реамберин–новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний. Методические рекомендации.– СПб.–2003.–23с.
141. Охотников О.И., Яковлева М.В., Григорьев С.Н. и др. Антеградные эндо-билиарные вмешательства в лечении осложнений желчнокаменной болезни.//Анналы хирургической гепатологии.- 2013.-Т.18.-№1.-С.29-37.
142. Охотников О.И., Яковлева М.В., Григорьев С.Н. и др.Антеградные рентгенхирургические вмешательства после безуспешного эндоскопического пособия при холедохолитиазе. //Анналы хирургической гепатологии.- 2019.-Т.24.-№2.- С.-48-59.
143. Патютко Ю.И., Котельникова А.Г. Хирургия рака билиопанкреатодуоденальной зоны. М.: Издательство медицина.-2007.-С.149-176.
144. Подымова С.Д. «Болезни печени» М.Медицина.– 1993.–С –516.
145. Прудков М.И., Ковалевский А.Д., Натрошвили И.Г. Эндоскопические, чресфистульные и трансабдоминальные вмешательства при холангиолитиазе. //Анналы хирургической гепатологии.- 2013.-Т.18-№1.-С.42-45.
146. Радионов В.В., Филимонов М.И., Могучев В.М. «Калькулезный холецистит». //М.,Медицина.–1991 .–С.98–99.
147. Радченко В.Г., Баскович Г.А., Стельмах В.В. Применение реамберина в комплексной терапии хронических гепатитов. Реамберин: реальность и перспективы. Сб. науч. статей. – СПб: 2002.–С.118–125.
148. Рейзис А.Р., Нурмухамедова Е.А., Карачунский А.И. ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ. НИИ Детской гематологии МЗ РФ. Применение препарата «Гептрал» (адметионин) в лечении поражений печени у детей, страдающих онкогематологическими заболеваниями. Информационное письмо–2001 – 6с.
149. Романцов М.Г. Реамберин для онкологии: возможности применения. Реамберин: реальность и перспектива. Сб.науч.статей. –СПб:2002 С.136–138.
150. Савельев В.С. и др. Комплексное лечение больных панкреонекрозом. // Анналы хирургии. 1999.–№ 1 – С. 18–21.

151. Сейфулла Р.Д., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов. // Фармакология и токсикология. – 1990. – №6 – С.3–10.
152. Скипенко О.Г., Чардаров Н.К., Багмет Н.Н., Полищук Л.О. Билиарные осложнения после резекций печени. // Современные технологии в медицине. 2010, №1-2.
153. Соловьева А.Г. Влияние альфа-токоферола на перекисное окисление липидов в печени и на систему неферментной антиоксидантной защиты у крыс при хронической интоксикации промедолом–1993. // Патология нервной системы у женщин репродуктивного возраста. – ЦНМБ. 1993. – С. –153–155.
154. Соколов А.А., Лаберко Л.А., Рыжкова Л.В. Эндоскопические методы лечения острого холангита у больных с синдромом механической желтухи. // Сб. научных трудов к 60-летию ГКБ №13 «Актуальные вопросы практической медицины». М: РГМУ 2000; 102–114.
155. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С. и соавт. // Гипатопротективная активность ремаксола при хроническом поражении печени. // Клиническая медицина – 2010–№1. С.1–4
156. Стефанов А.В., Пожаров В.П., Миняйленко Т.Д., Брыгинский С.А., Середенко М.М., Лишко В.К. Биологический эффект липосом при гипоксических состояниях различной этиологии. // Вестник АМН СССР. – 1990. – №6 – С.47–51.
157. Ступин В.А., Басарболиева Ж.В., Агапов М.А. и др. Лечение нарушений функций печени у больных с механической желтухой доброкачественного генеза. // Клиническая медицина, - 2013.-№11-С.53-56.
158. Столин А.В., Прудков М.Н. Хирургические методы лечения большого острым калькулезным холециститом осложнённым механической желтухой. // Материалы Всероссийской конференции «Актуальные вопросы современной хирургии» – Астрахань, 2006– С.167-168.
159. Тарасенко С.В., Натальский А.А., Зайцев О.В., Песков О.Д., Афтаев А.В., Левитин А.В., Прус С.Ю. Нозологическая структура синдрома механической желтухи. // Анналы хирургии–№1–2012.– С.–63–66.
160. Тарасенко С.В., Натальский А.А., Зайцев О.В. и др. Способ формирования тетрогопатикоеноанастомоза при высокой стриктуре желчевыводящих путей. // Хирургия, 2013– №10–С.18–21
161. Тарабукин А.В., Мизгирев Д.В., Эпштейн А.В. и др. Билиарная декомпрессия при механической желтухе опухолевого генеза. // Анналы хирургической гепатологии, 2015. – Т.20.-№3 .- С.54-58.
162. Тибилов А.М., Байметов М.С., Кульчиев А.А. и др. Чрескожные эндобилиарные вмешательства в лечении механической желтухи. // Российский он-

кологический журнал.-2014.-№4-С.48.

163. Топузов Э.Г., Коваленко А.Л., Балашов В.К., Беляков Н.В. Применение реамберина у больных с механической желтухой. //Лечащий врач.–1999.– №7.–С.43– 46.
164. Тотиков В.З., Тобоев Д.В., Зураев К.Э. и др. К вопросу о диагностике и лечении больных с синдромом механической желтухи. //Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации –Волгоград, 2011. – С. 343–344
165. Федотовский Г.В., Енин Е.А., Самратов Т.У., Курмангалиев Т.Т. Многофункциональная оценка ткани печени при декомпрессии желчных путей у больных с тяжелой механической желтухой опухолевого генеза. XIII Международный конгресс хирургов–гепатологов СНГ. //Анналы хирургической гепатологии.– 2006.–Т. 11 –№3–С.251.
166. Федоров В.Д., Вишневский В.А., Кубышкин В.А. и др. // Кремлевская медицина. Клин.вестн.-2000–№2–С.13-17.
167. Филиппова Л.А., Редькин А.Н., Иваненков А.В. Эндопротезирование гепатикохоледоха при обструкции билиарного тракта различной этиологии. //Эндоскопическая хирургия.– 2004.–№2–С.23–24.
168. Хананашвили Я.А., Демидов А.А. Корректирующее влияние эмоксипина и олифена на развитие артериальной гипертензии церебральных нарушений у спонтанно гипертензивных крыс. Биоантиоксиданты.//Международный симпозиум в рамках международной выставки « Медицина и охрана здоровья».-1997.–С.78.
169. Ханевич М.Д., Грабовой А.М. Транспапиллярные методы лечения механической желтухи.//Российский журнал гастроэнтерологии, колопроктологии.– 2005.–Т.15.–№3–С.57–61.
170. Хромов В.В., Качабеков М.С., Сагитова Д.С. Возможности эндоскопии при механической желтухе. //Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации –Волгоград, 2011.- С.380–381.
171. Чернышев В.Н., Романов В.Е. Повреждения и рубцовые сужения желчных протоков.- Самара.- 2001.С.208.
172. Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М. и др. Протокол диагностики больных с механической желтухой.// Моск. Ассамблея, 6–я. Здоровье столицы: Сб.тез.М.- 2007.- С–150.
173. Шабунин А.В., Тарабрин В.И., Малышев И.Ю. и др. Декомпрессия желчевыводящих путей и иммунокоррекция при хирургическом лечении механической желтухи.// Хирургия.– 1998.– №11– С.49–51.
174. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике: теоретическое обоснование и стратегия проведе-

- ния. – СПб.: «Эльбин». - 2003.–128с.
175. Шаповальянц С.Р. Ардасенов Т.Б, Федоров Е.Д. и др. Хирургическая тактика лечения холедохолитиаза, осложненного механической желтухой у больных с измененной анатомией билиодуоденальной области. //Хирургия. 2011.- №11–С.35-39.
176. Шаповальянц С.Р., Будзинский С.А., Федоров Е.Д. и др. Современные подходы к лечению осложнений эндоскопических транспиллярных вмешательств. //Анналы хирургической гепатологии. 2019.-Т.24.-№2.-С.-74-87.
177. Шахбазян О.Г., Касумьян С.А. Декомпрессия билиарного тракта в лечении больных механической желтухой опухолевого генеза. //Анналы хирургической гепатологии.- 2013–Т.18–№1–С.78-83.
178. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Варданов В.Г., Степанюк И.В. Диагностика и хирургическая тактика при синдроме механической желтухи.//Анналы хирургической гепатологии.–2008.–Т.13.–№4.
179. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Стойко Ю.М. Хирургическая тактика при синдроме механической желтухе.//Вестн. нац. мед.–хир.центра им. Пирогова.–2009.–Т.4.–№1–С.10–13.
180. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Стойко Ю.М. и др. Приоритетные направления в лечении больных с механической желтухой. //Анналы хирургической гепатологии. 2011.–Т.16.-№3 - С.9–15.
181. Шор-Чудновский М.Е. Изменения некоторых клинических проявлений печеночной недостаточности после декомпрессии желчной системы. //Автореф.дисс.канд.мед.наук.-М,1985.-20с.
182. Шулутко А.М, Прудков М.И., Темирбулатов В.М., Ветшев П.С., Бебурашвили А.Г. Минилапаротомные технологии при желчнокаменной болезни: системный подход или хирургическая эквилибристика.//Анналы хирургической гепатологии.-2012.-№2.-С.-34-41.
183. Юнева М.В. Клинико–патогенитическое значение перекисного окисления липидов при остром вирусном гепатите В. Автореф. дисс.канд. мед.наук.–Л., 1990.–25с.
184. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Течение и исходы хронических гепатитов с наличием сывороточных маркеров фазы репликации вируса гепатита В. //Советская медицина. –1991.–№5 — С.74–77.
185. Яковлев А.Ю., Семеонов В.Б., Зайцев Р.М. и др. Инфузионная терапия у больных желчекаменной болезнью, осложненной механической желтухой. // Хирургия. 2010.-№12.-С.82–86.
186. Attasaranya S., Fogel E.L., Lehman G.A. Cholelithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis. // Med Clin North Am 2008; 19:2:109–113.

187. Abe W., Ogawa K., Oh Kubo H. Percutaneous transhepatic small-caliber choledochoscopic lithotomy: a safe and effective technique for percutaneous transhepatic Common bile duct exploration in high-risk elderly patients. // *J.Hepatobil. Pancreat. Surg.*, 2002.-9 (2). – P.213-217.
188. Ctrourke R.W., Lee N.N., Cheng J., Swanstrom L.L., Hansen P.D. Laparoscopic biliary reconstruction. // *Am J Surg.* 2004 May; 187(5):621 –4.
189. Ejreeman M.L., Cass O.W., Dailay J. Dilation of high-grade pancreatic and biliary ductal strictures with small-caliber angioplasty balloons. // *Gastrointest Endosc*, 2001 Jul;54(1):89–92.
190. Enya M., Yasuda I, Mukai T., Shinoda T., Otsuji K., Iwasa J., Nakai M., Tomita E., Moriwaki H. Endoscopic treatment for benign biliary strictures: Can placement of a covered metallic stent be an option in refractory cases// *Digestive Endoscopy* 2004, 16(1), 12–20.
191. Espinel J., Munoz F., Vivas S., Domingues A., Linares P., Jorquera F., Herrera A., Olcoz J.L. Dilatation of the papilla of Vater in the treatment of choledocholithiasis in selected patients. // *Gastroenterol Hepatol*, 2004; 27(1):6–10.
192. Fathy O., Abdel-Wahab M., Elghwalby N. et al. Surgical management of periampullary tumors: a retrospective study. // *Hepatogastroenterology* 2008; 55:85: 1463– 1469.
193. Ferrero A., lo Tesoriere R., Viganò L. et al. Preoperative Biliary Drainage Increases Complications after Hepatectomy for Proximal Bile Duct Tumor Obstruction.// *World J. Surg.* 2008. DOI 10.1007/s 00268–088–9830–3.
194. Fragulidis G., Marinis A., Polydorou A., Konsantinidis C, Anastasopoulos G., Contis J., Voros D., Smymiotis V. Managing injuries of hepatic duct confluence variants after major hepatobiliary surgery: An algorithmic approach. // *World Gastroenterol.* 2008, 21;14(19):3049–53.
195. Feng G.–H., Cai Y., Jia Z. et al. Interventional therapy of malignant obstructive jaundice // *Hepatobil. Pancreat. Dis. Int.* 2003. V.2 P.300–302.
196. Gottumukkala S.R. Postoperative Bile Duct Strictures. Current Treatment Options in Gastroenterology. 2002, 5:113–121.
197. Hashimoto N., Kotoura Y., Ohyanag H. Hepatobiliary scintigraphy after biliary reconstruction–Roux Y and RY–DJ. // *Hepatogastroenterology.* 2005 Jan–Feb;52(61):200–2.
198. Hu J.X., Miao X.Y., Zhong D.W. et al. Surgical treatment of primary duodenal adenocarcinoma. // *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 72: 858–862.
199. Hutson D.G., Russell E., Levi J.U., Jeffers L.J., Reddy K.R., Yrizarry J.M., Scagnelli T., Sleeman D., Schiff E.R., Livingstone A.S. Dilatation of biliary strictures through the afferent limb of a Roux–en–Y choledochojejunostomy in

- patients with sclerosing cholangitis. //World J Surg 2001;25(10).T.251–3.
200. Hoffman A.L., Wu S.S., Obaid A.K. et al. Histologic evaluation and treatment outcome after sequential radiofrequency ablation and hepatic resection for primary and metastatic tumors // Am. Surg. – 2002. – V.68. –№ 12.–P.1038–1043.
 201. Hwang S.I., Kim H.O., Son B.H., et al. Surgical palliation of unresectable pancreatic head cancer in elderly patients // Wld J. Gastroenterol. 2009. V.15. №8.P.978– 982.
 202. Jake Matlock, Freeman M.L. Endoscopic therapy of benign biliary strictures. //Rev Gastroenterol Disord 2005;5:206–14.
 203. Jameel M., Darmas B., Baker A.L. Trend towards primary closure following laparoscopic exploration of the common bile duct. //Ann R Coll Surg Engl. 2008 Jan; 90(1):29–35.
 204. Kagan V, Serbinov E, and Packer L, Biochem. And biophys.Res.Commun.– 1990.– 3–P.851-857
 205. Kassab C, Prat F., Liguory C, Meduri B., Ducot B., Fritsch J., Choury A.D., Pelletier G. Endoscopic management of post–laparoscopic cholecystectomy biliary strictures. Long–term outcome in a multicenter study. //Gastroenterol Clin Biol. 2006 Jan;30(1): 124–9.
 206. Kawamoto EE, Tsutsumi K., Harada R., Fujii M., Kato EL, Hirao K., Kurihara N., Nakanishi T., Mizuno O., Ishida E., Ogawa T., Fukatsu H., Sakaguchi K. Endoscopic deployment of multiple JOSTENT SelfX is effective and safe in treatment of malignant hilar biliary strictures. //Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Apr;6(4):401–8.
 207. Kim J.H., Lee S.K, Kim M.H., Song M.H., Park D.H., Kim S.Y., Lee S.S., Seo D.W., Bae J.S., Kim H.J., Han J., Sung K.B., Min Y.L Percutaneous transhepatic cholangioscopic treatment of patients with benign bilio–enteric anastomotic strictures. //Gastrointest Endosc, 2003; 58(5):733–8.
 208. Lagana D., Carrafiello G., Mangini M., Giorgianni A., Stumiolo G., Dionigi G., Cuffari S., Fugazzola C. An innovative percutaneous technique for the removal and replacement of dysfunctioning plastic biliary endoprotheses (PBE) in the management of malignant billiary occlusions. //Radiol Med (Torino). 2007 Mar; 112(2):264– 71.
 209. Lee S.H., Park J.K., Yoon W.J. et al. Optimal biliary drainage for inoperable Klatskin's tumor based on Bismut type //Wld. J. Gastroenterol. 2007.V.13.№29. P.3948–3955.
 210. Li H.M., Dou K.F. et al. Palliative surgery for hilar cholangiocarcinoma // Hepatobiliary Pancreat Dis. Int. 2003.V2. P.110–113.
 211. Li H.M., Dou K.F., Sun K., Gao Z.O., Li K.Z., Fu Y.C. Palliative surgery for hilar cholangiocarcinoma.//Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2003 Feb;2(1):110–3.

212. Lau J.Y.N. Hepatitis C virus: From epidemiology and molecular virology to immunobiology. // *Hepatology*. –1994.–V.20– №2–P.760–762
213. Li Z.H., Chen M., Liu S.K., Ding S., Dong S.H. Endoscopic sphincterotomy in the treatment of cholangiopancreatic diseases. // *World Gastroenterol*. 2005, 7;11(17):2678– 80.
214. Linder S, Soderlund C. Endoscopic therapy in primary sclerosing cholangitis: outcome of treatment and risk of cancer. // *Hepatogastroenterology* 2001 Mar–Apr;48(38):387–92.
215. Maguchi H., Takahashi K., Katanuma A., Osanai M., Nakahara K., Matuzaki S., Urata T., Iwano H. Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. // *Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007; 14(5):441 –6.
216. Miyakawa S, Ishihara S, Takada T, Miyazaki M, Tsukada K, Nagino M, Kondo S, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Amano H, Miura F. Flowcharts for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. // *Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008; 15(1):7–14.
217. Marrwick C. Hepatitis C is Focus NJH consensus panel. // *JAMA*. –1977.– V.277– №16 –P/1268-1269.
218. Mann C.D. Thomasset S.C., Dohson N.A. et al. Combined biliary and gastric, bypass procedures as effective palliation for unresectable malignant disease // *ANZJ Surg*, 2015.-79 (6). – P.471-475
219. Neuhaus H. Endoscopic and percutaneous treatment of difficult bile stones // *Endoscopy*, 2003.–35 (8).– P.31-34
220. Paul W., Seder R. Lymphocyte responses and cytokines. *Cell*.–1994.–№76– P.241–251.
221. Pappas P., Eeonardou P., Kurkuni A., Alexopoulos T., Tzortzis G. Percutaneous insertion of metallic endoprostheses in the biliary tree in 66 patients: relief of the obstruction. // *Abdom Imaging*. 2003 Sep–Oct;28(5):678–83.
222. Park D.H., Kim M.H., Lee S.K., Lee S.S., Choi J.S., Song M.H., Seo D.W., Min Y.I. Endoscopic sphincterotomy vs. endoscopic papillary balloon dilation for choledocholithiasis in patients with liver cirrhosis and coagulopathy. *Gastrointest Endosc* 2004;60(2): 180–5.
223. Poon R.T., Fan S.L, Lo CM. et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database // *Ann.Surg*. – 2004. – V. 240. – №4. – P. 698–708.
224. Papakostas C., Bezirizoglou E., Pitiakoudis M. et al. Endotoxemia in the portal and systemic circulation in obstructive jaundice // *Clin. Exp. Med*. 2003. V. 3. P.

- 124– 128.
225. Quintero G.A., Patino J.F. Surgical management of benign strictures of the biliary tract. *World J Surg* 2001 Oct;25(10): 1245–50.
226. Radeleff B.A., Lopez–Benitez R., Hallscheid P. et al. Treatment of malignant biliary obstructions via the percutaneous approach. // *Radiologie* 2005; 45:11:1020–1030.
227. Saito H., Takada T., Miyazaki M., Miyakawa S., Tsukada K., Nagino M., Kondo S., Furuse J., Tsuyuguchi T., Kimura F., Yoshitomi H., Nozawa S., Yoshida M., Wada K., Amano H., Miura F. Radiation therapy and photodynamic therapy for biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15(1):63–8.
228. Sasahira N., Tada M., Yoshida H., Tateshi R., Shiina S., Hirano K., Isayama H., Toda N., Komatsu Y., Kawabe T., Omata M. Extrahepatic biliary obstruction after percutaneous tumour ablation for hepatocellular carcinoma: aetiology and successful treatment with endoscopic papillary balloon dilatation. // *Gut.* 2005;54(5):698–702.
229. Sicklick J.K., Camp M.S., Lillemo K.D., Melton G.B., Yeo C.E., Campbell K.A.; Talamini M.A., Pitt H.A., Coleman E, Sauter P.A., Cameron E.L. Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy: perioperative results in 200 patients. // *Ann Surg.* 2005;241(5):786–92; discussion 793–5.
230. Smits M.E., Rauws E.A., van Gulik T.M., Gouma D.J., Tytgat G.N., Huijbregtse Long-term results of endoscopic stenting and surgical drainage for biliary strictures due to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. // *Gastrointest Endosc* 2004;60:945–52.
231. Stem N, Sturgess R. Endoscopic therapy in the management of malignant biliary obstruction. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Mar;34(3):313–7.
232. Sung R.S., Campbell D.A. Jr., Rudich S.M., Punch J.D., Shieck V.L., Armstrong E.M., Ford E., Sullivan P., Dasika N.L., Magee J.C. Long-term follow-up of percutaneous transhepatic balloon cholangioplasty in the management of biliary strictures after liver transplantation. *Transplantation*, 2004, 15;77(1):110–5.
233. Tabata M, Kavarada Y, Yokoi H. et al. Surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma. // *J. Hepatobil. Pancreat. Surg.* 2000.V. 7. P. 148–154.
234. Tanaka M. Bile duct clearance, endoscopic or laparoscopic. // *Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002;9(6):729–32.
235. Tejirian T., Heaney A., Colquhoun S., Nissen N. Laparoscopic debridement of hepatic necrosis after hepatic artery chemoembolization. *JLS.* 2007;11(4):493–5.
236. Toda N., Saito K., Wada R., Kawabe T., Shicatori Y., Mitsushima T., Omata M. Endoscopic sphincterotomy and papillary balloon dilatation for bile duct

- stones. //Hepatogastroenterology. 2005;52(63):700–4.
237. Toda N., Saito K., Wada R., Komatsu Y., Tada M., Kawabe T., Mitsushima T., Shicatori Y., Omata M. Early removal of bile duct stones in patients with acute biliary pancreatitis by endoscopic papillary balloon dilatation. //Hepatogastroenterology. 2004;51(59): 1263–6.
238. Tsumita R., Sugiura N., Abe A., Ebara M., Saisho H., Tsuchiya Y. Long-term evaluation of extracorporeal shock-wave lithotripsy for cholesterol gallstones. //Gastroenterology. Hepatology. Up date. 2001, №4, p.25.
239. Uchida H., Shibata K et al. Ampullary cancer and preoperative jaundice: possible indication of the minimal surderu. //Hepatogastroenterology 2009;56:93:1194–1198.
240. Vitale G.C., Reed D.N. Jr., Nguven CT., Lawhon J.C., Larson G.M. Endoscopic treatment of distal bile duct stricture from chronic pancreatitis. Surg Endosc 2000 Apr; 14(4):411.
241. Vitale G.C., Tran T.C., Davis B.R., Vitale M., Vitale D., Larson G. Endoscopic management of postcholecystectomy bile duct strictures.//Am Coll Surg 2008 May; 206(5):918–23; discussion 924–5.
242. Watanapa P, Wiliamson R.C.N. Surgical palliaton for pancreatic cancer: developments during the past two decades.//Brit.J.Surg, 1996.V.79.P.8–20.
243. Weston B.R., Ross W.A., Wolff R.A., Evans D., Lee EE., Wang X., Xiao L.C., Lee J.H. Rate of bilirubin regression after stenting in malignant biliary obstruction for the initiation of chemotherapy: how soon should we repeat endoscopic retrograde cholangiopancreatography? Cancer. 2008 Apr 10; 112(H):2417–2423.
244. Yao L.O., Zhang Y.O., Zhou P.H., Gan W.D., He G.J., Xu M.D. Endoscopic sphincterotomy or papillary balloon dilatation for choledocholithiasis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2002; 1(1): 101–5.
245. Zhou. P.H., Yao L.–Q., Zhang Y.–Q. et al. Endoscopic biliary drainage for biliary obstruction . // Hepatobil. Pancreat. Dis. Intemat. 2003.V.2.№4. P.598–601.