

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

На правах рукописи

Мамедова Эльмира Пирмагомедовна

АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ «УСКОРЕННОЙ
ДЕКОМПРЕССИИ» БИЛИАРНОГО ТРАКТА
(клиническое исследование)

3.1.9. – Хирургия (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Махачкала-2021г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
Глава I. СИНДРОМ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ...	13
1.1 Этиология СМЖ	13
1.2 Классификация СМЖ.....	17
1.3 Методы коррекции СМЖ (малоинвазивные и традиционные)	21
1.4 Синдром «ускоренной декомпрессии» БТ и его этиопатогенез.....	25
1.5 Методы защиты гепатоцитов при декомпрессии БТ	30
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Характеристика обследованных пациентов	43
2.2. Клиническая характеристика контрольной группы пациентов.....	43
2.3 Клиническая характеристика основной группы пациентов.....	49
2.4 Методы исследования	55
2.4.1 Методики определения ПОЛ.....	67
2.4.2 Схемы лечения пациентов с СМЖ в постдекомпрессионном периоде..	70
2.4.3 Статистическая обработка материала	71
Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЖЕЛТУХИ И ХАРАКТЕРА ЛЕЧЕНИЯ	72
3.1 Результаты декомпрессии БТ	72
3.1.1 Анализ результатов декомпрессии БТ центральным доступом (холецистостомия).....	72
3.1.2 Анализ результатов декомпрессии БТ проксимальным доступом (ЧЧХС).....	83
3.1.3 Анализ результатов декомпрессии БТ дистальным доступом	89
3.1.4 Анализ результатов разрешения СМЖ одномоментным внутренним дренированием БТ	93
3.2 Состояние антиоксидантной системы и процессов свободнорадикального	

окисления липидов у пациентов с СМЖ.....	100
3.3 Анализ специфических осложнений после декомпрессии БТ.....	107
Глава IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	133

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АОС	–	антиоксидантная система
АФК	–	активная форма кислорода
АО	–	антиоксиданты
АлАТ	–	аланинаминотрансфераза
АсАТ	–	аспартатаминотрансфераза
БДС	–	большой дуоденальный сосочек
БТ	–	билиарный тракт
ГБУ	–	государственное бюджетное учреждение
ГП	–	гепатопротектор
ГПДЗ	–	гепатопанкреатодуоденальная зона
ДНФГ	–	динитрофенилгидразин
ДПК	–	двенадцатиперстная кишка
ДТНБ	–	дитио-бис-2-нитробензойная кислота
ЖП	–	желчные пути
ЖКБ	–	желчнокаменная болезнь
КТ	–	компьютерная томография
ЛИИ	–	лейкоцитарный индекс
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
МДА	–	малоновый диальдегид
МЗ РД	–	Министерство здравоохранения Республики Дагестан
МЗ РФ	–	Министерство здравоохранения Российской Федерации
НАД	–	никотинамидадениндинуклеотид
НАДН	–	никотинамидадениндинуклеотид (восстановленный)
ПОЛ	–	перекисное окисление липидов
ПХЭС	–	постхолецистэктомический синдром
ПЖ	–	поджелудочная железа
СЗП	–	свежезамороженная плазма
СМЖ	–	синдром механической желтухи

СОД	–	супероксиддисмутаза
СР	–	свободные радикалы
СРО	–	свободнорадикальное окисление
ТХЦ	–	трихлоруксусная кислота
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФГБОУ	–	федеральное государственное бюджетное образовательное
ВО	–	учреждение высшего образования
ЧЧХС	–	чрескожная чреспеченочная холангиостомия
ЧЧХГ	–	чрескожная чреспеченочная холангиография
ЭДТА	–	этилендиаминтетраацетат
ЭРХПГ	–	эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭПСТ	–	эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ЯК	–	янтарная кислота

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 пациента, 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. Во многих случаях после декомпрессии БТ, улучшается состояние пациентов, разрешается холестаз и связанная с ним печеночная недостаточность. В то же время имеются и негативные стороны билиарной декомпрессии, в частности развитие синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ [26, 40, 42, 48, 81, 85, 88, 89, 98, 141, 176].

Известно, что быстрая ликвидация желтухи при длительном ее существовании ведет к нарастанию печеночной недостаточности [35, 42, 126]. При этом резкий перепад давления в ЖП ведет к нарушению портального кровообращения в ближайшие часы после восстановления оттока желчи, прогрессированию морфологических изменений в гепатоцитах, что ведет к дисфункции печени [14, 35, 42, 136, 143, 180].

В литературе слабо освещены вопросы профилактики, диагностики и лечения синдрома «ускоренной декомпрессии БТ», нет данных о состоянии

гепатоцитов после «ускоренной 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 ПОЛ и дисбалансом некоторых неферментных систем антиоксидантной защиты [125, 143, 147].

При печеночной недостаточности всегда имеется реальная угроза развития антиоксидантной недостаточности, и это состояние нуждается в восстановлении 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 изложенное выше, раскрытие механизмов развития синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ и защита гепатоцитов при этом является актуальной проблемой хирургической гепатологии.

Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России). Номер государственной регистрации темы диссертации № АААА-А-19-119011590210-4.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов с СМЖ путем обеспечения медленного темпа желчеоттока и проведения антиоксидантной защиты гепатоцитов в постдекомпрессионном периоде по разработанной автором схеме.

Задачи исследования

1. Уточнить механизм развития синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ и определить роль ПОЛ в этом механизме.
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. Изучить влияние степени тяжести желтухи, способа декомпрессии БТ и темпа оттока желчи на частоту возникновения синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ.
5. Разработать лечебную схему для антиоксидантной защиты гепатоцитов после декомпрессии БТ и провести сравнительный анализ результатов лечения пациентов после декомпрессии БТ комплексным традиционным способом и с включением в лечебный комплекс разработанной нами лечебной схемы.

Научная новизна исследования

Уточнены 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. Подтверждено, что в повреждении гепатоцитов в постдекомпрессионном периоде, основная роль принадлежит ПОЛ. Установлена зависимость развития синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ от способа декомпрессии БТ.

Разработан комплекс мероприятий по профилактике синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ, основанный на создании медленного темпа желчеоттока и антиоксидантной защиты гепатоцитов.

Разработан способ декомпрессии БТ центральным доступом (способ холецистостомия) с медленным темпом желчеоттока (патент РФ № 2299695).

Уточнена 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 автором схема лечения пациентов после декомпрессии БТ доступна, проста и недорога. Ее можно использовать в любом хирургическом стационаре.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с СМЖ после декомпрессии БТ возникает другая проблема, связанная с развитием ряда патологических синдромов, из которых наиболее существенным является синдром «ускоренной декомпрессии» БТ.

2. Среди причин развития синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ значимым механизмом, приводящим к повреждению гепатоцитов и прогрессированию печеночной недостаточности, является ПОЛ.

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. Диссертант лично провел поиск и анализ литературы по изучаемой проблеме, 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, а также оперативные вмешательства, 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, внедрены в клиническую практику хирургических стационаров Государственного бюджетного учреждения «Республиканская клиническая больница им. А.В.Вишневого Министерства здравоохранения Республики Дагестан (ГБУ РКБ им. А.В.Вишневого Минздрава Дагестана) и Государственного бюджетного учреждения «Республиканская клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Республики Дагестан (ГБУ РКБ №2 Минздрава Дагестана). Результаты научного исследования используются в учебном процессе при проведении практических занятий и чтении лекций по теме: «Синдром механической желтухи» на хирургических кафедрах ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, о чем имеется акт внедрения (№16-708 от 22.04.2016 г.).

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных данных обусловлена применением адекватных научных методов исследования, анализом широкого спектра отечественной и зарубежной научной литературы, достаточным количеством клинического

материала, включенных в исследование; использованием оборудования и расходных материалов, находящихся в исправном техническом состоянии, статистической обработкой полученных данных, логичностью и обоснованностью выводов, полученных на основании результатов исследования.

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, 2011, 2013); 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); выездном пленуме Российского общества хирургов и XIX съезде хирургов Дагестана «Актуальные вопросы хирургии» (Махачкала, 2019).

Апробация диссертации состоялась 22.01.2021 г. (протокол №1) на совместном заседании кафедр общей хирургии, хирургических болезней педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов, факультетской хирургии, госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России с участием врачей хирургических отделений ГБУ РКБ Минздрава Дагестана, ГБУ РКБ №2 Минздрава Дагестана, ГБУ ГКБ Минздрава Дагестана.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 35 печатных работ, в том числе 10 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ, одна из них в журнале, индексируемом в Scopus. Восемь работ опубликовано в зарубежной литературе. Получен патент РФ на изобретение № 2299695.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 188 отечественных и 51 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 22 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.
- 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, 168].

Как свидетельствуют данные литературы [15, 63, 141], СМЖ чаще возникает у людей в возрасте старше 40 лет. При этом для пожилого и старческого возраста характерно развитие непроходимости желчных протоков как на почве холедохолитиаза, так и их опухолевого поражения, 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 [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 в большинстве случаев, являются 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].

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 –35,6%. Чаще страдают женщины в возрасте от 40 до 60 лет.

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

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

Частота данного заболевания при первичных и повторных операциях на ЖП, по данным различных авторов, составляет 25,5–29,4% и 50–71,4% соответственно [4, 6, 30, 142].

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 (калькулезный и бескаменный холецистит) сам может быть источником, ведущим к спазму сфинктера Одди, папиллиту, а затем к его

рубцовому перерождению.

3) **Панкреатит** с преимущественным поражением головки ПЖ, как причина СМЖ вследствие 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 хроническим панкреатитом в основном среди лиц трудоспособного возраста с тенденцией к увеличению пациентов с осложненными формами [74, 76, 109, 217]. Пройодимость ЖП при хроническом панкреатите нарушается у 30,5 – 48,0% пациентов. Желтуха при этом развивается у 10,5 – 37,5% пациентов, холангит – у 9,5% [107, 123, 128]. Синтопия ЖП и головки поджелудочной железы является важным фактором, влияющим на характер и степень нарушения проходимости его при хроническом панкреатите. Примерно у 85% людей дистальный отдел ЖП проходит через головку ПЖ, а у остальных – позади нее [60, 107, 128, 146, 147].

Кроме стриктур, причинами нарушения проходимости ЖП при хроническом панкреатите могут быть псевдокисты, периодическое обострение воспалительного процесса в головке ПЖ, стеноз БДС, сдавление рубцово-воспалительными массами терминального отдела ЖП [39, 40, 60].

4) **Травматическое повреждение ЖП и их стриктура.** По данным литературы, травматическое повреждение ЖП наблюдается редко [120, 169]. 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 подтверждается 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 в 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 развиваться 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 назвать 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].

6) **Опухоли** органов гепатобилиарной зоны составляют 5,4% в структуре онкологической заболеваемости России [142]. Заболеваемость злокачественными опухолями, поражающими органы и структуры гепатопанкреатодуоденальной зоны (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 ГПДЗ 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 становятся 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 связывает с уровнем общего билирубина сыворотки крови. В.Д. Федоров и соавт. (2000 г.) билирубинемиию до 100 мкмоль/л квалифицируют как легкую желтуху, 100–200 мкмоль/л – средней тяжести и более 200 мкмоль/л – как тяжелую. Такой же оценки придерживаются Бурдюков М.С. и соавт. [23]. Sewnath M.E. и соавт. [223] также 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 пациентов с 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 [132], который на основании клинико-лабораторных и специальных методов исследования выделил пять стадий развития СМЖ. Для характеристики стадийности учитываются:

- 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 Гиманс-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 рефлексy. 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 – 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. [46].

В первой стадии СМЖ уровень билирубина крови не превышает 10 мг%, функции печени и почек не нарушаются, 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, протрация, судорожные сокращения мышц, олигурия, анурия и т.д.). Из этого состояния очень редко удается вывести больных, смертность при этом достигает 80–100%.

Более простой и удобной в клинической практике является классификация, предложенная В.А.Максимовым (2008). По данной классификации желтуха легкой степени считается при билирубине до 85 мкмоль/л, средней степени – 86–69 мкмоль/л и тяжелой степени – выше 170 мкмоль/л.

Наиболее современной является классификация, предложенная Э.Н. Гальпериным [44]. По данной классификации тяжесть механической желтухи определяют по баллам и делят на классы: общий билирубин сыворотки крови (мкмоль/л): <60 – 1 балл, 60–200 – 2 балла, >200 – 3 балла. Общий белок сыворотки крови (мкмоль/л): >65 – 1 балл, 65–55 – 2 балла, <55 – 3 балла. Каждое осложнение МЖ и “опухольный фактор” оцениваются в 2 раза выше балла билирубина и зависят от уровня билирубинемии, т.е. билирубин 1 балл – осложнение 2 балла, билирубин 2 балла – осложнение 4 балла и билирубин 3 балла – осложнение 6 баллов. Определены классы тяжести МЖ (А, В, С) путем сочетания балльных оценок выявленных признаков: класс А – ≤ 5 баллов, класс В – 6–12 баллов, класс С – ≥ 16 баллов. Классификация позволяет определить прогноз предстоящей операции и лечебные действия, зависящие от тяжести МЖ.

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% пациентов – к развитию тяжелых осложнений, что в 14–27% наблюдений приводит к летальному исходу [28, 150]. Определенные достижения в диагностике и лечении этой тяжелой категории пациентов 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, 151].

По мнению авторов [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 холедохолитиаза. 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 периампулярной 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 пациента в связи с увеличением гипертензии во внутривисцеральных 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 внутрипротоковому 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 некоторых авторов [18, 103], назобилиарный способ дренирования ЖП подкупает своей технической простотой, атравматичностью и, кроме того, не снижает активного поведения пациента. Опыт применения назобилиарного дренирования авторами у 174 пациентов с калькулезным холециститом, осложненным СМЖ, свидетельствует о том, что это эффективный способ ликвидации желчной гипертензии и холемии [18, 103].

Назобилиарное дренирование способствует ликвидации желтухи, интоксикации, представляет возможность выполнения эндоскопических операций 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, разрешение холестаза из широкой лапаротомии, сопровождается меньшим числом осложнений и не приводит к значительному нарушению качества жизни пациентов благодаря сохранению естественного пути оттока [170]. Для этой цели используются стандартные эндопротезы фирм «Olimpus» (Япония) и «Willson-Cook» (США) [170, 180, 190, 213].

Ко второй группе малоинвазивных методов декомпрессии ЖП относятся ЧЧХС, чрескожная чреспеченочная холецистостомия под УЗ-наведением и КТ или лапароскопической навигацией [179, 187, 207, 210, 215]. Несмотря на совершенствование УЗ-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 сократилась. 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, 212].

Чрескожные вмешательства являются эффективным и безопасным средством декомпрессии БТ при обтурирующих заболеваниях [72, 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, 212].

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, особенно у пациентов пожилого возраста с полиморбидным состоянием. Эти вмешательства малотравматичны и сопровождаются небольшим числом осложнений. Применение малоинвазивных 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 пациентов 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 [26, 41, 44, 46, 54, 64, 165, 187, 193]. 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 1981 г. описал синдром «ускоренной декомпрессии», который проявляется нарастанием

желтухи, ухудшением аппетита, прогрессированием печеночной энцефалопатии, ухудшением результатов функциональных проб печени, почек и других органов [37, 40, 45, 136, 220].

Имеются сведения, что быстрая ликвидация желтухи при длительном ее существовании ведет к нарастанию печеночной недостаточности [35, 41, 120]. Механизм развития печеночной недостаточности после билиарного дренирования при СМЖ до конца не изучен. В 60–70-е годы был выполнен ряд экспериментальных работ на животных, подтвердивших развитие печеночной недостаточности при «ускоренной декомпрессии» БТ [14, 19, 28, 41, 120, 171].

При СМЖ имеются выраженные исходные нарушения энергетического состояния и гипоксия печени [33, 35, 38, 41, 85, 125]. Сама по себе желчная гипертензия вызывает значительное уменьшение портального кровотока [39]. «Ускоренная 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 нарушение функционального состояния печени [70, 126]. Хотя механизм повреждения гепатоцитов при печеночной недостаточности до конца неясен, многие исследователи полагают, что ПОЛ играет важную роль в развитии данного синдрома [13, 20, 24, 36, 120, 126].

В первые 3–7 суток при высокой билирубинемии, после «ускоренной декомпрессии» наблюдается ухудшение состояния пациентов, динамика биохимических показателей отсутствует или носит отрицательный характер [37, 120, 125]. Клинически «декомпрессионный» синдром проявляется нарастанием 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 холестазау, что ведет к усугублению дистрофических изменений в гепатоцитах и развитию очаговых некрозов в печени. К срыву адаптации гепатоцитов к холестазау 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 «ускоренная 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, 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. [41] показали, что при СМЖ наблюдается значительное угнетение активности цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназы 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 исходного уровня, авторы связывают как с угнетением процессов желчеобразования и тем самым уменьшением токсического влияния желчи на печеночную ткань, так и существованием резервных, малофункционирующих митохондрий, которые могут усиливать свою деятельность. Повышение же активности кислой фосфатазы 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. [41], такие патофизиологические сдвиги могут являться важным звеном в патогенезе гепатоцеребральной недостаточности при СМЖ, что требует ранней декомпрессии БТ.

Гальперин с соавт. [41], ссылаясь на труды Несветова А.Н. (1967), считают, что дисконкомплексация 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 [41, 126] нашли значительное увеличение размера зон желчестазы в печеночных дольках. 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 «ускоренной

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, осложненных 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 единичные сообщения, где для профилактики синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ была предложена так называемая дозированная или фракционная билиарная декомпрессия, подразумевающая более медленный темп оттока желчи [35, 36, 40, 42].

Впервые дозированную декомпрессию БТ осуществили J. Radwin и W. Frazier в 1937 г. [42, 120, 126, 219], которые замедляли отток желчи при ее наружном отведении. Н.В. Караман с соавт. [40, 126] с этой целью применяли экстракорпоральный холецистоназогастральный шунт. 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 поднятие 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 имеющихся литературных данных свидетельствует о том, что в лечении СМЖ средней и тяжелой степени отдается предпочтение двухэтапной хирургической тактике: на первом этапе – декомпрессия БТ и на втором – радикальное либо паллиативное оперативное вмешательство. При разрешении обструктивного холестаза путем формирования билиодигестивного соустья из широкой лапаротомии трудно контролировать темп оттока желчи, необходимой для безопасной и адекватной декомпрессии БТ. Это имеет важное значение в профилактике синдрома «ускоренной декомпрессии» у пациентов с

тяжелой и длительной механической желтухой.

На сегодняшний день эффективными и наиболее безопасными являются малоинвазивные методики декомпрессии БТ. При этом недостаточное внимание уделяется негативным сторонам билиарной декомпрессии, которые, нередко, имеют место в постдекомпрессионной фазе БТ. Поэтому факторы влияющие на темп оттока желчи и развития патологических синдромов в постдекомпрессионной фазе БТ нуждаются в дальнейшем изучении.

1.5 Методы защиты гепатоцитов при декомпрессии БТ

Гепатотропное лечение

Главнейшей задачей лечебного алгоритма у пациентов с СМЖ является нормализация пассажа желчи путем декомпрессии БТ. Желание достичь быстрого результата, выполнив оперативное вмешательство в срочном порядке, зачастую заканчивается неудачей, что связано с развитием осложнений у 30 – 60 % пациентов, а в 15 – 30 % случаев приводит к летальному исходу [4, 23, 26, 32, 38].

В то же время, в 48–82 % случаев тяжесть состояния пациентов просто не позволяет провести оперативное вмешательство [88]. В данной ситуации считают целесообразным проводить интенсивную терапию с включением гепатопротекторов, с целью предоперационной подготовки пациентов [35, 88, 143].

В литературе имеются сведения о различных цитопротекторах, в том числе и о гепатопротекторах (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 (1970 г.) [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, фосфонциале, ремаксол).

В последнее время в клинической практике стали применяться ГП реамберин и ремаксол [155]. Они имеют антиоксидантный и антихолестатический эффекты.

Как следствие, важнейшими задачами ГП-терапии являются улучшение качества жизни и уменьшение клинических проявлений заболеваний печени. Несмотря на значительное число ГП, 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 (АОС). 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 СР, предупреждение образования или разрушения перекисей. СР вступают в реакции с эндогенными субстратами, образующими структуры организма, прежде всего, с мембранными фосфолипидами. В результате таких реакций инициируется цепное СРО липидов. Установлено, что ПОЛ – это цепной самоускоряющийся, свободнорадикальный процесс, который является патогенетическим фактором в развитии многих заболеваний. Процессы 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 АО 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» СР разрушают перекисные соединения [4, 24, 62, 67, 70, 71, 102, 108, 119, 153].

При ряде заболеваний развивается антиоксидантная недостаточность. Накопление до патологического уровня в плазме крови конечных и

промежуточных продуктов реакций СРО, усиление хемоллюминесценции, 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 (АФК) 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 слабовыраженными, вялотекущими с умеренной активностью либо прогрессировать, сопровождаясь гибелью значительной части паренхимы и образованием соединительной ткани [85, 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 субклеточном уровне. При анализе биопсийного материала печени больных была выявлена высокая активность ПОЛ при фиброзе [85, 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 [136, 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 СР 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 АО 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 АО ферментов крови с клинико-биохимическими показателями указывают на то, что особенности состояний энзимов АО защиты отражают развитие хронического процесса на уровне регуляции реакций ПОЛ и могут служить метаболическим критерием эффективности медикаментозного лечения [13, 14, 24, 62, 71, 233].

АО 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 АО является теснейшая связь со СРО липидов вообще и СР патологией в частности. Это свойство объединяет разные АО, каждому из которых присущи свои особенности действия [77, 89, 92, 102, 103, 108, 119, 123, 133].

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

- АО, применяемые для стабилизации различных веществ и имеющие прямой механизм торможения неферментативного СРО;
- АО, применяемые для профилактики и лечения заболеваний с чрезмерным ПОЛ. Последние в свою очередь делят на 2 группы, в зависимости от механизма их действия: АО прямого действия – они ингибируют СР, восстанавливая их в стабильную форму за счет отдачи водорода и АО 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 АО, 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 АО, 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 АО является их использование при различного рода стрессовых состояниях, когда антиоксидантная активность резко снижается. Установлено, что витамин Е снижает повышенную активность в результате стресса, при 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, причем одним из продуктов реакции аллопуринола с гидроксильным радикалом является оксипуринол – его основной метаболит, еще 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 АО – 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 антигипоксантах свойствах карнитина хлорида и лимонгара, производных тиомочевин, 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, мексилетина и кальпаина. В некоторых работах показана также противогипоксическая активность сензита, олифена алкалоида диптокарпаина, карнозина, натрия сукцината, тамерита [14, 24, 25, 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 АО 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 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы, 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 поддержание 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 гепатоцитах [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 СР, 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 дезинтегрирующими 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 митоген-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 корригировать миграционные свойства нейтрофильных лейкоцитов под действием фитогемагглютинин-активированных мононуклеарных 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 хорошими стабилизаторами структуры и функции клеточных мембран, тем самым позволяют создавать оптимальные условия для гомеостаза клеток и тканей при тяжелых эндотоксикозах и органных интоксикациях.

Таким образом, СМЖ является первым и зачастую поздним признаком

опухолевых и доброкачественных заболеваний гепатобилиарной системы. В диагностике данного синдрома решающее значение имеют методы лучевой навигации, особенно МР-холангиопанкреатография. Пациентов с СМЖ следует отнести в группу, которым оперативные вмешательства выполняются по срочным показаниям. В большинстве случаев применяется двухэтапная тактика, поскольку пациенты поступают в клинику со среднетяжелой и тяжелой формой желтухи. На первом этапе выполняют декомпрессию БТ и по улучшению состояния пациентов и функций печени проводится радикальное либо паллиативное оперативное вмешательство. Для декомпрессии БТ чаще используют малоинвазивные методики: ЧЧХС, холецистостомия, ЭПСТ, стентирование БДС. Используются и открытые методы (лапаротомии) внутреннего отведения желчи, но редко.

После декомпрессии БТ во многих случаях состояние пациентов улучшается, однако у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой желтухи в постдекомпрессионном периоде возникает ряд патологических синдромов. Наиболее частым из них является синдром «ускоренной декомпрессии» БТ. В литературе имеются сведения по лечению данного синдрома, которое не всегда оказывается эффективным. В связи с этим более углубленное изучение механизмов развития синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ и разработка эффективной схемы лечения пациентов представляет большой научно-практический интерес.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных пациентов

Исследование основано на анализе сведений о 188 пациентов с СМЖ, которым в клинике общей хирургии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России выполнены различные варианты декомпрессии БТ. СМЖ опухолевого генеза имела у 90 (47,8%) пациентов, доброкачественного генеза – 98 (52,2%).

При проведении данного научного исследования соблюдены положения Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (с поправками на 2013 год) и Федерального закона №323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

Все пациенты были разделены на две группы:

Пациенты СМЖ, которым применялись традиционные методы декомпрессии БТ и общеизвестная интенсивная терапия, согласно клиническим рекомендациям (2018 г.) – 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 простой параллельной рандомизации с использованием последовательности случайных чисел: четные числа соответствовали основной группе, нечетные – контрольной.

2.2. Клиническая характеристика контрольной группы пациентов

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

Критериями включения в исследование служили:

- Наличие у пациентов СМЖ и признаки печеночной недостаточности.
- 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 препаратов.
- Пациенты, у которых изначально имелись 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 интраоперационных осложнений, связанных с техникой выполнения декомпрессии БТ.
- Неудачная попытка выполнения декомпрессии БТ с помощью малоинвазивных технологий.
- Несоблюдение пациентом режима приема гепатотропных препаратов.

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

Таблица 1 – Распределение пациентов контрольной группы по полу и возрасту

Характер обструкции БТ	Число пациенто в	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 (44 чел.) вошли пациенты в основном с холедохолитиазом (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов по характеру патологии внепеченочных ЖП

Характер билиарной патологии	Число пациентов	
	Абс.	%
ЖКБ, хронический калькулезный холецистит, холедохолитиаз, СМЖ	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	100,0

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

Таблица 3 – Распределение пациентов с желтухой опухолевого генеза в зависимости от уровня обструкции БТ

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

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

Таблица 4 – Характер сопутствующей патологии

Нозологические формы	Количество пациентов	
	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	100,0

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

Таблица 5 – Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести желтухи (Максимов В.А., 2008)

Степени тяжести желтухи	Количество пациентов	
	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	100,0

Как видно из данной таблицы, среди пациентов контрольной группы в 70,3% случаев была желтуха тяжелой степени.

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

Таблица 6 – Распределение пациентов в зависимости от тяжести эндотоксикоза (Гостищев В.К. с соавт., 2005)

Характер желтухи	Степени тяжести эндотоксикоза и количества пациентов		
	легкая Абс.(%)	средней тяжести Абс.(%)	тяжелой степени Абс.(%)
Доброкачественного генеза (n=32)	4 (12,5)	12(37,5)	16(50,0)
Опухолевого генеза (n=46)	6(13,0)	20 (43,5)	20(43,5)
ИТОГО	10	32	36

Из представленных данных видно, что в большинстве случаев имелся выраженный эндотоксикоз (87,1%).

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 пациентов в зависимости от принятой лечебной тактики представлено в таблицах 7–9.

Таблица 7 – Распределение пациентов в зависимости от характера первого этапа операции (СМЖ средней тяжести и тяжелой степени)

Характер первого этапа операции	Количество пациентов	
	Абс.	%
Холецистостомия из мини-доступа с лапароскопическим ассистированием	24	43,0
Перкутанная чреспеченочная холангиостомия с полным наружным отведения желчи	16	28,5
Перкутанная чреспеченочная холангиостомия с наружно-внутренним	6	10,7

отведением желчи		
ЭРХПГ, папиллосфинктеротомия	6	10,7
Холецистостомия под УЗ-наведением	4	7,1
ИТОГО	56	100,0

Из представленной таблицы видно, что наиболее часто с целью декомпрессии хирурги применяют центральный доступ к билиарному тракту (43,0%). Частое его применение связано с тем, что он наиболее простой для наружного отведения желчи при дистальной обструкции БТ.

Таблица 8 – Распределение пациентов в зависимости от характера выполненного одномоментного оперативного вмешательства для отведения желчи

Характер выполненного одномоментного оперативного вмешательства	Количество пациентов	
	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	100,0

Все одномоментные оперативные вмешательства проводились с целью внутреннего либо наружного отведения желчи. Наиболее частым способом внутреннего отведения желчи в наших наблюдениях был холедоходуоденоанастомоз (31,6%).

Таблица 9 – Распределение пациентов в зависимости от выполненного оперативного вмешательства на втором этапе лечения обструкции БТ

Характер выполненного оперативного вмешательства	Количество пациентов	
	Абс.	%
Лапароскопическая холецистэктомия	6	13,0
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	100,0

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 пациентов

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

Критериями включения в исследование служили:

- Наличие у пациентов СМЖ и признаки печеночной недостаточности.
- 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 имелись 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 интраоперационных осложнений, связанных с техникой выполнения декомпрессии БТ.
- Неудачная попытка выполнения декомпрессии БТ с помощью малоинвазивных технологий.
- Несоблюдение пациентом режима приемов гепатотропных и антиоксидантных препаратов.

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

Таблица 10 – Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту

Характер обструкции БТ	Число пациентов	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 пациентов, как и в контрольной, преобладал мужской пол (53,2%), и пациенты пожилого и старческого возраста составили 59,6%. В основную группу были включены 54 пациента с доброкачественной обструкцией БТ. Распределение

пациентов по нозологическим формам представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение пациентов основной группы по характеру патологии внепеченочных ЖП

Характер билиарной патологии	Количество пациентов	
	Абс.	%
ЖКБ, хр. калькулезный холецистит, холедохолитиаз, СМЖ	14	26,0
ЖКБ, острый калькулезный холецистит, холедохолитиаз, холангит, билиарный панкреатит, СМЖ	12	22,2
ЖКБ, острый калькулезный холецистит, перивезикальный абсцесс, холедохолитиаз, холангит, СМЖ	4	7,4
ПХЭС, ятрогенное повреждение внепеченочных желчных протоков со стриктурой, СМЖ	8	15,0
ПХЭС, холедохолитиаз, СМЖ	6	10,9
ПХЭС, панкреатит, стриктура терминального отдела холедоха, СМЖ	2	3,7
ЖКБ, острый калькулезный холецистит, холедохолитиаз, холангит, стеноз БДС, СМЖ	8	15,0
ИТОГО	54	100,0

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

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

Таблица 12 – Распределение пациентов с желтухой опухолевого генеза в зависимости от уровня обструкции БТ

Уровень обструкции БТ	Количество пациентов	
	Абс.	%
Периапулярная опухоль, дистальная обструкция БТ, СМЖ	26	65,0
Опухоль желчного пузыря, центральная обструкция БТ, СМЖ	6	15,0
Опухоль желчных протоков гиллюсной локализации, проксимальная обструкция БТ, СМЖ	4	10,0
Метастатическое поражение перихоледохеальных лимфатических узлов с прорастанием желчных протоков, СМЖ	4	10,0
ИТОГО	40	100,0

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

Таблица 13 – Характер сопутствующей патологии

Нозологические формы	Количество пациентов	
	Абс.	%
Ишемическая болезнь сердца	10	25,0
Артериальная гипертензия	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	100,0

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

Таблица 14 – Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести желтухи (Максимов В.А., 2008)

Степени тяжести желтухи	Количество пациентов	
	Абс.	%
Легкая степень (билирубин до 85 мкмоль/л)	6	6,3
Средняя тяжесть (билирубин 86-169 мкмоль/л)	21	22,3
Тяжелая степень (билирубин выше 170 мкмоль/л)	67	71,4
ИТОГО	94	100,0

В основной группе 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.

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

Таблица 15 – Распределение пациентов основной группы в зависимости от степени тяжести эндотоксикоза (Гостищев В.К. с соавт., 2005)

Характер желтухи	Степени тяжести эндотоксикоза			
	Легкой степени	Средней степени	Тяжелой степени	Полиорганная недостаточность
Доброкач-го 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 пациентов (54) предпринята в 22 (44,8%) наблюдениях, одноэтапная – в 32 (55,2%), а в группе пациентов с желтухой опухолевого генеза (40) – в 32 (80,0%) и 8 (20,0%) соответственно. Распределение пациентов в зависимости от принятой лечебной тактики представлено в таблицах 16–18.

Таблица 16 – Распределение пациентов в зависимости от характера первого этапа операции (СМЖ средней и тяжелой степени)

Характер первого этапа	Количество пациентов	
	Абс.	%
Холецистостомия из мини-доступа с лапароскопическим ассистированием	30	55,5
Перкутанная чреспеченочная холангиостомия с полным наружным отведением желчи	14	26,0
Перкутанная чреспеченочная холангиостомия с наружновнутренним 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 пациентов была холецистостомия из мини-доступа.

Таблица 17 – Распределение пациентов основной группы в зависимости от характера выполненного одномоментного оперативного вмешательства для внутреннего либо наружного отведения желчи

Характер выполненного одномоментного оперативного вмешательства для внутреннего отведения желчи	Количество пациентов	
	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 наружновнутренним отведением желчи из широкой лапаротомии	4	10,0
ИТОГО	40	100,0

При СМЖ доброкачественного 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.

Таблица 18 – Распределение пациентов основной группы в зависимости от характера выполненного оперативного вмешательства

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

Панкреатодуоденальная резекция	14	29,7
Холецистоеюноанастомоз с Брауновским соустьем	4	8,2
Холецистоеюноанастомоз с Брауновским соустьем, гастрознтероанастомоз	2	4,1
ИТОГО	48	100, 0

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

2.4 Методы исследования

Клинические исследования включали изучение жалоб, анамнеза заболеваний, осмотр, пальпации, перкуссии и аускультации. Всем пациентам производили общий анализ крови и мочи; биохимический анализ крови – определение уровня билирубина и его фракций, сахара, белка 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 анатомо-топографической ситуации ГПДЗ, 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:

А. Определение состояния БТ:

– размеры желчного пузыря, формы прикрепления его к висцеральной поверхности печени, диаметр ЖП, состояние их стенок.

Б. Определение состояния портальной и кавальной сосудистых систем, степени редукции их, диаметр сегментарных и долевых сосудов.

В. Определение состояния ПЖ.

Г. Определение уровня обтурации ЖП.

Д. Выявление анатомических условий для выполнения декомпрессии БТ малоинвазивным способом.

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

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: дистального, центрального, проксимального. Темп желчеоттока определяли по суточному дебиту желчи, отделяемого по дренажу.

Методика декомпрессии БТ проксимальным доступом (ЧЧХС)

Для декомпрессии БТ проксимальным доступом использовали: одноразовый комплект инструментов для ЧЧХС фирмы «Cook» (рисунок 1); рентгентелевизионную установку – С-дуга (рисунок 2); эхотомоскоп с пункционными насадками для датчиков (рисунок 3).

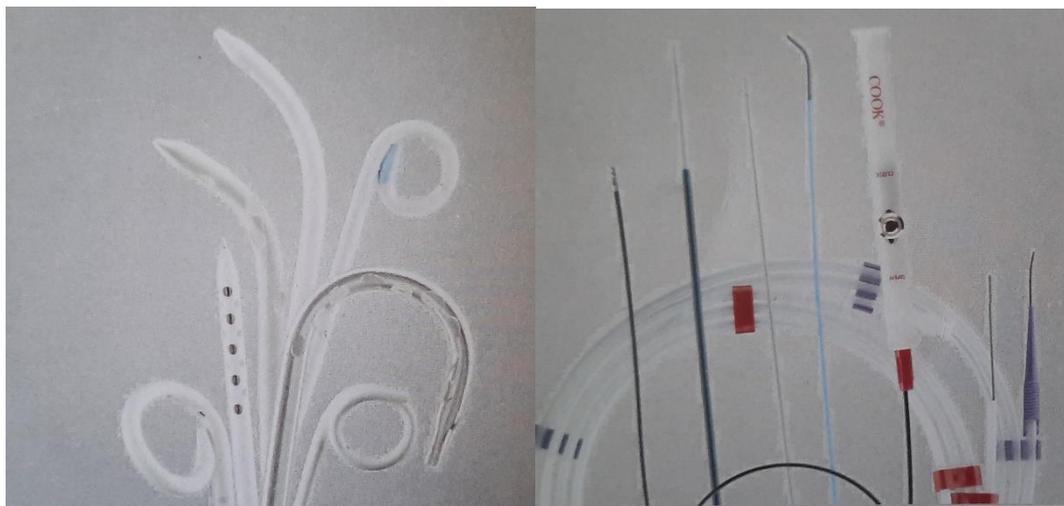


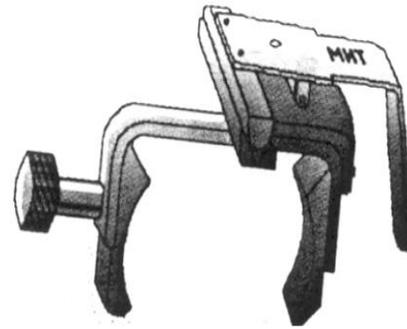
Рисунок 1 – Комплект инструментов для ЧЧХС фирмы «Cook»



Рисунок 2 – Рентгентелевизионная установка С-дуга



А



Б

Рисунок 3 – А) Эхотомоскоп; Б) Пункционные насадки для датчиков

Методы декомпрессии билиарного тракта дистальным доступом (ЭРХПГ, ЭПСТ)

Для декомпрессии БТ дистальным доступом использовали фиброгастродуоденоскоп с видеокomплексом (рисунок 4); расходники и инструменты для ретроградной декомпрессии БТ (рисунок 5).



Рисунок 4 – Фиброгастродуоденоскоп с видеокomплексом

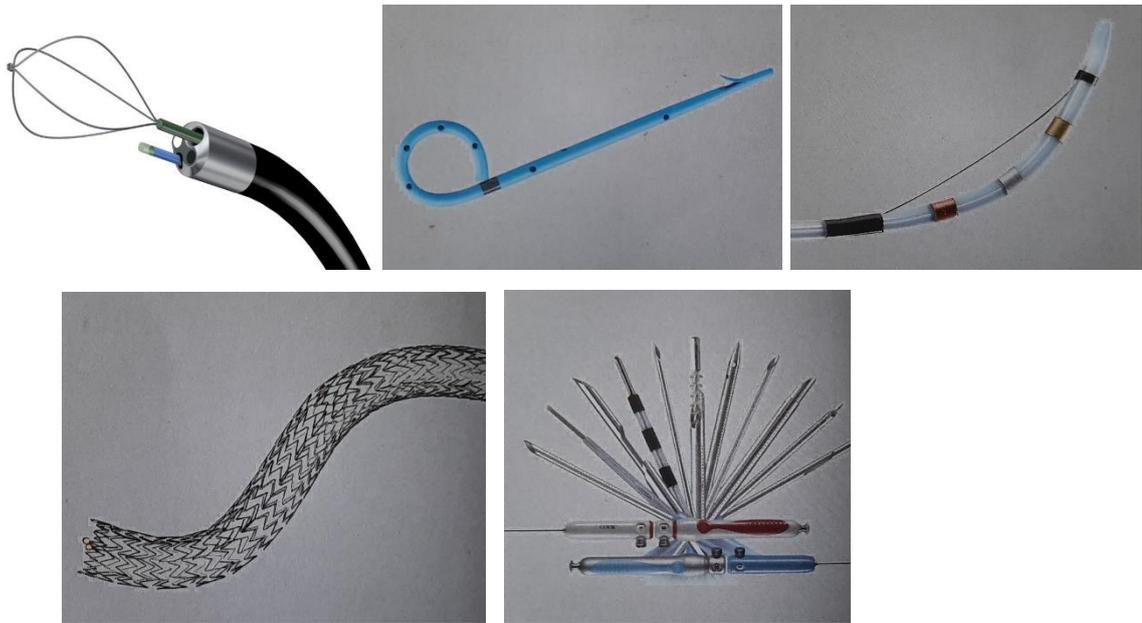


Рисунок 5 – Расходники и инструментарий для ретроградной декомпрессии БТ

Методики декомпрессии билиарного тракта центральным доступом (рисунки 6–9).

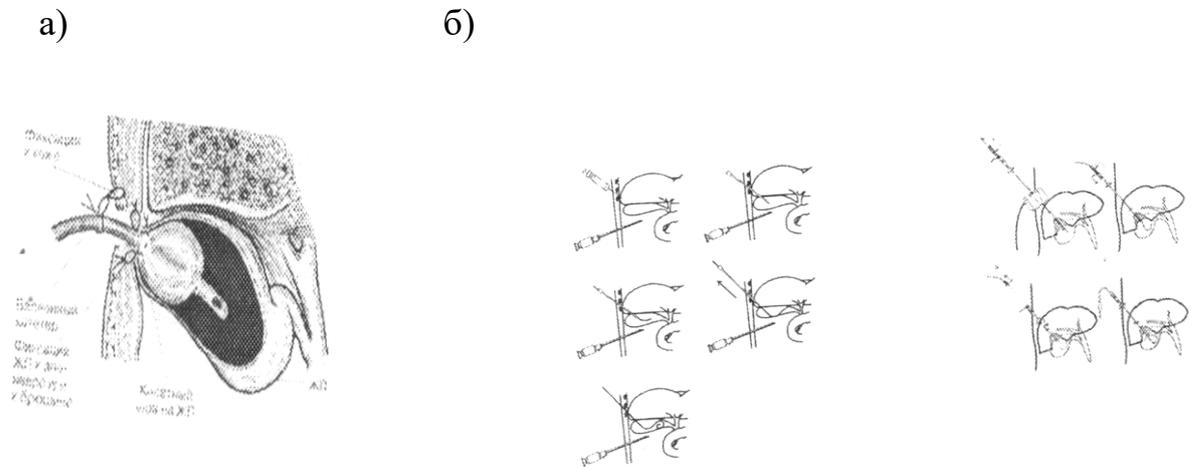
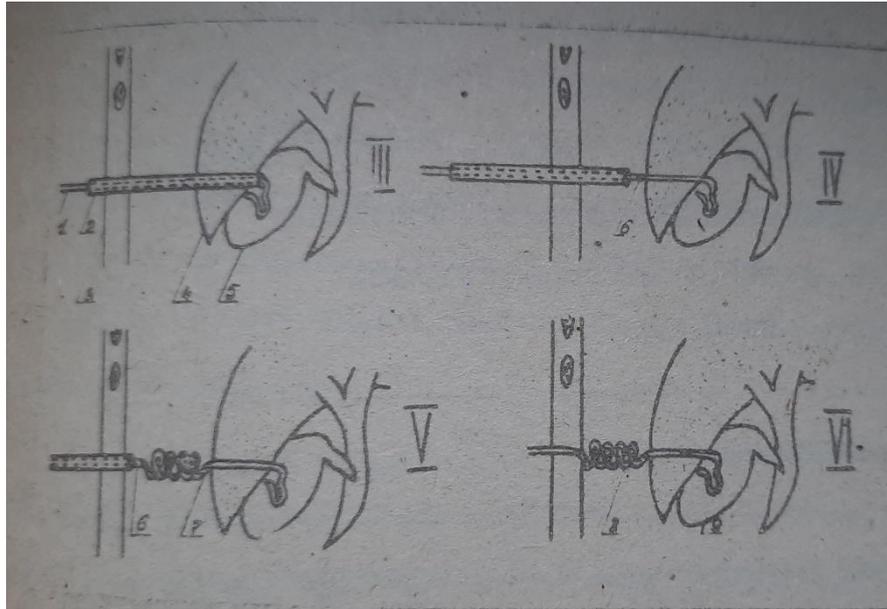


Рисунок 6 – Холецистостомия: а) с использованием катетера с надувной манжетой (через дно пузыря), под видеолапароскопической навигацией; б) – чреспеченочная по Сельдингеру под видеолапароскопической навигацией



1-катетер; 2-трубка-проводник; 3- брюшная стенка; 4-край печени; 5- ЖП; 6-начало спирали; 7- конец спирали; 8-спиралевидная часть катетера; 9- крючковидный конец катетера

Рисунок 7 – Микрохолецистостома с использованием устройства Р.Т. Меджидова и Г.Д. Далгатова (патент РФ № 2043776) под видеолaparоскопической навигацией



Рисунок 8 – Видеолaparоскопическая стойка

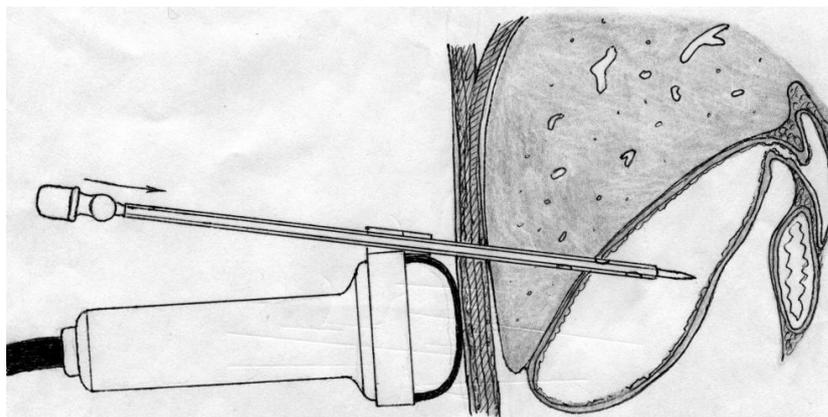


Рисунок 9 – Перкутанная чреспеченочная холецистостомия с помощью устройства фирмы «Cook» под УЗ-навигацией

Холецистостомия из мини-доступа с лапароскопическим ассистированием

Для декомпрессии БТ центральным доступом нами также разработана методика холецистостомии из мини-доступа с лапароскопическим ассистированием (патент РФ № 2299695) (рисунок 10).



Рисунок 10 – Этап проведения холецистостомы из мини-доступа с использованием устройства «Мини-Ассистент»

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 видеолaparоскопическим контролем производят прокол передней брюшной стенки в точке проекции дна желчного пузыря троакаром диаметром 5 мм, по троакару в брюшную полость проводят иглодержатель от лапароскопического хирургического набора с атравматической ниткой «POLISORB-UL-203», игла CV-23, 17 мм, ½ круга (рисунок 11). Под видеолaparоскопическим контролем на дно желчного пузыря накладывают кисетный шов таким образом, что после последнего стежка конец нитки проводят через петлю, созданную на противоположном конце нитки (рисунок 12). По центру кисетного шва проводят пункцию желчного пузыря специальным устройством (рисунок 13). 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 (рисунок 14). Трубка удаляется и натягивается кисетный шов (рисунок 15). Конец нитки держат в натянутом виде (рисунок 16) и фиксируют к коже. К коже также фиксируется дренажная трубка (рисунок 17).

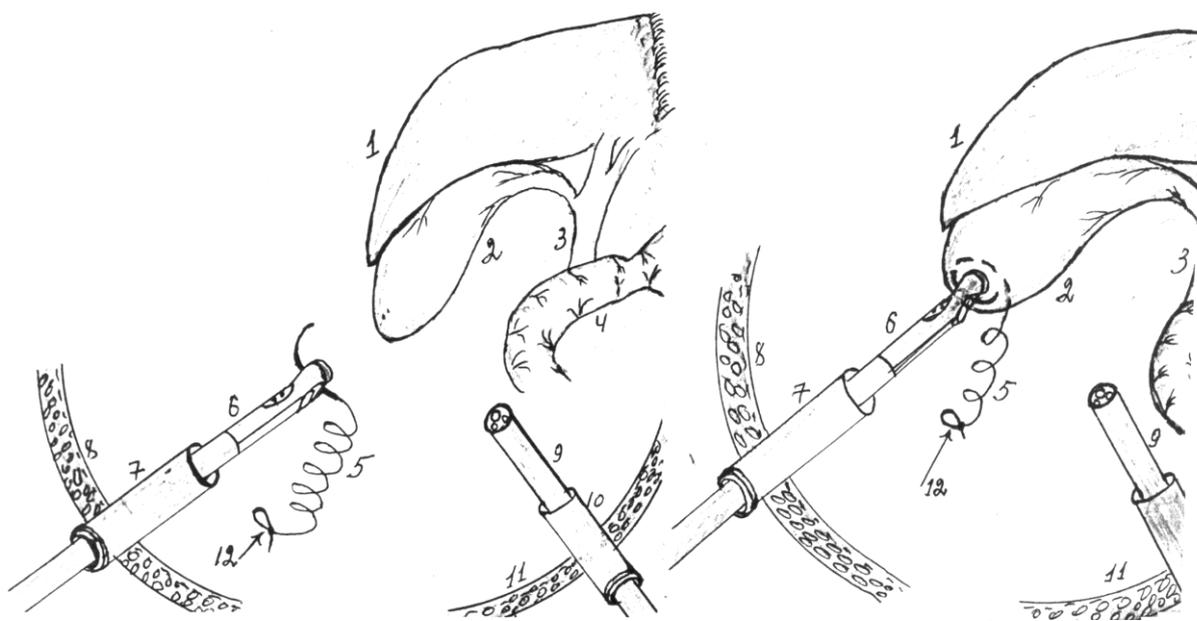


Рисунок 11. Этап проведения холецистостомии. Проведение иглодержателя на дно желчного пузыря.

1 – печень; 2 – желчный пузырь; 3 – холедох; 4 – ДПК; 5 – нить «POLISORB-UL-203»; 6 – иглодержатель; 7,10 – гильза троакара; 8,11 – брюшная стенка; 9 – эндоскоп; 12 – петля на противоположном конце нитки

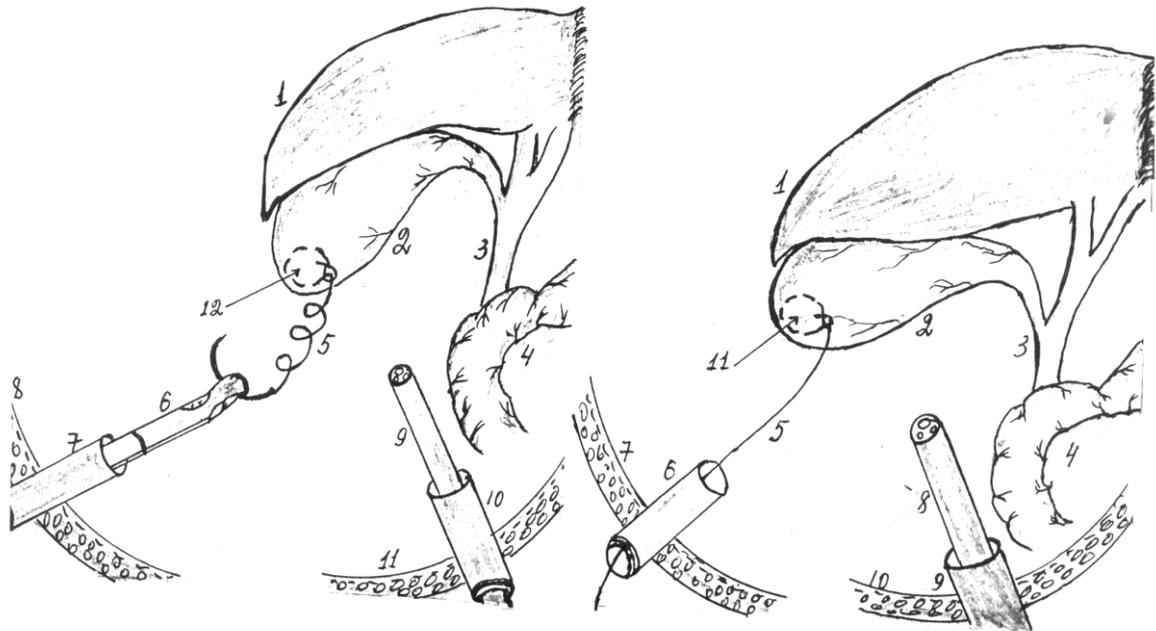


Рисунок 12. Этап проведения холецистостомии. Наложение кисетного шва на дно желчного пузыря.

1 – печень; 2 – желчный пузырь; 3 – холедох; 4 – ДПК; 5 – нить «POLISORB-UL-203»; 6 – иглодержатель; 7,10 – гильза троакара; 8,11 – брюшная стенка; 9 – эндоскоп; 12 – кисетный шов

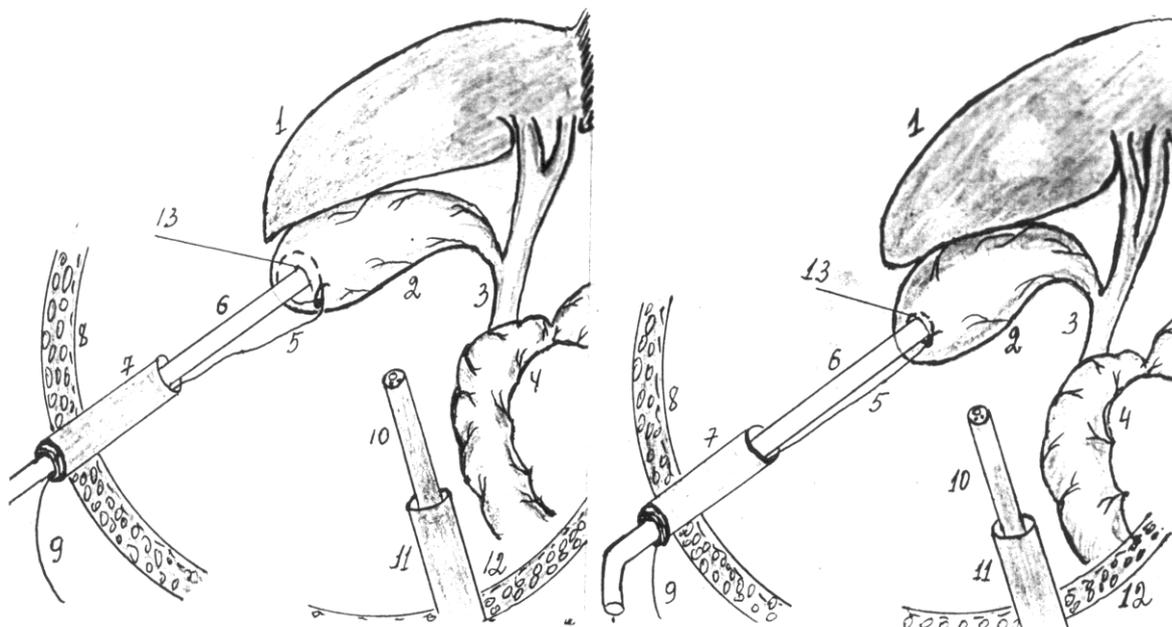


Рисунок 13. Этап проведения холецистостомии. Пункция желчного пузыря специальным устройством через рабочий конец гильзы.

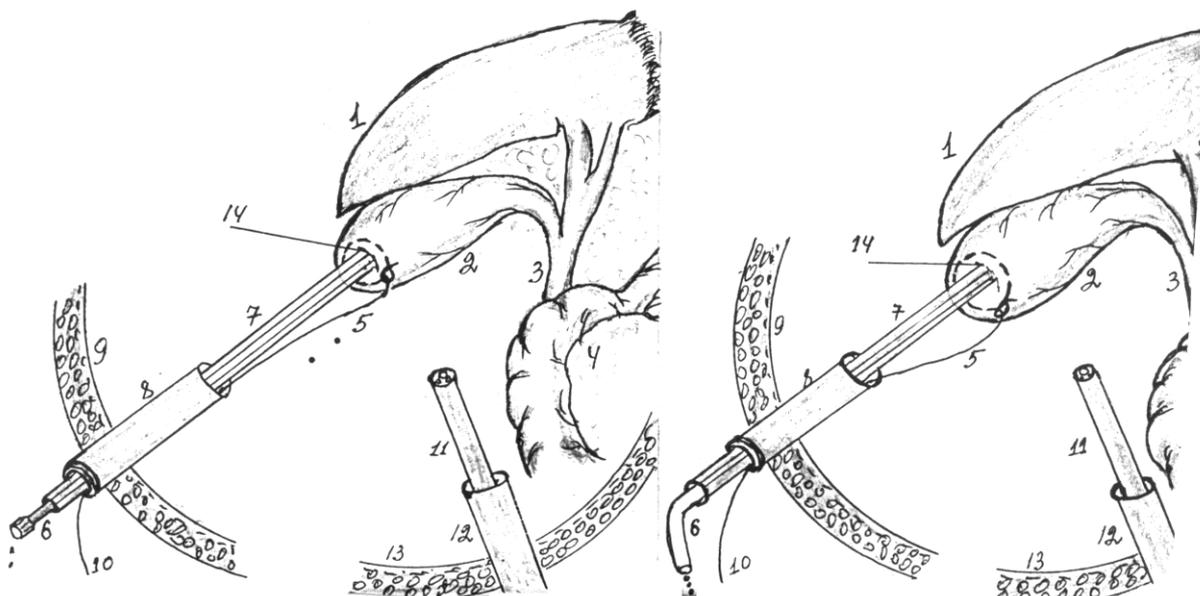


Рисунок 14. Этап проведения холецистостомии. Проведение дренирующего катетера через рабочий конец гильзы.

1 – печень; 2 – желчный пузырь; 3 – холедох; 4 – ДПК; 5 – нить «POLISORB – UL – 203»; 6 – пункционная игла; 7 – металлическая трубка; 8,12 – гильза троакара; 9,13 – брюшная стенка; 10 – конец нитки; 11 – эндоскоп; 14 – пункционное отверстие в центре кисетного шва

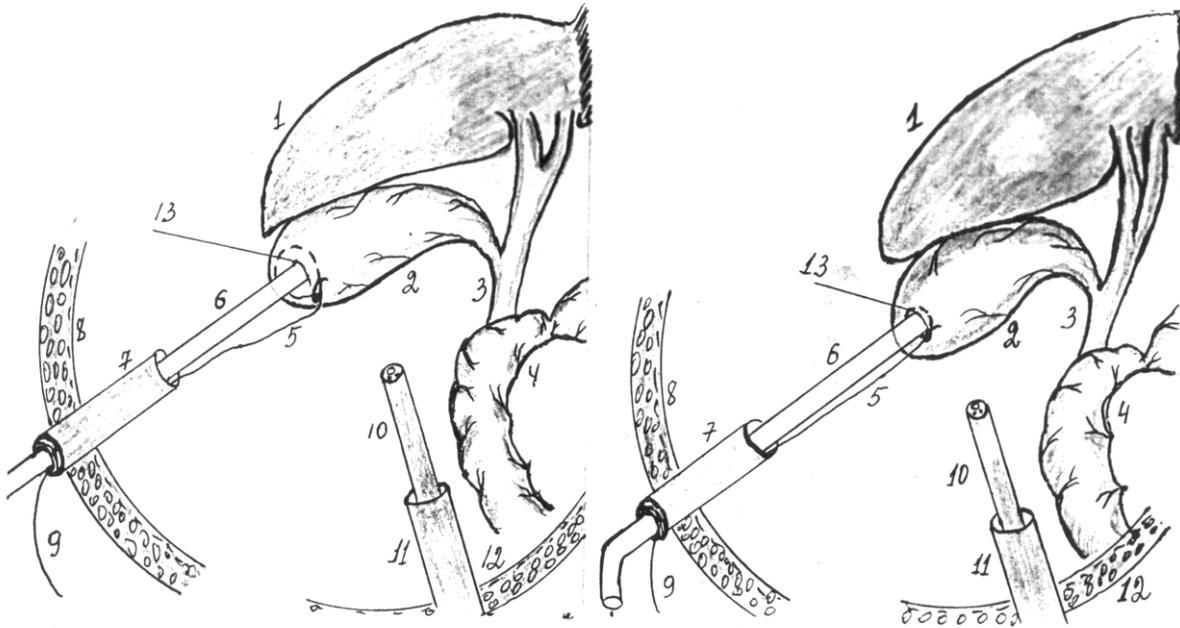


Рисунок 15. Этап проведения холецистостомии. Удаление трубки, натяжение кисетного шва.

1 – печень; 2 – желчный пузырь; 3 – холедох; 4 – ДПК; 5,9 – нить «POLISORB – UL – 203»; 6 – дренажная трубка; 7,11 – гильза троакара; 8,12 – брюшная стенка; 10 – эндоскоп; 13 – пункционное отверстие в центре кисетного шва

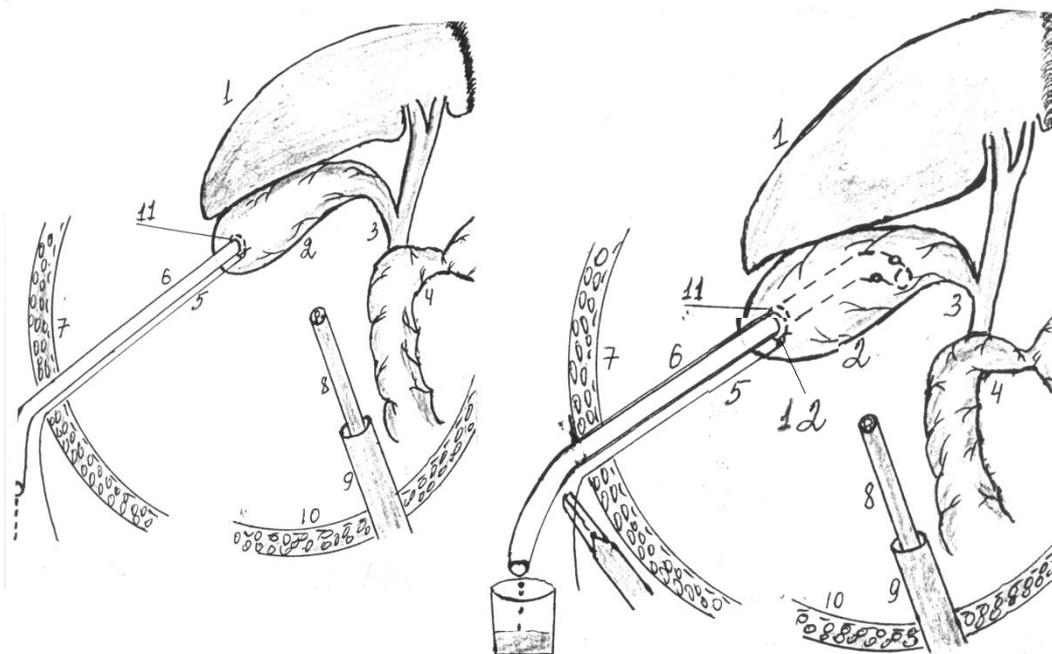


Рисунок 16. Этап проведения холецистостомии. Конец нити в натянутом виде, фиксация к коже.

1 – печень; 2 – желчный пузырь; 3 – холедох; 4 – ДПК; 5 – нить «POLISORB – UL – 203»; 6 – дренажная трубка; 9 – гильза троакара; 7,10 – брюшная стенка; 8 – эндоскоп; 11 – пункционное отверстие в центре кисетного шва; 12 – затянутый кисетный шов

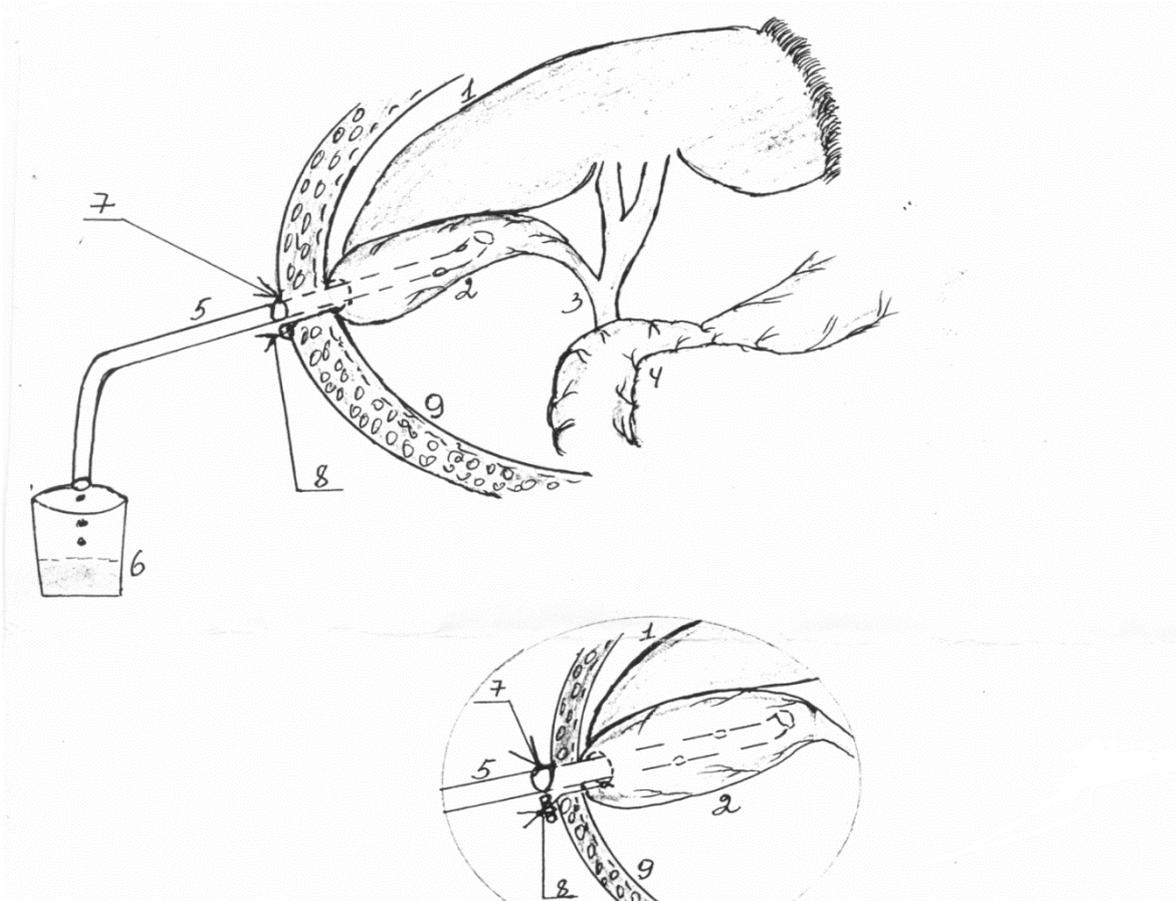


Рисунок 17. Этап проведения холецистостомии. Фиксация дренажной трубки к коже.

1 – печень; 2 – желчный пузырь; 3 – холедох; 4 – ДПК; 5 – дренажная трубка; 6 – флакон с желчью; 7 – узловый шов для фиксации дренажа; 8 – конец нити, кисетный шов фиксирован к коже; 9 – передняя брюшная стенка

2.4.1 Методики определения ПОЛ

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.

Исследуемый раствор (плазма крови) смешивали с 2 мл рабочего раствора, перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 1 мин. Затем добавляли 0,2 мл реактива Фолина-Чокальтеу. Содержимое пробирки тщательно перемешивали и через 30 минут колориметрировали при длине волны 750 нм в кюветах с толщиной слоя жидкости 5 мм. 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 отсутствии прооксидантов (спонтанный процесс) и в присутствии $\text{Fe}^{2+}-\text{H}_2\text{O}_2$.

Определение исходного уровня окисления белков. В опытную пробирку вносили 0,05 мл неразведенной 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 0,75 мл 0,066 М фосфатного буфера (рН 7,4), 0,05 мл плазмы, разбавленной физиологическим раствором в 7 раз, 0,1 мл смеси 1 мМ этилендиаминтетраацетат (ЭДТА) и 1мМ Fe_2SO_4 (1:1, готовят *ex tempore*) 0,1 мл 0,1

мМ Н₂О₂. Пробы инкубировали 15 мин. при 37⁰С. Затем в опытную пробирку добавляли 1,0 мл 10 мМ ДНФГ и 1,0 мл 20% ТХУ. В контрольную пробу вместо ДНФГ вносили такой же объем 2н НСl.

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

Содержание карбонильных групп в нмолях 2,4-ДНФГ на мг белка рассчитывали, используя коэффициент молярной экстинкции, равный 22000 моль⁻¹·см⁻¹ для ДНФГ, по формуле:

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

где E_{оп} и E_к – экстинкция опытной и контрольной проб, соответственно; V – конечный объем пробы; C – концентрация белка в пробе, мг. Белок определяли по Лоури.

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 рН образуют окрашенный триметиновый комплекс, содержащий одну молекулу МДА и две молекулы ТБК. Максимум поглощения комплекса приходится на 532 нм.

Оборудование. Водяная баня, центрифуга на 6000 об/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%-ого раствора фосфорной кислоты, 1 мл 0,6%-ной ТБК и 0,1 мл раствора сернокислого железа (железо необходимо для полного разрушения липоперекисей), что соответствует 1 мкмоль 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 расчетов использовали формулу:

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

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.

Определение содержания глутатиона в эритроцитах

Содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах определяли методом Элмана.

Реактивы и их приготовление.

1. 20% раствор сульфосалициловой кислоты.

2. Трис-НСI буфер, 0,1 М, рН 8,0, содержащий 0,01% 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.

Выше перечисленные исследования выполнены на кафедре химии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

2.4.2 Схемы лечения пациентов с СМЖ в постдекомпрессионном периоде

Пациентам *основной группы* гепатотропная терапия проводилась путем назначения препарата гептрал в дозе 400 мг на 5% растворе глюкозы, 2 раза в сутки в/в капельно. Гептрал гепатопротектор метаболического действия. Препарат уменьшает воспалительные и дистрофические изменения в ткани печени, усиливает репаративные процессы в гепатоцитах, улучшает захват компонентов желчи из крови.

Антиоксидантная защита гепатоцитов осуществлялась путем назначения препаратов ремаксол в/в капельно, в суточной дозе от 400,0 до 800,0 мл в (3–12 дней), в зависимости от тяжести заболевания и реамберин в/в капельно, в суточной дозе 400,0–800,0 мл (3–11 дней) в зависимости от тяжести заболевания. Препараты ремаксол и реамберин обладают антиоксидантным, антигипоксическим и антихолестатическим действием. Под действием препаратов ускоряется переход анаэробных процессов в аэробные, улучшается энергетическое обеспечение гепатоцитов, увеличивается синтез макроэргов, повышается устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, восстанавливается активность ферментов антиоксидантной защиты, уменьшается продукция свободных

радикалов и восстанавливается энергетический потенциал клеток. Препараты способствует снижению уровня билирубина и его фракций, улучшают экскрецию прямого билирубина в желчь.

Кроме того, пациентам проводилась антибактериальная терапия. Общий объем инфузий в группе составлял около 2000, 0 мл/сут.

Пациентам *контрольной группы* гепатотропную терапию проводили путем назначения препарата гептрал 400 мг 2 раз в сутки в/в капельно, на 5% растворе глюкозы, в сочетании с препаратом эссенциале 5,0 мл в/в капельно, на 5% растворе глюкозы, 2 раза в сутки. Эссенциале гепатопротектор растительного происхождения, восстанавливает целостность печеночных клеток и способствует их регенерации.

Кроме того, проводили дезинтоксикационную терапию путем введения реополиглюкина по 200,0 мл 2 раза в сутки в/в капельно, а также антибактериальную и симптоматическую терапию.

Общий объем инфузий в группе также не превышал 2000,0 мл/сут.

2.4.3 Статистическая обработка материала

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета 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 и критерий χ^2 Пирсона. Для статистического анализа данных, распределение которых не соответствовало нормальному закону, применялся критерий Манна-Уитни. За уровень статистической значимости различия принималась величина $p < 0,05$.

Статистическая обработка проведена с участием д.м.н., доцента кафедры госпитальной хирургии №1 ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Ахмедова И.Г., за что автор работы выражает искреннюю благодарность.

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 (холецистостомия)

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%) пациентов вмешательство выполнено по неотложным показаниям в течение первых суток от момента поступления. Показаниями явились высокие цифры билирубина (более 300 мкмоль/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 пациентам контрольной группы проводилась консервативная инфузионно-дезинтоксикационная, гепатотропная, 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 пациенты отмечали уменьшение болевого синдрома, отсутствие кожного зуда, снижение адинамии, заторможенности. Прогрессивно снижалась температура тела в сравниваемых группах, и статистически значимой разницы 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 ($p=0,01$).

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 (таблица 19).

Таблица 19 – Показатели общего количества лейкоцитов в наблюдениях с холецистостомией из мини-доступа, $\times 10^9/\text{л}$, ($M \pm \sigma$)

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	11,2±0,84	p=0,6598
	4	10,4±0,52	10,2±0,49	p=0,131
	6	10,2±0,29	9,6±0,31	p<0,0001
	8	9,1±0,65	8,4±1,01	p=0,0027
	10	8,3±1,04	7,6±0,84	p=0,0055
	20	6,2±0,23	5,7±0,72	p=0,0009

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.

Таблица 20 – Показатели ЛИИ в группе с декомпрессией БТ центральным доступом, ед. ($M \pm \sigma$)

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	3,7±1,12	p=0,4821
	4	3,2±1,18	2,4±1,97	p=0,066
	6	2,8±1,20	1,7±1,02	p=0,0003
	8	2,2±0,73	1,2±0,82	p<0,0001
	10	1,9±0,33	0,8±0,92	p<0,0001
	20	1,2±0,57	0,5±0,87	p=0,0006

Важнейшим обстоятельством в нашем исследовании явилось наблюдение за маркерами холестаза, а также их динамика после декомпрессии БТ. До декомпрессии содержание общего билирубина в сыворотке крови у пациентов с холецистостомией 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 пациентов 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 сыворотки 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.

Таблица 21 – Показатели общего билирубина сыворотки крови пациентов 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	$212,6 \pm 29,6$	$214,4 \pm 30,2$	$p=0,817$
После декомпрессии БТ	2	$156,7 \pm 17,7$	$p=0,175$
	4	$149,3 \pm 16,9$	$p=0,1077$
	6	$163,4 \pm 20,3$	$p<0,0001$
	8	$157,6 \pm 19,4$	$p<0,0001$
	10	$70,6 \pm 22,4$	$p<0,0001$
	20	$32,0 \pm 8,5$	$p<0,0001$
	30	$21,3 \pm 4,7$	$P<0,0001$

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

Таблица 22 – Показатели активности щелочной фосфатазы сыворотки крови пациентов с декомпрессией БТ центральным доступом, U/L ($M \pm \sigma$)

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 группе пациентов. Начиная с 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.

Таблица 23 – Показатели активности АсАТ сыворотки крови пациентов с декомпрессией БТ центральным доступом, U/L ($M \pm \sigma$)

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

Таблица 24 – Показатели активности АлАТ сыворотки крови пациентов с декомпрессией БТ центральным доступом, U/L ($M \pm \sigma$)

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 также проследили динамику мочевины и креатинина сыворотки крови пациентов с СМЖ до и после декомпрессии центральным доступом (таблица 25).

Таблица 25 – Показатели мочевины и креатина сыворотки крови пациентов с декомпрессией БТ центральным доступом ммоль/л, ($M \pm \sigma$)

Сроки наблюдения (сутки)	Мочевина (ммоль/л)			Креатинин (ммоль/л)			
	Контр. группа (n=28)	Основ. группа (n=32)	p, df=58	Контр. группа (n=28)	Основ. 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 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.

Таблица 26 – Сроки нормализации клинико-лабораторных показателей пациентов с декомпрессией БТ центральным доступом, сутки ($M \pm \sigma$)

Показатели	Контрольная группа (n=28)	Основная группа (n=32)	p, df=58
Т °С тела	4,2±1,2	2,9±0,43	p<0,0001
Общее количество лейкоцитов $\times 10^9/\text{л}$	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)	17,6±3,2	13,6±2,7	p<0,0001
ЩФ (UL)	24,6±7,2	10,2±6,3	p<0,0001
АсАТ (UL)	27,4±9,1	12,6±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 имеют место значительные метаболические 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 функционального характера в контрольной и основной группах 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.

В 10% (62,5%) наблюдениях из 16 пациентов, у которых имел место указанный синдром, суточный дебит желчи составил $1570,8 \pm 143,5$ мл, а в 6 (37,5%) случаях имело место уменьшение количества желчи $532,5 \pm 119,2$ мл. У остальных 12 (42,8%) пациентов контрольной группы суточный дебит желчи составил $634,6 \pm 129,4$ мл. Анализ данных лабораторных и инструментальных исследований (УЗИ, МР-холангиография) свидетельствует о том, что при чрезмерной дилатации билиарной системы (рис.18) и развитии на этом фоне синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ, количество выделяемой желчи увеличивается и её макроскопические характеристики ближе к асцитической жидкости. Данная ситуация, по-видимому, связана с поступлением интерстициальной жидкости в БТ через поврежденные желчные капилляры, в условиях подавления секреции желчи гепатоцитами. На расширение междольковых желчных ходов, подавление секреции желчи гепатоцитами, разрыв стенок желчных ходов при желчной гипертензии, выше 300 мм вод.ст., указывают исследования В.И.Подолужного [143] и В. Л. Короба с соавт. [88].

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 5 мм.

Для наглядности изложенного проводим три примера из клинической практики.

Клинический пример № 1.

Пациент П, 72 года, медицинская карта №11/0477, поступил в гепатохирургическое отделение ГБУ «РКБ» МЗ РД 16.07.2012 г. 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-76 уд. 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 фосфатаза – 872,4 U/L, АсАТ – 382,4 U/L, АлАТ – 393,5 U/L, мочевины – 8,8 ммоль/л, креатинин – 139,3 ммоль/л, МДА в плазме крови – 13,289 мкмоль/л, глутатион в эритроцитах – 13,305 мкмоль/мг белка, уровень окислительной модификации белков – исходный – 3,42, Fe-зависимый – 152,3 нмоль/мг белка.

УЗИ гепатопанкреатодуоденальной зоны: печень повышенной эхогенности, диффузно неоднородная, желчные ходы расширены до 0,6–0,9 см, холедох – 1,7 см, желчный пузырь размерами – 13,0 x 5,5 см, толщина стенки 0,3 – 0,5 см, мелкодисперсная взвесь. Поджелудочная железа 3,6 x 2,2 x 3,0 см, главный панкреатический проток – 0,3 см. В проекции головки поджелудочной железы гипоэхогенное 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. Клинический диагноз: «Периампулярная опухоль, дистальная обструкция БТ, СМЖ».

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

В течение суток 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, нарастания желтухи. Биохимический анализ крови: общий билирубин – 465,6 мкмоль/л, креатинин – 286,4 ммоль/л, мочевины – 16,7 ммоль/л, МДА – 18,6 мкмоль/л, глутатион – 17,3 мкмоль/мг белка, уровень окислительной модификации белка – исходный – 4,1, Fe-зависимый – 181,0 нмоль/мг белка.

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,

КСІ 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.

Клинический пример № 2.

Пациент Н, 52 года, медицинская карта № 11/0146, поступил в клинику общей хирургии ГБОУ ВПО ДГМА МЗ РФ 03.03.2012 года с диагнозом: «Периапулярная опухоль, дистальная обструкция БТ, механическая желтуха, сахарный диабет».

Кожные покровы и видимые слизистые желтушные, АД 120/80 мм рт. ст, Рс-76 уд. в мин. Общий анализ крови: гемоглобин – 4,1 г/л, лейкоциты – $10,0 \times 10^9$ /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, МДА – 13,3 мкмоль/л, глутатион – 13,5 мкмоль/мг белка, уровень окислительной модификации – исходный – 3,52, Fe-зависимый – 154,7 нмоль/мг белка.

При УЗИ печень – 16,4 см, контуры ровные. Паренхима повышенной эхогенности, диффузно неоднородная. Внутривенечные 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 гипоэхогенное образование с неровными контурами, размерами 4,3 x 4,5 см, тело – 28 см, хвост – 3,0 см, главный панкреатический проток – 0,6 см.

На 3-е сутки после поступления пациенту 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 трубки 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 400,0 мл, реамберин 400,0 мл на фоне проводимой гепатотропной 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, МДА –6,0 мкмоль/л, глутатион – 6,12 мкмоль/мг белка, уровень окислительной модификации белков – исходный – 2,09, Fe-зависимый – 146,9 нмоль/мг белка.

Пациент 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.

Клинический пример № 3.

Пациент М, 56 лет, медицинская карта №11/0471, поступил в клинику общей хирургии 11.07.2012 г. 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 – 139,4 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 874,6 U/L, АсАТ–392,5 U/L, АлАТ – 395,4U/L, МДА – 13,41 мкмоль/л, глутатион – 14,01 мкмоль/мг белка, уровень окислительной модификации белков – исходный – 4,1, Fe-зависимый – 156, 5

нмоль/мг белка.

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 течение 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, МДА – 5,9 мкмоль/л, глутатион – 6,01 мкмоль/мг белка, уровень окислительной модификации белков – исходный – 2,02, Fe-зависимый – 144,5 нмоль/мг белка.

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 «ускоренной 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 течение $4,3 \pm 0,6$ суток.

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 ($p=0,001$).

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 наружновнутреннее 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 внутripеченочных ЖП проведено в течение 2–3 суток от момента поступления пациентов после коррекции показателей свертывающей системы крови, водно-электролитных расстройств и сопутствующей патологии.

В данной выборке, так же 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 ($p=0,22$).

При изучении 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).

Таблица 27 – Показатели общего количества лейкоцитов в наблюдениях с ЧЧХС, $\times 10^9/\text{л}$ ($M \pm \sigma$)

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	11,0±0,12	p<0,0001
	4	9,9±0,42	10,3±0,11	p=0,0004
	6	9,4±0,35	9,1±0,13	p=0,0014
	8	9,0±0,11	8,3±0,14	p<0,0001
	10	8,2±0,27	7,8±0,31	p<0,0001
	20	6,4±0,17	5,6±0,16	p<0,0001

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

Таблица 28 – Показатели ЛИИ в наблюдениях с декомпрессией БТ проксимальным доступом, ед. ($M \pm \sigma$)

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	3,2±0,9	p=0,7121
	4	3,3±0,7	3,1±0,5	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 в 1 (5,5%) случае. Динамика показателей общего билирубина в сравниваемых группах представлена на таблице 29.

Таблица 29 – Показатели общего билирубина сыворотки крови пациентов с декомпрессией БТ проксимальным доступом, мкмоль/л ($M \pm \sigma$)

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	213,2±24,8	p=0,5796
	4	203,2±19,8	192,6±19,7	p=0,0996
	6	161,4±18,9	114,2±21,6	p<0,0001
	8	106,3±21,4	108,4 ±20,5	p<0,0001
	10	112,6±16,9	96,2±14,5	p=0,0024
	20	44,2±8,1	21,6±3,6	p<0,0001
	30	20,4±4,2	17,8±2,9	p=0,032

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

Таблица 30 – Показатели активности щелочной фосфатазы сыворотки крови пациентов с декомпрессией БТ проксимальным доступом, U/L ($M \pm \sigma$)

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	712,4±19,2	p<0,0001
	4	803,2±17,9	623,3±15,7	p<0,0001
	6	849,4±22,1	512,3±18,1	p<0,0001
	8	845,6±20,3	427,2 ±20,1	p<0,0001
	10	749,3±18,4	306,6±15,9	p<0,0001
	20	413,2±16,9	197,8±13,4	p<0,0001
	30	294,3±15,2	113,4±9,6	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.

Таблица 31 – Показатели активности АсАТ и АлАТ сыворотки крови пациентов с декомпрессией БТ проксимальным доступом, U/L ($M \pm \sigma$)

Сроки наблюдения (сутки)	АсАТ			АлАТ			
	Контр. группа (n=22)	Основ. группа (n=18)	p(t),df=38	Контр. группа (n=22)	Основ. 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).

Таблица 32 – Показатели мочевины и креатинина сыворотки крови пациентов с декомпрессией БТ проксимальным доступом, ммоль/л ($M \pm \sigma$)

Сроки Наблюдения (сутки)	мочевина			креатинин			
	Контр. группа (n=22)	Основ. группа (n=18)	p(t),df=38	Контр. группа (n=22)	Основ. 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 клинико-лабораторных показателей у пациентов с декомпрессией БТ проксимальным доступом представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Сроки нормализации клинико-лабораторных показателей у пациентов с декомпрессией БТ проксимальным доступом, сутки (M±σ)

Показатели	Контрольная группа (n=22)	Основная группа (n=18)	p(t),df=58
Т °С тела	3,9±0,9	3,1±0,33	p<0,0001
Общее кол-во лейкоцитов x10 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, 1 – 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.

Приводим примеры из клинической практики.

Клинический пример № 4.

Пациент Д., 58 лет, медицинская карта №11/0643, поступил в клинику общей хирургии 11.10.2012 года 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, передне-задний размер ~15 см, контуры ровные, эхоструктура паренхимы с диффузными изменениями, повышенной 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 печеночных протоков. Общий анализ крови: количество эритроцитов – $4,7 \times 10^{12}/л$, количество лейкоцитов – $9,2 \times 10^9/л$, 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, мочевины – 9,2 ммоль/л, креатинин – 159,3 ммоль/л. Пациенту в срочном порядке (11.10.2012 г.) 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, МДА – 17,02 мкмоль/л, глутатион – 15,92 мкмоль/мг белка, уровень окислительной модификации белков – исходный – 6,4, Fe-зависимый – 163,6 нмоль/ мг белка.

Имеет место синдром «ускоренной декомпрессии» БТ. Инфузионная терапия усилена за счет назначения ремаксоло 400,0 мл – утром, реамберина 400,0 мл – вечером и гептрала по 400 мг 2 раза сутки. Состояние пациента постепенно улучшилось. Общий билирубин на вторые сутки после включения антиоксидантной терапии – 203,4 мкмоль/л, АлАТ – 314,3 U/L, АсАТ – 297,5 U/L, щелочная фосфатаза – 789,4 U/L, МДА – 15,23 мкмоль/л, глутатион – 13,82 мкмоль/мг белка, уровень окислительной модификации белков – исходный – 3,2,

Fe-зависимый – 162,8 нмоль/ мг белка.

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.

Приведенный 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 ($p=0,001$). 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 терапии, 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 $5,4 \pm 0,17$ суток, и достоверная разница в

показателях сравниваемых групп не отмечена.

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 – $12,9 \pm 0,21$ ($p=0,01$). Средние сроки их нормализации составили $6,4 \pm 0,17$ и $5,9 \pm 0,14$ суток соответственно ($p=0,01$) (таблица 34).

У пациентов 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 пациентов 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 (таблица 35).

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 (таблица 36).

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 сутки 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. Аналогичными были данные и по активности фермента АсАТ (таблица 37).

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 и $144,3 \pm 3,8$ мкмоль/л соответственно, в основной – $8,8 \pm 0,6$ ммоль/л и $146,4 \pm 3,2$ мкмоль/л соответственно. После декомпрессии БТ на всех этапах исследования пациентов между показателями основной и контрольной групп статистически достоверной разницы не отмечено. Сроки нормализации данных показателей составили $22,4 \pm 2,0$ и $21,6 \pm 1,8$ суток соответственно.

Сроки нормализации клинико-лабораторных показателей у пациентов с декомпрессией БТ дистальным доступом представлены в таблице 38.

Таблица 34 – Показатели общего количества лейкоцитов и ЛИИ в наблюдениях с декомпрессией БТ дистальным доступом, $\times 10^9/\text{л}$ и отн. ед. ($M \pm \sigma$)

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

Таблица 35 – Показатели общего билирубина сыворотки крови (мкмоль/л) и щелочной фосфатазы (U/L) у пациентов с декомпрессией БТ дистальным доступом ($M \pm \sigma$)

Сроки наблюдения (сутки)	Общий билирубин			ЩФ			
	Контр. группа (n=6)	Основ. группа (n=4)	p,df=8 общий билируб.)	Контр. группа (n=6)	Основ-я группа (n=4)	p,df=8 (ЩФ)	
До декомпрессии БТ	$235,6 \pm 22,4$	$284,3 \pm 17,3$	$p=0,7972$	$839,6 \pm 24,8$	$892,6 \pm 27,3$	$p=0,5681$	
После декомпрессии БТ	2	$216,4 \pm 17,3$	$231,6 \pm 19,9$	$p=0,0924$	$892,4 \pm 22,6$	$829,3 \pm 25,6$	$p=0,8765$
	4	$194,0 \pm 16,2$	$179,4 \pm 21,6$	$p=0,0305$	$863,5 \pm 20,7$	$781,4 \pm 23,4$	$p=0,8929$
	6	$143,6 \pm 15,3$	$134,4 \pm 19,7$	$p=0,2855$	$833,5 \pm 10,4$	$750,2 \pm 22,5$	$p=0,7624$
	8	$96,3 \pm 10,4$	$84,6 \pm 12,5$	$p=0,0518$	$881,4 \pm 9,6$	$749,2 \pm 21,6$	$p=0,8353$

	10	53,2±2,4	41,2±2,8	p=0,1669	750,3±3,7	703,9±19,6	p=0,4967
	20	51,3±1,9	21,3±1,2	p=0,2560	549,5±2,8	517,9±18,9	p=0,7128

Таблица 36 – Показатели активности АсАТ и АлАТ сыворотки крови пациентов с декомпрессией БТ дистальным доступом, U/L (M±σ)

Сроки наблюдения (сутки)	АсАТ			АлАТ			
	Контр. группа (n=6)	Основ. группа (n=4)	p,df=8	Контр. группа (n=6)	Основ. 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=0,3257	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

Таблица 37 – Показатели мочевины и креатинина пациентов с декомпрессией БТ дистальным доступом ммоль/л (M±σ)

Сроки наблюдения (сутки)	Мочевина (ммоль/л)			Креатинин (ммоль/л)			
	Контр. группа (n=6)	Основ. группа (n=4)	p,df=8	Контр. группа (n=6)	Основ. 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

Таблица 38 – Показатели нормализации клинико-лабораторных показателей у пациентов с декомпрессией БТ дистальным доступом сутки, (M±σ)

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 x10 ⁹ /л.	11,9±1,6	10,0±1,6	p=0,9252
ЛИИ (ед.)	10,9±0,9	8,5±0,3	p=0,4236
Общий билирубин (мкмоль/л)	29,2±3,6	22,6±4,1	p=0,1267

ЩФ(U/L)	25,9±3,4	19,2±4,8	p=0,053
АсАТ(U/L)	24,4±4,9	20,6±3,2	p=0,0713
АлАТ(U/L)	23,2±5,3	20,2±3,3	p=0,0171
Мочевина (ммоль/л)	6,4±5,6	6,5±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 суток 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 суток, 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 имела всего лишь у 12 (6,4%) пациентов. Им всем была выполнена одноэтапная хирургическая тактика. Последняя была также выполнена 66 пациентам с СМЖ средней и тяжелой степени, в основном в наблюдениях с доброкачественным характером желтухи (45). В 110 (58,5%) случаях СМЖ средней и тяжелой степени предпринята 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 течение 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 39–43.

Таблица 39 – Показатели температуры °С и общего количества лейкоцитов периферической крови $\times 10^9/\text{л}$ у пациентов оперированных в один этап ($M \pm \sigma$)

Сроки наблюдения (сутки)		Температура тела			Общее кол-во лейкоцитов в периферической крови		
		Контр. группа (n=38)	Основ. группа (n=40)	p,df=76	Контр. группа (n=38)	Основ. 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 послеоперационном 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

Таблица 40 – Показатели ЛИИ (отн. ед.) и общего билирубина крови (мкмоль/л) в наблюдениях с одноэтапным внутренним отведением желчи ($M \pm \sigma$)

Сроки наблюдения (сутки)		ЛИИ			Общий билирубин		
		Контр. группа (n=38)	Основ. группа (n=40)	p,df=76	Контр. группа (n=38)	Основ. 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 послеоперационном 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

Таблица 41 – Показатели активности ферментов больных с одномоментным внутренним отведением желчи ($M \pm \sigma$)

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

Таблица 42 – Показатели мочевины и креатинина пациентов с одномоментным внутренним отведением желчи ($M\pm\sigma$)

Сроки наблюдения (сутки)	Мочевина (ммоль/л)			Креатинин (мкмоль/л)			
	Контр. группа (n=38)	Основная группа (n=40)	p,df=76	Контр. 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 послеоперационном 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

Таблица 43 – Сроки нормализации клиничко-лабораторных показателей у пациентов с одномоментным внутренним дренированием желчи, сутки ($M\pm\sigma$)

Показатели	Контрольная группа (n=38)	Основная группа (n=40)	p,df=76
T °C тела	3,4±0,3	2,9±0,6	p<0,0001
Общее кол-во лейкоцитов $\times 10^9$ /л.	9,3±0,6	7,8±0,4	p<0,0001
ЛИИ (отн. ед.)	2,6±0,2	2,4±0,7	p=0,0011
Общий билирубин (мкмоль/л)	26,9±4,2	20,4±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 операции, где антеградный вид желчеотведения и быстрый темп желчеоттока отмечен в случаях формирования холедоходуоденоанастомоза и при папиллосфинктеротомии. Анализ показал, что синдром «ускоренной декомпрессии» БТ в основном имел место у пациентов, которым был наложен холедоходуоденоанастомоз (14 наблюдений).

Для наглядности изложенного приводим пример из клинической практики.

Клинический пример № 5.

Пациентка А., 59 лет, медицинская карта №11/0135, поступила в клинику общей хирургии ФБГОУ ВО ДГМА МЗ России 28.02.2012 г. 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. Внутривенные желчные ходы умеренно расширены. Холедох диаметром 2,1 мм, 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 02.03.2012 г., выполнена операция – лапаротомия,

трансдуоденальная папиллэктомия, пластика устьев протоков, наружное дренирование холедоха по Вишневскому.

Препарат: Опухоль в БДС размерами 2,0 х 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 в/в капельно утром, реамберин 400,0 мл в/в капельно вечером, увеличена суточная доза гептрала до 800 мг. Состояние пациентки постепенно стало улучшаться, на 2-е сутки: общий билирубин – 163,2 мкмоль/л, АлАТ – 354,5 U/L, АсАТ – 344,6 U/L, щелочная фосфатаза – 633,2 U/L, 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 «ускоренной декомпрессии» БТ при внутреннем либо сочетанном (наружно-внутреннее) дренировании 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 АО 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.

Таблица 44 – Сроки нормализации клинико-лабораторных показателей в зависимости от тяжести желтухи в контрольной группе (n=94), сутки (M±σ)

Показатели	Легкая степень (n=6)	Средняя тяжесть (n=22)	Тяжелая степень (n=66)
t °С 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)	12,6±2,7	20,9±3,4	24,7±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

Таблица 45 – Сроки нормализации клиничко-лабораторных показателей в зависимости от тяжести желтухи в основной группе пациентов (n=94), сутки (M±σ)

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)	8,7±1,9 p<0,0001	15,7±2,2 p<0,0001	17,8±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 (см. табл. 41)

Таким образом, у пациентов 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 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 «ускоренной декомпрессии» БТ чаще наблюдался в контрольной группе. В основной группе синдром «ускоренной 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 пациентов составили в среднем $24,3 \pm 6,9$, в 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, в основной – 48. Интраоперационное кровотечение отмечено у 9 пациентов, послеоперационные местные осложнения – в 19 наблюдениях, умерло – 2 (2,1%) пациентов, таблица 46.

Таблица 46 – Количество интра - и послеоперационных осложнений и летальность в зависимости от вида выполненного оперативного вмешательства

Вид оперативного вмешательства	Контрольная группа (n=46)			Основная группа (n=48)		
	Интраоперационные осложнения	Послеоперационные осложнения	Летальность	Интраоперационные осложнения	Послеоперационные осложнения	Летальность
Лапароскопическая холецистэктомия	–	–	–	–	–	–
Лапаротомия, холецистэктомия, холедоходуоденоанастомоз	–	–	–	–	–	–
Панкреатодуоденальная резекция	4	5	1	2	3	–
Лапаротомия, холецистэктомия, клиновидная резекция печени, резекция желчных протоков, бигепатикоюностомия	2	3	1	–	1	–
Лапаротомия, резекция желчных протоков, бигепатикоюностомия	1	3	–	–	–	–
Лапаротомия, холедостоеюностомия с Брауновским соустьем	–	3	–	–	1	–
Лапаротомия, холедостоеюностомия + гастроэнтероанастомоз	–	–	–	–	–	–

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 контрольной – 9, в основной – 5. Летальные исходы в группе пациентов, оперированных в один этап, отмечены 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).

Таким образом, синдром «ускоренной декомпрессии» БТ чаще всего развивается при холецистостомии с большим диаметром дренирующего катетера и холедоходуоденостомии при одномоментном внутреннем отведении желчи. Наиболее рациональным вариантом декомпрессии БТ является проксимальный доступ (ЧЧХС). При нем имеется «медленный темп» желчеоттока, и значительно реже отмечается синдром «ускоренной декомпрессии» БТ. Проведение антиоксидантной терапии в постдекомпрессионном периоде БТ почти в 9 раз уменьшает риск развития данного синдрома и существенно сокращает сроки подготовки пациентов ко второму этапу операции.

3.2 Состояние антиоксидантной системы и процессов свободнорадикального окисления липидов у пациентов с СМЖ

В основе развития синдрома «ускоренной 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 АО плазмы крови и ПОЛ у 59 пациентов с СМЖ: 28 пациентов контрольной группы и 31 пациент основной. Их указанные показатели исследованы до операции, на 3-4 и 6-7 сутки после декомпрессии БТ (таблицы 47–49).

Таблица 47 – Показатели МДА в плазме крови ($M \pm \sigma$)

Группы пациентов	МДА (мкмоль/л)		
	До операции	3-4 сутки после декомпрессии БТ	6-8 сутки декомпрессии БТ
Контрольная (n=28)	13,292±1,112	18,640±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

Таблица 48 – Показатели глутатиона в эритроцитах ($M \pm \sigma$)

Группы пациентов	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	17,103±1,126	7,33±0,136
Основная (n=31)	13,443±1,141	13,457±1,122	6,11±0,26
df=57	p=0,6219	p=0,315	p<0,0001

Таблица 49 – Показатели уровня окислительной модификации белков ($M \pm \sigma$)

Группы пациентов	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
Контрольная (n=28)	3,47±2,247	151,5±7,6	4,03±0,1	180,9±3,7	3,436±0,117	173,01±8,2
Основная (n=31)	3,51±3,406	153,4±8,2	2,8±0,2	164,6±4,2	2,11±0,213	147,04±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 представленных таблиц, у пациентов с СМЖ до операции отмечалось достоверное, 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 так же, как и МДА, то есть отмечалось достоверное их повышение как в контрольной, так 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, 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 показатель МДА составил $13,196 \pm 1,213$ мкмоль/л; при среднетяжелой форме – $15,343 \pm 2,113$ мкмоль/л; при 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, при среднетяжелой форме – $14,211 \pm 2,106$ мкмоль/мг белка; а в случаях тяжелого течения – $16,713 \pm 1,907$ 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; а при 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).

Клинический пример № 6.

Пациент М., 66 лет, медицинская карта № 11/0023, поступил в клинику общей хирургии ГБОУ ВПО ДГМА МЗ России 11.01.2012 г. 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 – $3,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $4,7 \times 10^9$ /л, СОЭ – 49 мм/час. Биохимический анализ крови: общий билирубин крови – 316,7 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 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 – 2,9x2,2x2,7 см, контуры ровные, паренхима повышенной эхогенности, умеренно неоднородная. 14.01.2012 г. 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 фосфатаза – 712,3 U/L, АсАТ – 278,4 U/L, АлАТ – 293,4 U/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 ко дню выписки уменьшилось до 670,0 мл за сутки. Выписан 20.01.2012 г. с рекомендациями проводить гепатотропную терапию в районной больнице по месту жительства.

Клинический пример № 7.

Пациентка Ю., 1930 года рождения, медицинская карта №11/0006, поступила в клинику общей хирургии ГБОУ ВПО ДГМА МЗ России 30.12.2012 г. с диагнозом: «Опухоль головки поджелудочной железы, дистальная обструкция БТ, механическая желтуха». При поступлении кожные покровы желтушны. АД – 120/70 мм рт. ст., PS – 76 ударов в минуту. Общий анализ крови: Нв – 126 г/л, лейкоциты – $8,6 \times 10^9$ /л, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}$ /л, СОЭ – 45 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес – 1012, белок – 0,09 г/л, лейкоциты – 3–4 в поле зрения. Биохимические анализы крови: общий билирубин – 312,8 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 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, эхогенность 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 2 мм, 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 – 127,4 ммоль/л., МДА – 14,600 мкмоль/л, глутатион – 13,312 мкмоль/л, уровень окислительной модификации белка: исходный 2,8 нмоль/мг белка, Fe-зависимый – 173,8 нмоль/мг белка. 11.01.2013 г. выполнена операция-лапаротомия, биопсия головки поджелудочной железы, биопсия печени, холецистоэнтероанастомоз с Брауновским соустьем. Состояние пациентки улучшилось, выписана из клиники 18.01.2013 г. При гистологическом исследовании биоптата печени выявлена следующая морфологическая картина. Трабекулярное строение печени во многих полях зрения значительно нарушено (рисунок 18). Отмечается вакуольная дистрофия (пылевидное и крупнокапельное ожирение) гепатоцитов преимущественно центральных отделов (рисунок 19). В желчных протоках и желчных капиллярах выражен холестааз, просветы их расширены. В центральных отделах печеночных долек определяются «озера желчи», гепатоциты здесь находятся в состоянии цитолиза (деструкции) (рисунок 20). В перипортальных отделах наблюдается очаговое разрастание соединительной ткани, что может быть связано с гибелью печеночных клеток, коллапсом стромы и активизацией синусоидальных лимфоцитов (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 (рисунок 21). В новообразованной фиброзной строме определяется лимфоплазмочитарная воспалительная инфильтрация (рисунок 22).

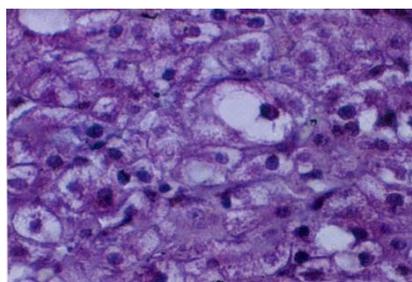


Рисунок 18. Микрофото. Нарушение трабекулярного строения (гематоксилин-эозин. Ув. 100)

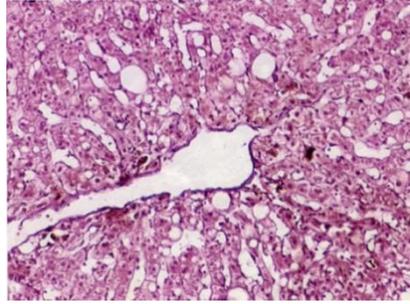


Рисунок 19. Микрофото. Вакуольная дистрофия (пылевидное и крупнокапельное ожирение) гепатоцитов преимущественно центральных отделов (гематоксилин-эозин. Ув. 100)

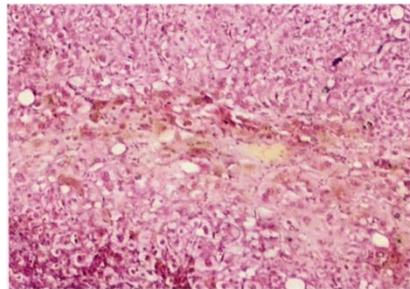


Рисунок 20. Микрофото. «Озера желчи» в центральных отделах печеночных долек гепатоцитов, цитоллиз гепатоцитов (деструкция) (гематоксилин-эозин. Ув.100)

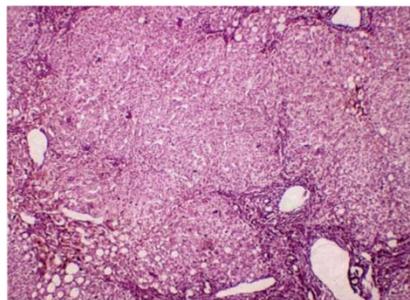


Рисунок 21. Микрофото. Разрастание соединительной ткани в перипортальных и перичентральных полях с развитием неполного септального цирроза (гематоксилин-эозин. Ув. 40)

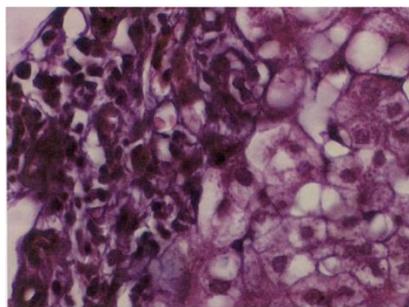


Рисунок 22. Микрофото. Лимфоплазмоцитарная воспалительная инфильтрация (гематоксилин-эозин. Ув.100)

Таким образом, при СМЖ имеет место активация процессов ПОЛ мембранных структур гепатоцитов, которая более выражена у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением механической желтухи. При проведении АО терапии пациентам после декомпрессии БТ вероятность развития синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ значительно уменьшается, и тем самым существенно сокращаются сроки подготовки пациентов ко второму этапу операции. Кроме того, уменьшается риск развития интра- и послеоперационных осложнений.

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 представлено в таблице 50.

Таблица 50 – Распределение пациентов в зависимости от вида декомпрессии БТ и число возникших осложнений (контрольная группа)

Вид декомпрессии БТ	Количество больных	Количество осложнений	
		Абс.	%
Проксимальный доступ	22	2 p1, 2=0,82 p1, 3=0,40	9,1

Центральный доступ	28	1 p2, 3=0,124	3,6
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 имела место дислокация 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.

Таблица 51 – Распределение пациентов в зависимости от вида декомпрессии БТ и число возникших осложнений (основная группа)

Вид декомпрессии БТ	Кол-во больных	Количество осложнений		χ^2 , р
		Абс.	%	
Проксимальный доступ	18	1 p1, 2=0,6 p1, 3=0,79	5,5	$\chi^2=0,03$ p=0,86
Центральный доступ	32	2 p2,3=0,75	11,0	$\chi^2=0,01$ p=0,91
Дистальный доступ	4	1	5,5	$\chi^2=0,18$ p=0,67

Примечание: χ^2 , р – по сравнению с контрольной группой (см. 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 – 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, а 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 ($p=0,0003$).

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. 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, наружное дренирование БТ с ушиванием тощей кишки, дренирование брюшной полости, 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, специфические 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 пациента 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 1 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.

Таким образом, декомпрессия БТ малоинвазивным способом является более рациональным. При этом на порядок меньше осложнений и летальных исходов. Проведение АО защиты гепатоцитов в постдекомпрессионном периоде значительно сокращает сроки дренирования БТ и подготовки пациентов ко второму этапу операций.

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 доходит 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, в которых авторы указывают на 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 потенциальным 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 портальный кровоток. «Ускоренная декомпрессия» за счет резкого перепада давления в желчных капиллярах приводит

к редукции воротного кровотока, морфологическим нарушениям в виде дезорганизации и диссоциации печеночных трабекул, повреждаются гепатоциты. В этом механизме некоторые исследователи важную роль отводят ПОЛ.

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 видели в проведении так называемой дозированной декомпрессии БТ, подразумевающей 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 ПОЛ 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 № 2299695), холецистостомия под УЗ-навигацией.

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

Для прогнозирования развития синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ имеют 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 имеют 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 – увеличение 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 потери 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 быстрейшее снятие интоксикации организма, особенно у пациентов с гнойным холангитом.

Многие пациенты с СМЖ подвергаются и 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 операции и общему обезболиванию на высоте желтухи и, во-вторых, им выполняются 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, оптимального способа декомпрессии БТ, безопасного доступа к нему, более длинный путь декомпрессии, но указанные мероприятия окончательно вопрос не решают.

Проведенные 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% наблюдений, 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% соответственно, 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, при билиарной декомпрессии в большинстве случаев состояние пациентов улучшается, разрешается желтуха и эндотоксикоз, нормализуется функциональное состояние печени. Наряду с положительными сторонами декомпрессии БТ имеются и негативные стороны. В частности, развитие ряда патологических синдромов в постдекомпрессионной фазе БТ. Одним из часто встречающихся является синдром «ускоренной декомпрессии» БТ.

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, приведенным в работе О.Н. Момуновой (2011), что ПОЛ 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 ГПДЗ [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 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 1981 г. 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 билиарного дренирования при СМЖ до конца не изучен.

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

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

В последнее время в клинической практике стали применяться ГП 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, 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 ДГМУ МЗ России выполнены различные варианты декомпрессии БТ. СМЖ опухолевого генеза имелся 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.

В большинстве случаев имелся выраженный эндотоксикоз (87,1%), а в некоторых наблюдениях он сочетался 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 (n=50) двухэтапная тактика применена в 38 (76,0%) случаях, 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 (n=54) предпринята в 22 (44,8%) наблюдениях, одноэтапная – в 32 (55,2%), а пациентам с желтухой опухолевого генеза (n=40) – 32 (80,0%) и 8 (20,0%) соответственно.

При СМЖ доброкачественного 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% наблюдений. Паллиативные операции проведены лишь в 3 (12,5%) случаях. В 3 (11,1%) наблюдениях проведение радикальной либо паллиативной операции не представлялось возможным из-за тяжелого состояния пациентов, и они были выписаны с полным наружным отведением желчи на амбулаторное лечение по месту жительства.

Клинические исследования включили изучение жалоб, анамнеза заболеваний, данные опроса, осмотра, пальпации, перкуссии, аускультации. У всех пациентов производили общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови – определение уровня билирубина и его фракций, сахара, белка и его фракций, трансаминаз, щелочной фосфатазы, холестерина, калия, натрия и хлора (в плазме крови), коагулограмму. Исследования интенсивности ПОЛ проводили путем определения содержания МДА в плазме крови, глутатиона в эритроцитах, исходного уровня окисления белков и уровня Fe-зависимого окисления белков. 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 анатомо-топографической ситуации ГПДЗ, наличия условий для декомпрессии БТ, а также определения варианта доступа проводили полипозиционное УЗИ на эхотомоскопах фирм «ALOKA», «Toshiba», «Lodgik».

Пациентам *основной группы* в состав послеоперационной инфузионной терапии были включены следующие препараты: гептрал в суточной дозе 400 мг на 5% растворе глюкозы, 2 раза в сутки, в/в капельно; ремаксол в/в капельно, в суточной дозе от 400,0 до 800,0 мл в (3–12 дней) в зависимости от тяжести заболевания и реамберин в/в капельно в суточной дозе 400,0–800,0 мл (3–11 дней) в зависимости от тяжести заболевания.

Кроме того, пациентам проводилась антибактериальная терапия. Общий

объем инфузий в группе составлял около 2000,0 мл/сут.

Пациентам *контрольной группы* в состав послеоперационной инфузионной терапии вошли: гептрал 400 мг, 2 раз в сутки, в/в капельно, на 5% растворе глюкозы в сочетании с препаратом эссенциале 5,0 мл, в/в капельно, на 5% растворе глюкозы, 2 раза в сутки.

Кроме того, проводили дезинтоксикационную, антибактериальную и симптоматическую терапию.

Общий объем инфузий в группе также не превышал 2000,0 мл/сут.

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 пациентов 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 так же, как и в основной группе пациентов. Начиная с 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% пациентов 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 5 мм.

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 течение $4,3 \pm 0,6$ 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% наблюдений синдрома ускоренной декомпрессии БТ, что потребовало проведение дополнительных лечебных мероприятий.

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

Нормализация температуры тела 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 пациентов 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 в 1 (5,5%) случае.

Нормализация активности щелочной фосфатазы в контрольной группе пациентов происходило значительно медленнее, чем в основной группе, и на 6–8 сутки отмечен некоторый подъем активности фермента в контрольной группе.

В основной группе пациентов 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, 1 – в основной). Суточный дебит желчи пациентов, у которых имел место данный синдром, составил $1486,4 \pm 127,6$ мл, а у остальных пациентов – $642,9 \pm 95,6$ мл. Увеличение объема выделяемой желчи отмечено 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 $5,9 \pm 0,14$ суток соответственно ($p=0,00$).

У пациентов с декомпрессией БТ дистальным доступом ЛИИ до декомпрессии в контрольной группе равнялся $3,8 \pm 0,71$, в 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, в 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 сутки 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 и $144,3 \pm 3,8$ ммоль/л соответственно; в основной – $8,8 \pm 0,6$ ммоль/л и $146,4 \pm 3,2$ мкмоль/л соответственно. После декомпрессии БТ на всех этапах исследования пациентов между показателями основной и контрольной групп статистически достоверной разницы не отмечено. 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 имелась всего лишь у 12 (6,4%) пациентов. Им всем была применена одноэтапная хирургическая тактика. Последняя была также использована 66 пациентам с СМЖ средней и тяжелой степени, в основном в наблюдениях с доброкачественным характером желтухи (n=45). В 110 (58,5%) случаях СМЖ средней и тяжелой степени предпринята двухэтапная тактика хирургического лечения.

Среди пациентов с СМЖ, оперированных в один этап (n=78), 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 имел 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 «ускоренной декомпрессии» БТ чаще наблюдался в контрольной группе. В основной группе синдром «ускоренной декомпрессии» БТ развился у 7 (7,4%) пациентов, в контрольной – 34 (35,1%), ($\chi^2=22,4$; $p=0,001$).

Сроки декомпрессии БТ при двухэтапной тактике в контрольной группе пациентов составили в среднем $24,3 \pm 6,9$, в 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, в 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%) наблюдениях, из них в контрольной – 9, в 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 «ускоренной 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: 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 отмечалось достоверное, 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 так же, 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, 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; при среднетяжелой форме – $15,343 \pm 2,113$ мкмоль/л; при 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, при среднетяжелой форме – $14,211 \pm 2,106$ мкмоль/мг белка; при 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; при 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).

Характерным специфическим осложнением в наблюдениях, где был применен центральный доступ, является 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 больных, оперированных 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 отмечено. 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, большинство хирургов при СМЖ средней тяжести и тяжелой степени наиболее эффективным считают двухэтапную тактику хирургического лечения: на первом этапе декомпрессия БТ и на втором – радикальная либо паллиативная операция. После декомпрессии БТ наряду с позитивными сторонами нередко возникают и негативные стороны, в частности, 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. Немаловажное значение в повреждении гепатоцитов и в развитии синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ, наряду с другими механизмами, имеет ПОЛ. Показатели ПОЛ до декомпрессии БТ в 2 раза выше нормы. В частности, МДА до операции – $13,2 \pm 1,2$ мкмоль/л, при развитии синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ – $19,8 \pm 2,4$ мкмоль/л.

2. К предпосылкам развития синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ относятся: быстрый темп желчеоттока; дренирование БТ при центральном доступе трубкой более 5 мм в диаметре; длительная и тяжелая желтуха с чрезмерной дилатацией БТ.

3. Основными мониторируемыми клинико-лабораторными признаками синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта являются: энцефалопатия, адинамия, анорексия, нарастание желтушности кожных покровов, нарастание гипербилирубинемии, азотемия, гипотония, олигурия, гипопропротеинемия, гиперферментемия печени, увеличение суточного дебита желчи с уменьшением ее вязкости.

4. Синдром «ускоренной декомпрессии» БТ наблюдается чаще всего при центральном (57,1%) и затем при дистальном (21,8%) доступе декомпрессии БТ. Проксимальный доступ декомпрессии является наиболее благоприятным (18,2%). При этом всегда имеет место «медленный темп» желчеоттока за счет антеградного выведения содержимого ЖП.

5. Разработанный и внедрённый в клиническую практику способ холецистостомии обеспечивает медленный темп оттока желчи и позволяет существенно снизить развитие синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ, при центральном доступе декомпрессии билиарной системы.

6. Применение разработанной нами схемы АО защиты гепатоцитов в комплексном лечении пациентов с СМЖ в постдекомпрессионном периоде в 29,2% случаев предупреждает развитие синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ, значительно сокращает сроки лечения пациентов на 1-ом этапе лечения и

значительно ускоряет подготовку их к 2-му этапу хирургического лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При СМЖ средней тяжести и тяжелой степени (дистальный блок) показана декомпрессия БТ; ее лучше провести, при наличии условий, проксимальным доступом антеградно, а при отсутствии условий – центральным доступом по разработанной нами методике.

2. При декомпрессии БТ центральным доступом (холецистостомия) дренирующий катетер желательно подобрать диаметром не более 5 мм, что обеспечивает медленный темп желчеоттока.

3. При сопутствующем холангите обеспечивать медленный темп декомпрессии нежелательно. Это может привести к затягиванию процесса разрешения билиарного инфекционно-токсического эндотоксикоза.

4. С целью профилактики синдрома «ускоренной декомпрессии» БТ пациентам с предпосылками к развитию данного синдрома, наряду с гепатотропной и инфузионной терапией, следует назначить: ремаксол в/в капельно, в суточной дозе – 400,0 – 800,0 мл и реамберин в/в капельно, в суточной дозе 400,0–800,0 мл, в/в капельно, 1–2 раз/сут. (3–12 дн.) в зависимости от тяжести состояния пациента.

5. Антиоксидантную поддержку гепатоцитов необходимо начинать сразу же после декомпрессии БТ и продолжить до нормализации показателей, отвечающих за функциональное состояние печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов, Д. Т. Вирус гепатита В в патологии человека / Д. Т. Абдурахманов // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – Т.11, № 1. – С. 48–56.
2. Алигишиева, М. Д. Роль антиоксидантной системы в развитии кардиогемодинамических нарушений у больных бруцеллезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Д. Алигишиева. – Махачкала, 2000. – 21 с.
3. Алиев, М. А. Трансбилиарные вмешательства при хирургической патологии гепатопанкреатодуоденальной зоны: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Махачкала, 2006. – 44 с.
4. Андреев, А. В. Антеградное билиарное стентирование в лечении механической желтухи / А. В. Андреев, В. М. Дуплештер, А. И. Левшенко и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 25–35.
5. Айдемиров, А. Н. Лечение больных механической желтухой / А. Н. Айдемиров, Н. Г. Шахназарян, А. З. Вафин и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 62–67.
6. Айдемиров, А. Н. Оптимизация лечения больных с механической желтухой / А. Н. Айдемиров, Н. Г. Шахназарян, А. З. Вафин и др. // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2016. – Т.11, № 2. – С. 159–162.
7. Ахмедов, Д. Р. Клинико–патогенетическое значение антиоксидантной системы при инфекционных заболеваниях / Д. Р. Ахмедов // *Клиническая медицина*. – 1994. – № 1. – С. 24–26.
8. Аванесян, Р. Г. Осложнения чрескожных миниинвазивных эндобилиарных операций / Р. Г. Аванесян, М. П. Королев, Е. Д. Федотов и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2019. – Т. 24, №1. – С. 88-99.
9. Барванян, Г. М. Выбор способа хирургической декомпрессии желчных путей при нерезектабельных опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны / Г. М. Барванян // *Анналы хирургической гаптологии*. – 2016 : – № 21 (4) – С. 55–61.
10. Балалыкин, А. С. О нерешенных проблемах эндоскопической

чреспапиллярной хирургии холангиолитиаза / А. С. Балалыкин, В. В. Гвоздик, Д. Н. Ульянови // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – Т. 11, № 3. – С.

11. Барановская, В. Б. Клинико–патогенитическое значение системрегуляции процессов перекисного окисления липидов при вирусном гепатите В.: автореф. дис.... канд. мед. наук / В. Б. Барановская. – Л.,1990. – 22 с.

12. Баринов, Ю. В. Комбинированное применение миниинвазивных компрессионных дренирующих вмешательств и минилапаротомного доступа в хирургическом лечении пациентов с осложненной формой желчнокаменной болезни / Ю. В. Баринов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – Т.11, № 3. – С. 71.

13. Баташев, А. А. Состояние процессов про- и антиоксидантной системы крови при желчном перитоните / А. А. Баташев, О.А. Терещенко, Э. А. Петросян и др. // *Материаллы XI съезда хирургов Российской Федерации*. – Волгоград, 2011. – С. 58.

14. Беляев, А. Н. Метаболическая коррекция церебральных нарушений при обтурационном холестазе (экспериментальное исследование) / А. Н. Беляев, С. П. Хвастунов, С. А. Беляев, С. В. Костин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2016. – Т.21, № 2. – С. 86-91.

15. Быков, М. И. Возможности лечебных ретроградных миниинвазивных технологий при синдроме механической желтухи / М. И. Быков, В. А. Порханов, С. Л. Гобаева, В. В. Щава // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 60–73.

16. Борозда, И. В. Комплексное лечение больных с сочетанными и множественными дезинтегрирующими повреждениями таза с применением реамберина / И. В. Борозда, С. С. Сластин, В. А. Доровских // *Хирургия*. – 2013.– № 1.– С. 58–61.

17. Бондаренко, В. А. Малоинвазивные хирургические вмешательства при холедохолитиазе, осложненном механической желтухой у лиц пожилого и старческого возраста / В. А. Бондаренко // *Эндоскопическая хирургия*. –2005. – № 1. – С. 21–22.

18. Борисов, А. Е. Малоинвазивные технологии в лечении желчнокаменной болезни, осложненной поражением внепеченочных желчных путей и большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки / А. Е. Борисов, В. П. Земляной, С. М. Непомнящая, В. Б. Мосягин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 22–30.

19. Борисов, А. Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей / А. Е. Борисов. – Москва: Изд-во «Скифия», 2003. – С. 30–37; С.192; С. 452–458.

20. Борисов, А. Е. Эндобилиарные вмешательства в лечении механической желтухи / А. Е. Борисов, Н. А. Борисов, В. С. Верховский // Санкт-Петербург: Эскулап, 1997. – 152 с.

21. Борисова, Н. А. Неоперативное дренирование желчных протоков при различных формах механической желтухи / Н. А. Борисов, А. Е. Борисов, Н. И. Елушков // *Механическая желтуха: межрегиональная конф. хирургов*. – Москва, 1993. – С. 13–14.

22. Брискин, Б. С. Парапапеллярные девиртикулы и их влияние на лечебную тактику хирурга / Б. С. Брискин, Е. П. Титова, П. В. Эктов // *Эндоскопическая хирургия*. – 2002. – № 6. – С. 40–44.

23. Бурдюков, М.С. Оценка тяжести состояния больных, обусловленной механической желтухой опухолевой природы, в прогнозировании осложнений ЭРХПГ и эндоскопической ретроградной билиарной декомпрессии / М. С. Бурдюков, А. М. Нечипай, И. Н. Юричев // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2010. – № 4. – С. 78–85.

24. Бушма, М. И. Ингибирование систем антиоксидантной защиты, микросомального окисления и глюкуроконъюгации ксенобиотиков у крыс с холестазом и их регуляция / М. И. Бушма, Л. Ф. Легоньков, И. В. Зверинский и др. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1999. – Т. 127, № 2. – С. 194–197.

25. Буеверов, А. О. Адметионин: биологические функции и терапевтические эффекты / А. О. Буеверов // *Клинические перспективы*

гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 3. – С. 16–20.

26. Быков, М. Н. Возможности лечебных ретроградных миниинвазивных технологий при синдроме механической желтухи / М. Н. Быков, В. А. Порханов, С. Л. Гобаева и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2019. – 24(2). – С. 60–73.

27. Бурдюков, М.С. Оценка тяжести состояния больных, обусловленной механической желтухой опухолевой природы, в прогнозе развития осложнений ЭРХПГ и эндоскопической ретроградной билиарной декомпрессии / М. С. Бурдюков, А. М. Нечинай, И. Н. Юричев // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2010. – № 4. – С. 78-85.

28. Венгеровский, А. И. Улучшение биоэнергетики печени гепатопротекторами при экспериментальном ингибировании 13- окисления жирных кислот / А. И. Венгеровский, В. А. Хазанов, М. С. Тимофеев // *Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии*. – 2007. – № 4. – С. 31–34.

29. Верхулевский, И. Е. Комплексный подход к лечению холедохолитиаза у лиц пожилого и старческого возраста / И. Е. Верхулевский, Г. Г. Пилюгин, А. Ф. Медведенко // *Анналы хирургической гепатологии: материалы Пленума правления ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ*. – Пермь, 2001. – С. 13–14.

30. Ветшев, П. С. Возможности современных методов диагностики и обоснование лечебной тактики при механической желтухе / П. С. Ветшев, Ю. М. Стойко, А. Л. Левчук и др. // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. – 2008. – № 2. – С. 24-32.

31. Ветшев, П. С. Миниинвазивные чрескожные технологии: история, традиции, негативные тенденции и перспективы / П. С. Ветшев, Г. Х. Мусаев, С. В. Бруслик // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2014. -Т.19, № 1. – С.12-16.

32. Винницкая, Е. В. Гепатопротекторы: рациональное применение при алкогольной болезни печени / Е. В. Винницкая // *Фармакокинетика*. – 2008. – № 2. – С. 41–45.

33. Власов, А. П. Коррекция расстройств гомеостаза при механической желтухе / А. П. Власов, П. П. Зайцев, Ю. Г. Курочка и др. // *Альманах института хирургии им. А. В. Вишневского*. – 2018. – №1. – С. 102.

34. Власов, А. П. Гепатопротекторное действие реамбирина при остром панкреатите / А. П. Власов, А. В. Еерасименко, В. Г. Крылов и др. // *Анналы хирургической гепатологии: XIII Международный конгресс хирургов–гепатологов СНГ.* – 2006. – Т.11, № 3. – С. 29.

35. Восиев, А.С. Влияние темпа декомпрессии желчных протоков на результаты традиционного хирургического лечения механической желтухи / А.С.Восиев, Д. М. Кадыров, Ф. Д. Кодиров // *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.* – 2018. – Т.8, №2. – С. – 180–189.

36. Галимова, С. Ф. Хронический гепатит В: факторы риска и лечение / С. Ф. Галимова, М. Ю. Надинская, М. В. Маевская // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2001. – № 4. – С. 2–7.

37. Гальперин, Э. И. Оптимальный уровень билирубинемии перед выполнением операции у больных механической желтухой опухолевой этиологии / Э. И. Гальперин, А. Е. Котовский, О. Н. Момунова // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2011. – Т.16, № 1.– С. 45–51.

38. Гальперин, Э. И. Механическая желтуха: состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения / Э. И. Гальперин // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2011. – Т.16, № 3. –С.16–25.

39. Гальперин, Э. И. Руководство по хирургии желчных путей / Э. И. Гальперин, П. С Ветшев. – Москва: «Издательский дом Видар–М», 2006. – С. 224–225.

40. Гальперин, Э. И. Руководство по хирургии желчных путей / Э. И. Гальперин, П. С Ветшев. – Москва: «Издательский дом Видар–М», 2009. – С.405–473.

41. Гальперин, Э. И. Недостаточность печени / Э. И. Гальперин, М. И Семендяева, Е. А. Неклюдова. – Москва: Медицина, 1978. – С. 168–171.

42. Гальперин, Э. И. Темп декомпрессии желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии / Э. И. Гальперин, А. Е. Котовский, О. Н. Момунова // *Хирургия.* – 2011. – № 8. – С. 33–40.

43. Гальперин, Э. И. Дифференцированный подход к применению

минимально инвазивных методов лечения опухолевой механической желтухи / Э. И. Гальперин, Г. Г. Ахаладзе, П. С. Ветшев, Т. Г. Дюжева // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 10-24.

44. Гальперин Э.И. Классификация тяжести механической желтухи / Э. И. Гальперин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2012. – Т.17, № 2. – С. 26–33.

45. Гахраманов, Т. В. Клинико-лабораторная оценка эффективности энергокорректирующей терапии у пациентов с механической желтухой / Т. В. Гахраманов, М. А. Хоконов, С. Б. Болевич и др. // *Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации*. – Волгоград, 2011. – С. 85.

46. Гиберт, Б. К. Результаты применения современных технологий в лечении больных с механической желтухой / Б. К. Гиберт, Д. В. Иванов, С. В. Макаров и др. // *Анналы хирургической гепатологии: XIII Международный конгресс хирургов–гепатологов СНГ*. – 2006. – Т.1, № 3. – С.78.

47. Гичева, Ю. П. Печень: адаптация, экология / Ю. П. Гичева. – Новосибирск: ВО «Наука», 1993. – 152 с.

48. Глебов, К. Г. Эндоскопическая транспапиллярное стентирование желчных протоков металлическими самораскрывающимися эндопротезами / К. Г. Глебов, Т. Г. Дюжева, А. Е. Катовский и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2012. – Т.17, № 3. – С. 65-74.

49. Горбаков, В. В. Опыт применения гептрала в лечении диффузных заболеваний печени / В. В. Горбаков, В. П. Галик, С. М. Кириллов // *Терапевтический архив*. – 1998. – № 10. – С. 82-86.

50. Градуаскас, А. Лапароскопическая диагностика и лечение больных с желтухой / А. Градуаскас, А. Бубнис, В. И. Сонгайла и др. // *Материалы 6-й научно-практической конференции хирургов прибалтийских республик*. – Рига, 1988.

51. Гридасов, П. М. Выраженность и способы коррекции эндогенного интоксикационного синдрома у больных с механической желтухой на фоне рака органов билиопанкреатодуоденальной области / П. М. Гридасов, Н. Д. Ушакова, П. А. Горошинская и др. // *Фундаментальные исследования*. – 2013. –Т. 9 (3). – С. 627-631.

52. Гулов, М. К. Декомпрессия желчевыводящих путей и антиоксидантная терапия при комплексном лечении механической желтухи неопухолевого генеза / М. К. Гулов, К. М. Курбонов // *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. дис.... канд. мед. наук / З. М. Даниялбекова. – Махачкала, 2000. – 21 с.

54. Дерябина, Е. А. Пути оптимизации эндоскопических транспапилярных методов диагностики и лечения больных с механической желтухой / Е. А. Дерябина, А. Н. Тарасов, О. Б. Рассохова // *Анналы хирургической гепатологии. – 2006. –Т. 11, № 3. – С. 82–83.*

55. Дибиров, М. Д. Характеристика осложнений после симультанных операций из мини-доступов при сочетании желчекаменной болезни и атеросклероза и их профилактика / М. Д. Дибиров, М. В. Костюченко, Б. С. Брискин // *Хирургия и гастроэнтерология. – 2014. – № 2 (6). – С.16-20.*

56. Дибиров, М. Д. Лечение и профилактика ЖКК у больных с механической желтухой и холангитом / М. Д. Дибиров, С. Н. Переходов, С. Н. Халидов и др. // *Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации. – Волгоград, 2011. – С. 103–104.*

57. Дибиров, М. Д. Малоинвазивные методы лечения механической желтухи при холедохолитиазе / М. Д. Дибиров, В. С. Швыдко, М. М. Эльдерханов и др. // *Медицинский совет. – 2014. – № 8. – С. 50-53.*

58. Джаркенов, Т. А. Хирургическая тактика у больных хроническим калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом / Т. А. Джаркенов, А. А. Мовчук, М. В. Хрусталева // *Хирургия. – 2004. – № 3.– С.13–17.*

59. Досанов, А. К. Применение реамберина при лечении хирургических больных с механической желтухой / А. К. Досанов // *Анналы хирургической гепатологии: XIII Международный конгресс хирургов–гепатологов СНГ. – 2006. – Т.11, № 3. – С. 44.*

60. Добров, С. Д. Желчная гипертензия у больных хроническим панкреатитом / С. Д. Добров, А. С. Полякевич, Е. М. Блажитко и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2012. – Т. 17, №4. – С. 35–40.

61. Драгомирецкая, Е. И. Клиническая эффективность реамберина у больных с механической желтухой и бактериальным холангитом. Реамберин: реальность и перспективы / Е. И. Драгомирецкая, В. К. Балашов, А. А. Кокая и др. // *Сборник научных статей*. – Санкт-Петербург, 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 / В. П. Дядик. – Киев, 1988. – 22с.

63. Дуберман, Б. А. Механическая желтуха опухолевого генеза: подходы к миниинвазивной декомпрессии / Б. А. Дуберман, Д. В. Мизгирев, А. М. Эпштейн и др. // *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» / О. В. Еромина // *Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации*. – Волгоград. – 2011. – С. 113–114.

65. Журкин, А. Т. Лечение ронколейкином больных хроническим гепатитом С. Ронколейкин – новые аспекты клинического применения / А. Т. Журкин, С. Л. Фирсов, И. В. Хомченко // *Материалы научной конференции*. – Санкт-Петербург, 1999. – С. 9–15.

66. Завгородний, Л. Г. Некоторые частные вопросы ведения больных механической желтухой в послеоперационном периоде / Л. Г. Завгородний, Л. И. Гнилицкая, А. П. Чекалин и др. // *Общая неотложная хирургия*. – Киев, 1972. – С. 149–152.

67. Зозуля, Ю. А. Свободно радикальное окисление и антиоксидантная защита гепатоцитов при патологии головного мозга / Ю. А. Зозуля, В. А. Барабей, Д. А. Сутковой. – Москва: «Знание–М», 2000. – 344 с.

68. Иванов, Ю. В. Механическая желтуха: диагностический алгоритм и лечение / Ю. В. Иванов, С. М. Чудных // *Лечащий врач*. – 2002. – № 7-8.

69. Иванов, Л. В. Сродство к биомембранам и некоторые особенности фармакокинетики соединений флавоноидной природы / Л. В. Иванов, Я. И. Ходжай, Л. П. Кошелева и др. // 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. дис.... д-ра мед. наук / М. Р. Иванова. – Нальчик, 2002. – 35с.
71. Иванова, М. Р. Антиоксидантные компоненты в патогенезе вирусных гепатитов / М. Р. Иванова, И. Ф. Кимова // Материалы VIII Итало–Российского съезда по инфекционным болезням. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 139.
72. Иванова, М. Р. Периоксидантные компоненты в патогенезе гепатитов / М. Р. Иванова, М. Ю. Маржохова // Материалы VIII Итало–Российского съезда по инфекционным болезням. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 139–140.
73. Иванов, С. В. Использование миниинвазивных технологий в лечении механической желтухи желчнокаменного генеза / С. В. Иванов, А. В. Голиков, А. В. Бельченков и др. // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации. – Волгоград, 2011. – С. 134–135.
74. Ивницкий, Ю. Ю. Интенсивность клеточного дыхания и радиорезистентности организма: автореф. дис.... д-ра мед. наук / Ю. Ю. Иваницкий. – Санкт-Петербург, 1994. – 56 с.
75. Ившин, В. Г. Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой / В. Г. Ившин, А. Ю. Якунин и др. – Тула: ИПП «Гриф и К», 2000. – 312 с.
76. Ильченко, А. А. Желчнокаменная болезнь / А. А. Ильченко. – Москва, 2004. – 199 с.
77. Исаков, В. А. Циклоферон и реамберин в терапии пневмоний и нейроинфекций. Реамберин: реальность и перспективы / В. А. Исаков, А. Л. Коваленко, В.Д. Евграфов и др. // Сборник научных статей. – Санкт-Петербург, 2002. – С.150–158.
78. Исаков, В. А. Реамберин в терапии критических состояний / В. А.

Исаков, Т. В. Сологуб, А. Л. Коваленко, М. Г. Романцов // Сборник трудов. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 5–13.

79. Истомин, Н. П. Двухэтапная тактика лечения желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом / Н. П. Истомин, С. А. Султанов, А. А. Архипов // Хирургия. – 2005. – № 1. – С. 48-50.

80. Караев, А. В. Малоинвазивные чрескожные вмешательства в декомпрессии билиарной системы / А. В. Караев, А. Е. Борисов, В. К. Рыжков, С. Н. Петрова // Анналы хирургической гепатологии: XIII Международный конгресс хирургов–гепатологов СНГ. – 2006. – Т.11, № 3. – С.88.

81. Карпов, О. Э. Сочетанное применение миниинвазивных технологий в лечении механической желтухи / О. Э. Карпов, П. С. Ветшев, С. В. Бруслик и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 100-104.

82. Карпов, О. Э. Сочетанное применение ретроградного и антеградного доступов при сложном холедохолитиазе / О. Э. Карпов, П. С. Ветшев, С. В. Бруслик, А. С. Маады // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т.18, № 1. – С. 59-62.

83. Каримов, Ш. И. Сочетанные эндобиллиарные и эндоваскулярные вмешательства в лечении механической желтухи, обусловленной периапулярными опухолями / Ш. И. Каримов, В. Л. Ким, С. П. Боровский и др. // Эндоскопическая хирургия. – 2008. – № 2. – С.10–12.

84. Каримов, Ш. И. Лечение осложнений чрескожных билиарных вмешательств при механической желтухе, обусловленной периапулярными опухолями / Ш. И. Каримов, Ш. А. Хакимов, А. А. Адылходшаев // Анналы хирургической патологии. – 2015.– Т. 20, № 3. – С. 68-74.

85. Кашаева, М. Д. Морфология печени при механической желтухе / М. Д. Кашаева, А. В. Прошин, А. Н. Афанасьев и др. // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2018. – №6(112). – С. 8 – 11.

86. Климашевич, А.В. Современные возможности лечения пациентов с синдромом механической желтухи / А. В. Климашевич, В. И. Никольский, В. В.

Розен и др. // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации. – Волгоград, 2011. – С. 165–166.

87. Коваленко, А. Л. Реамберин 1,5% для инфузий: от эксперимента в клинику / А. Л. Коваленко, М. Г. Романцов. – Санкт-Петербург, 1999. – 112 с.

88. Коробка, В. Л. Билиарная декомпрессия у больных с механической желтухой / В. Л. Коробка, С. В. Толстопятов, Р. О. Доблиз, А. М. Шаповалов // Инновационная медицина Кубани. – 2019. – №4(16). – С. 24–30.

89. Котовский, А. Е. Ретроградное эндопротезирование желчных протоков при доброкачественных заболеваниях / А. Е. Котовский, К. Г. Глебов, Т. Г. Дюшева и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. - Т.24, № 1. – С. 61-70.

90. Корнеев, А. А. Использование глутатиона в качестве протекторного средства при гипоксическом воздействии / А. А. Корнеев, И. А. Комиссарова, Я. Р. Нарциссов // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1993. – № 9. – С. 261. – 263.

91. Королёв, М. П. Комбинированные малоинвазивные вмешательства при осложненном холедохолитиазе / М. П. Королёв, Л. Е. Федотов, Р. Г. Аванесян и др. // Альманах института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2017. – № 1. – С. 715.

92. Кондрашова, М. Н. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве / М. Н. Кондрашова и др. – Пущино: ОНТИ РАМН, 1996. – 300 с.

93. Корнилов, Н. В. Результаты экспериментального изучения и клинической апробации раствора «реамберин» при ортопедических операциях на коленном суставе / Н. В. Корнилов, К. А. Новоселов, А. Л. Коваленко и др. // 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. Инфузионная терапия геморрагического шока в эксперименте с использованием антигипоксанта олифена / Н. И. Кочетыгов, В. Ю. Зубков // Гематология и трансфузиология. – 1993. – № 6. – С. 13–15.

96. Курбонов, К. М. Хирургическая тактика при остром холецистите, осложненном холедохолитиазом и механической желтухой /К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев, Р.Х. Саидов, Б.Д. Султонов // Вестник Авиценны. – 2017 – Том.19, №3 – С. 344 – 348.

97. Кубачев, К. Г. Периапулярный рак, осложненный механической желтухой / К. Г. Кубачев, А. Е. Борисов, Д. С. Сагитова // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации. – Волгоград. – 2011. – С. 180-181.

98. Кулезнева, Ю. В. Антеградные методы декомпрессии желчных протоков: Эволюция и спорные вопросы / Ю. В. Кулезнева, С. В. Бруслик, Г. Х. Мусаев и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т.16, № 3.- С. 35-43.

99. Кубышкин, В. А. Рак поджелудочной железы / В. А. Кубышкин // Consillium Medicum. – 2003. – Вып. 5 (Хирургия). – С. 8.

100. Кульчиев, А. А. Роль большого дуоденального сочка в лечении острого панкреатита / А. А. Кульчиев, А. К. Хестанов, А.А. Морозов и др. // Медицинский вестник Юга России. – 2019.– № 93 - С. 155–156.

101. Кульчиев, А. А. Редкое сочетанное осложнение желчекаменной болезни / А. А. Кульчиев, А. А. Морозов, С. В. Тагиев, Т. Р. Караев // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т.19. -№3.- С. 118-121.

102. Курмуков, А. Г. Антигипоксическая активность алкалоида диптокапаина и его синтетических аналогов / А. Г. Курмуков, М. М. Айзиков, С. С. Назруллаев и др. // Химико–фармакологический журнал. –1993. – № 3. -С. 13–14.

103. Курпатов, В. И. Применение антидепрессантов в общемедицинской практике / В. И. Курпатов, Н. П. Курпатова // Terra Medica. – 2000. – № 3. – С. 23 – 25.

104. Лапкин, К. В. Механическая желтуха / К. В. Лапкин, Ю. Ф. Пауткин: учебное пособие / К. В. Лапкин, Ю. Ф. Пауткин. – Москва: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1990. – 106 с. – (С.9–11; С.58; С.114).

105. Лапкин, В. В. Применение препарата «Гепамерц» при механической желтухе неопухолевого генеза / В. В. Лапкин, С. А. Румянцева, А. Ю. Цкаев и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. –Т. 13, № 4. –С. 106–111.

106. Лаптев, В. В. Применение препарата Гепа–Мерц при механической желтухе неопухолевого генеза / В. В. Лаптев, С. А. Румянцева, А. Ю. Цкаев и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2008. – Т. 13, № 4. – С.106–111.

107. Лейшнер, У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей / У. Лейшнер. – Москва: Геотар–Медиа, 2001. – 264 с.

108. Ливанов, Г. А. 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 / Г. А. Ливанов, С. А. Куценко, С. И. Глушаков, М.Я. Малахова и др. // *Сборник научных статей*. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 34.

109. Лимончиков, С. В. Оценка эффективности прямой холангиографии и малоинвазивных дренирующих вмешательств при механической желтухе / С. В. Лимончиков // *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 / А. С. Логинов // *Терапевтический архив*. – 1995. – Т. 67, № 2. – С. 3–6.

111. Лотов, А. Н. Малоинвазивные технологии при синдроме механической желтухи / А. Н. Лотов, С. А. Дадвани, О. С. Щкроб и др. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. –1999. – № 2. – С. 44–49.

112. Луцевич, Э. В. Малоинвазивные эндоскопические методики в комплексном лечении больных холедохолитиазом / Э. В. Луцевич, Э. Н. Праздников, О. Н. Сорокин // *Эндоскопическая хирургия*. – 2000. – № 2. –С. 39–40.

113. Малков, И. С. Комплексное лечение больных с механической желтухой при заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны / И. С. Малков, М. Н. Насрулаев, Г. Р. Закирова, И. И. Хамзин // *Вестник современной клинической медицины*. – 2018. – Т. 11. – выпуск 5. – С. 58–62.

114. Мальгина, Н. В. Применение мексидола в комплексном лечении острого панкреатита / Н. В. Мальгина и др. // *Хирургия*. – 2006.– №10.– С.36–39.

115. Малярчук, В. И. Заболевания большого дуоденального сосочка / В. И. Малярчук, Ю. Ф. Пауткин, Н. Ф. Плавунцов. – Москва, 2004. – 168 с.
116. Маматов, Э. А. Внутреннее дренирование желчных протоков как метод выбора при холедохолитиазе / Э. А. Маматов, А. В. Бондарчук, Б. Т. Комбатов и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – Т.11. – № 3. – С. 101.
117. Матвеев, Н. Л. Малоинвазивное лечение холедохолитиаза. Дооперационный лечебно–диагностический этап / Н. Л. Матвеев, М. Г. Магомедов // *Эндоскопическая хирургия*. – 2003. – № 5. – С. 31–39.
118. Малаханов, В. А. Диагностика гемодинамических изменений печени в условиях билиарной гипертензии с помощью перфузионной компьютерной томографии / В. А. Малаханов, П. В. Селивёрстов // *Acta biomedica scientifica*. – 2017. – Т.2, №6. – С.137– 141.
119. Медведев, Ю. В. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма / Ю. В. Медведев, А. Д. Толстой. – Москва, 2000. – 227 с.
120. Меджидов, Р. Т. Выбор метода реконструкции билиарного тракта при высоких стриктурах и «свежих» травмах желчных протоков / Р. Т. Меджидов, А. З. Абдуллаева, Э. П. Мамедова // *Анналы хирургии*. – 2013. – № 1. – С. 26-30.
121. Меджидов, Р. Т. Современные аспекты диагностики и лечения механической желтухи / Р. Т. Меджидов, А. З. Абдуллаева, Г. А. Абдурашидов и др. // *Хирург*. – 2013. – № 5. – С. 4-12.
122. Меджидов, Р. Т. Лечебно-диагностическая тактика при заболеваниях переампулярной зоны / Р. Т. Меджидов, Г. А. Абдурашидов, А. Г. Гасанов и др. // *Вестник ДГМА*. – 2016. – Т. 20, № 3. – С.21-27.
123. Мешкова, О. С. Диагностика и оценка эффективности лечения острого панкреатита методом хемилюминесцентного анализа: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. С. Мешкова. – Красноярск, 2007. – 21 с.
124. Мирончик, В. В. Нарушение процессов свободнорадикального окисления липидов плазмы крови у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью / В. В. Мирончик, Н. А. Манак, А. К. Говорун, В. С.

Камышников // Здравоохранение Белоруссии. – 1983. – № 9. – С. 44–48.

125. Момунова, О. Н. Уровень билирубинемии и темп декомпрессии перед операцией у больных механической желтухой опухолевой этиологии / О. Н. Момунова // Альманах института хирургии имени А.В.Вишневского. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 374.

126. Момунова О.Н. Предварительная декомпрессия желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии / О. Н. Момунова // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т.16, № 2. – С. 95–100.

127. Мумладзе, Р. Б. Возможности чрескожных эндобилиарных вмешательств у больных с механической желтухой / Р. Б. Мумладзе // Хирургия. – 2005. – № 5. – С.23–27.

128. Мумладзе, Р. Б. Миниинвазивные методы лечения больных с заболеваниями печени, желчных путей и поджелудочной железы / Р. Б. Мумладзе, Г. М. Чечерин, Ю. Ш. Розиков и др. // Хирургия. – 2004. – № 5. – С. 65–67.

129. Мумладзе, Р. Б. Миниинвазивные технологии лечения острого холецистита и механической желтухи у больного пожилого и старческого возраста / Р. Б. Мумладзе, Г. М. Чечерин, Ю. В. Баданов, С. С. Лебедев // Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 17–21.

130. Мумладзе, Р. Б. Возможности чрескожных эндобилиарных вмешательств у больных с механической желтухой / Р. Б. Мумладзе, Г. М. Чечерин, М. З. Эминов и др. // Хирургия. – 2005. – № 5. – С. 23–27.

131. Насрулаев, М. Н. Возможности эндоскопических методов в оптимизации лечения больных с механической желтухой / М. Н. Насрулаев, Г. Р. Закирова, Н. Н. Хамзин // Актуальные вопросы хирургии: материалы межрегиональной научно-практической конференции. - Казань, 2018. – № 5. – С. 70–73.

132. Напалков, П. Н. Принципы хирургического лечения обтурационной желтухи / П. Н. Напалков, Н. Н. Артемьева // Вестник хирургии им.И. И. Грекова. –1973. – № 3. – С.100–103.

133. Нагоев, Б. С. Роль системы антиоксидантной защиты организма в

патогенезе острых вирусных гепатитов / Б. С. Нагоев, М. Р. Иванова // Терапевтический архив. – 2003. – № 11. – С. 15–17.

134. Нагоев, Б. С. Клинико–лабораторная характеристика вирусного гепатита С / Б. С. Нагоев, М. И. Габрилович, Л. Ф. Сижажева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 1. – С. 28–29.

135. Нажмутдинов, К. Н. Влияние альфа–токоферола и никотинамида на перекисное окисление липидов антиоксидантной системы в легочной ткани недоношенных крысят / К. Н. Нажмутдинов, И. Р. Мавлянов, Э. Ф. Умарова, Н. К. Мутало // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1993. – № 5. – С. 28–30.

136. Назирбоев, К. Р. Значение показателей свободнорадикальных процессов в оценке тяжести механической желтухи доброкачественного генеза / К. Р. Назирбаев, К. М. Курбонов // Альманах хирургии им. А. В. Вишневого. – 2017. – №1. – С.1285 – 1286.

137. Нестеренко, Ю. А. Лечение калькулезного холецистита и его осложнений / Ю. А. Нестеренко, С. В. Михайлулов, В. А. Бурова // Хирургия. – 2003. – № 10. – С. 41–42.

138. Никольский, В. И. Чрескожные, чреспеченочные вмешательства при билиарной гипертензии / В. И. Никольский, А. В. Герасимов, А. В. Климашевич, В. В. Розен // Хирургия. – 2013. – № 10. – С. 72-76.

139. Оболенский, С. В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний / С. В. Оболенский // Методические рекомендации. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 5–19.

140. Оболенский, С. В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний / С. В. Оболенский: методические рекомендации. – Санкт-Петербург, 2003. – 23 с.

141. Охотников, О. И. Антеградные эндобилиарные вмешательства в лечении осложнений желчнокаменной болезни / О. И. Охотников, М. В. Яковлева, С. Н. Григорьев и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. –Т.18, № 1. – С. 29 – 37.

142. Охотников, О. И. Антеградные рентгенхирургические вмешательства после безуспешного эндоскопического пособия при холедохолитиазе / О. И. Охотников, М. В. Яковлева, С. Н. Григорьев и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 48 – 59.

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

144. Прудков, М. М. Неотложная хирургия: Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи населению Уральского федерального округа / М. И. Прудков, А.М. Шулутко, И. В. Антоненко, В. Н. Барыков и др. – Екатеринбург, 2013.

145. Прудков, М. И. Эндоскопические, чресфистульные и трансабдоминальные вмешательства при холангиолитиазе / М. И. Прудков, А. Д. Ковалевский, И. Г. Натрошвили // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2013. – Т.18, № 1. – С. 42-45.

146. Ратчик, В. М. Тактика и хирургическое лечение механической желтухи различной этиологии / В. М. Ратчик, Н. В. Пролом, Д. В. Орловский, А. Н. Буренко // *Гастроэнтерология*. - 2014. – Т. 54, №4. – С. 81–87.

147. Радченко, В. Г. Применение реамберина в комплексной терапии хронических гепатитов. Реамберин: реальность и перспективы / В. Г. Радченко, Г. А. Баскович, В. В. Стельмах // *Сборник научных статей*. – Санкт-Петербург, 2002. – С.118–125.

148. Рейзис, А. Р. Применение препарата «Гептрал» (адметионин) в лечении поражений печени у детей, страдающих онкогематологическими заболеваниями / А. Р. Рейзис, Е. А. Нурмухамедова, А. И. Карачунский; ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ. НИИ Детской гематологии МЗ РФ // *Информационное письмо*. – Москва, 2001. – 6 с.

149. Романцов, М. Г. Реамберин для онкологии: возможности применения. Реамберин: реальность и перспектива / М. Г. Романцов // *Сборник научных статей*. – Санкт-Петербург, 2002. – С.136–138.

150. Рузибойдоза, К.Р. Результаты декомпрессионных эхоконтролируемых вмешательств у больных доброкачественной механической желтухой / К. Р. Рузибойдоза, К. М. Курбонов, Д. С. Халимов // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2019. –Т.14, №4 – С. 46 – 48.

151. Святненко, А. В. Антеградная декомпрессия билиарного тракта у больных тракта у больных острым холангитом в многопрофильном стационаре скорой помощи / А. В. Святненко, Г. В. Мартынова, А. В. Осипов и др. // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. – 2018. – Т.13, №2. – С. 58–62.

152. Скипенко, О. Г. Билиарные осложнения после резекций печени / О. Г. Скипенко, Н. К. Чардаров, Н. Н. Багмет, Л.О. Полищук // 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 / А. Г. Соловьева // Патология нервной системы у женщин репродуктивного возраста. – Москва: ЦНМБ, 1993. – С. 153–155.

154. Соколов, А. А. Эндоскопические методы лечения острого холангита у больных с синдромом механической желтухи / А. А. Соколов, Л. А. Лаберко, Л. В. Рыжкова // Сборник научных трудов к 60–летию ГКБ №13 «Актуальные вопросы практической медицины». – Москва: РГМУ 2000. – С. 102–114.

155. Сологуб, Т. В. Гепатопротективная активность ремаксолола при хроническом поражении печени / Т. В. Сологуб, Л. Г. Горячева, Д. С. Суханов и др. // Клиническая медицина. – 2010. –№1. – С.1–4.

156. Стефанов, А. В. Биологический эффект липосом при гипоксических состояниях различной этиологии / А. В. Стефанов, В. П. Пожаров, Т. Д. Миняйленко, С. А. Брыгинский, М. М. Середенко, В. К. Лишко // Вестник АМН СССР. – 1990. – № 6. – С. 47–51.

157. Ступин, В. А. Лечение нарушений функций печени у больных с механической желтухой доброкачественного генеза / В. А. Ступин, Ж. В.

Басарболиева, М. А. Агапов и др. // Клиническая медицина. – 2013. – №11. – С. 53-56.

158. Столин, А. В. Хирургические методы лечения больного острым калькулезным холециститом осложненным механической желтухой / А. В. Столин, М. И. Прудков // Материалы Всероссийской конференции «Актуальные вопросы современной хирургии». – Астрахань, 2006. – С.167-168.

159. Тарасенко, С. В. Нозологическая структура синдрома механической желтухи / С. В. Тарасенко, А. А. Натальский, О. В. Зайцев, О. Д. Песков, А.В.Афтаев, А. В. Левитин, С. Ю. Прус // Анналы хирургии. – 2012. – № 1. – С.63–66.

160. Тарасенко, С. В. Способ формирования тетрогопатикоеюноанастомоза при высокой стриктуре желчевыводящих путей / С. В. Тарасенко, А. А. Натальский, О. В. Зайцев и др. // Хирургия. – 2013. – № 10. – С.18–21.

161. Тарабукин, А. В. Билиарная декомпрессия при механической желтухе опухолевого генеза / А. В. Тарабукин, Д. В. Мизгирев, А. В. Эпштейн и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т.20, № 3. – С. 54-58.

162. Тибилов, А. М. Чрескожные эндобилиарные вмешательства в лечении механической желтухи / А. М. Тибилов, М. С. Байметов, А. А. Кульчиев и др.// Российский онкологический журнал. – 2014. – № 4. – С.48.

163. Топузов, Э. Г. Применение реамберина у больных с механической желтухой / Э. Г. Топузов, А. Л. Коваленко, В. К. Балашов, Н. В. Беляков // Лечащий врач. – 1999. – № 7.– С. 43– 46.

164. Тотиков, В. З. К вопросу о диагностике и лечении больных с синдромом механической желтухи / В. З. Тотиков, Д. В. Тобоев, К. Э. Зураев и др. // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации. – Волгоград, 2011. – С. 343–344.

165. Федотовский, Г. В. Многофункциональная оценка ткани печени при декомпрессии желчных путей у больных с тяжелой механической желтухой опухолевого генеза. XIII Международный конгресс хирургов–гепатологов СНГ / Г. В. Федотовский, Е. А. Енин, Т. У. Самратов, Т. Т. Курмангалиев // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11. –№3. – С.251.

166. Федоров, В. Д. Хирургическое лечение рака общего печеночного протока / В. Д. Федоров, В. А. Вишневецкий, В. А. Кубышкин и др. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2000. – № 2. – С.13–17.

167. Федоров, В. Э. Оценка степени тяжести больного при остром холецистите и механической желтухе в свете национальных клинических рекомендаций (обзор литературы) / В. Э. Федоров, Н. Б. Захарова, О.А. Логвина, В. В. Масляков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – [выпуск 163]. – №3. – С. 97–104.

168. Федоров, В. Э. Особенности течения механической желтухи, обусловленной осложнениями желчнокаменной болезни / В. Э. Федоров, Б. С. Харитонов, В. В. Масляков и др. // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2020. – Т.179, №3 – С.48–57.

169. Фомичева, Н. В. Диагностика и лечение при синдроме механической желтухи / Н. В. Фомичева, А. Г. Шелушова, Д. Н. Ульянов и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – [выпуск 140]. – №4. – С. 27–33.

170. Хромов, В. В. Возможности эндоскопии при механической желтухе / М. С. Качабеков, Д. С. Сагитова // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации. – Волгоград, 2011. – С. 380–381.

171. Хоронко, Ю. В. Синдром «быстрой» билиарной декомпрессии при лечении механической желтухи / Ю. В. Хоронко, В. Л. Коробка, В. С. Грушилин и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. Т.24, №4 – С. 24–29.

172. Шабунин, А. В. Протокол диагностики больных с механической желтухой / А. В. Шабунин, В. В. Бедин, М. М. Тавобилов и др. // Моск. Ассамблея, 6-я. Здоровье столицы: сборник тезисов. – Москва, 2007. – С.150.

173. Шабунин, А. В. Выбор способа декомпрессии желчных протоков в лечении больных механической желтухи опухолевого генеза / А. В. Шабунин, М. М. Тавобилов // Российский медико – биологический вестник им. Академика И. П. Павлова. – 2016. – №1. – С. 68–74.

174. Шанин, Ю. Н. Антиоксидантная терапия в клинической практике:

теоретическое обоснование и стратегия проведения / Ю. Н. Шанин, В. Ю. Шанин, Е. В. Зиновьев. – Санкт-Петербург: «Эльбин». – 2003. – 128 с.

175. Шаповальянц, С. Р. Хирургическая тактика лечения холедохолитиаза, осложненного механической желтухой у больных с измененной анатомией билиодуоденальной области / С. Р. Шаповальянц, Т. Б. Ардасенов, Е. Д. Федоров и др. // Хирургия. – 2011. – № 11. – С. 35-39.

176. Шаповальянц, С. Р. Современные подходы к лечению осложнений эндоскопических транспапиллярных вмешательств / С. Р. Шаповальянц, С. А. Будзинский, Е. Д. Федоров и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 74-87.

177. Шахбазян, О. Г. Декомпрессия билиарного тракта в лечении больных механической желтухой опухолевого генеза / О. Г. Шахбазян, С. А. Касумьян // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т.18, №1. – С. 78-83.

178. Шевченко, Ю. Л. Диагностика и хирургическая тактика при синдроме механической желтухи / Ю. Л. Шевченко, П. С. Ветшев, Ю. М. Стойко, А. Л. Левчук, В. Г. Варданов, И. В. Степанюк // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т.13, № 4. С – 95 – 105.

179. Шевченко, Ю. Л. Хирургическая тактика при синдроме механической желтухе / Ю. Л. Шевченко, П. С. Ветшев, Ю. М. Стойко // Вестник нац. мед. –хир. центра им. Пирогова. – 2009. – Т. 4, №1. – С.10–13.

180. Шевченко, Ю. Л. Приоритетные направления в лечении больных с механической желтухой / Ю. Л. Шевченко, П. С. Ветшев, Ю. М. Стойко и др. // 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. дис.... канд. мед. наук / М. Е. Шор-Чудновский. – Москва, 1985. – 20 с.

182. Шулутко, А. М. Минилапаротомные технологии при желчнокаменной болезни: системный подход или хирургическая эквилибристика / А. М. Шулутко, М. И. Прудков, В. М. Темирбулатов, П. С. Ветшев, А. Г. Бебурашвили // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – № 2. – С. 34-41.

183. Юнева, М. В. Клинико–патогенитическое значение перекисного окисления липидов при остром вирусном гепатите В: автореф. дис....канд. мед. наук / М. В. Юнева. – Л., 1990.–25 с.

184. Яковенко, Э. П. Течение и исходы хронических гепатитов с наличием сывороточных маркеров фазы репликации вируса гепатита В / Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев // Советская медицина. – 1991.– № 5. – С. 74–77.

185. Яковлев, А. Ю. Инфузионная терапия у больных желчекаменной болезнью, осложненной механической желтухой / А. Ю. Яковлев, В. Б. Семеонов, Р. М. Зайцев и др. // Хирургия. – 2010. – № 12. – С. 82–86.

186. Attasaranya, S. Choledolithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis / S. Attasaranya, E. L. Fogel, G. A. Lehman // Med. Clin. North Am. – 2008. – V. 19, N 2. – P. 109–113.

187. Celotti, A. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta – analysis / A. Celotti, L. Solaini, G. Montori ef. al. // European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2017 – 43(9) – P.1628–1635.

188. Dorcaratto, D. Is Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage Better than Endoscopic Drainage in the Management of Jaundiced Patient Awaiting Pancreaticoduodenectomy ? A Systematic Review and Meta – analysis / D. Dorcaratto , NM Hogan , E. Munoz ef al. // Journal of Vascular and interventional Radiology. – 2018.- 29(5). – P. 676 – 687.

189. Chen,G F. The methods of preoperative biliary drainage for resectable hilar cholangiocarcinoma patients: Apotocol for systematic review and meta-analysis / GF Chen, WD Yu, JR Wang ef al. // Medicine (Baltimore). -2020. – 99(21). –e. 20237

190. Enya, M. Endoscopic treatment for benign biliary strictures: Can placement of a covered metallic stent be an option in refractory cases / M. Enya, I/ Yasuda, Mukai T., T. Shinoda, K. Otsuji, J. Iwasa, M. Nakai, E. Tomita, H. Moriwaki // Digestive Endoscopy. – 2004. – V. 16(1). – P. 12–20.

191. Espinel, J. Dilatation of the papilla of Vater in the treatment of choledocholithiasis in selected patients / J. Espinel, F. Munoz, S. Vivas, A. Domingues, P. Linares, F. Jorquera, A. Herrera, J. L. Olcoz // Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – V.

27(1). – P. 6–10.

192. Fathy, O. Surgical management of periampullary tumors: a retrospective study / O. Fathy, M. Abdel–Wahab, N. Elghwalby et al. // *Hepatogastroenterology*. – 2008. – V. 55, N 85. – P. 1463– 1469.

193. Ferrero, A. Preoperative Biliary Drainage Increases Complications after Hepatectomy for Proximal Bili Duct Tumor Obstruction / A. Ferrero, R. lo Tesoriere, L. Vigano et al. // *Wild J. Surg.* – 2008. DOI 10.1007/s 00268–088–9830–3.

194. Fragulidis, G. Managing injuries of hepatic duct confluence variants after major hepatobiliary surgery: An algorithmic approach / G. Fragulidis, A. Marinis, A. Polydorou, C. Konsantinidis, G. Anastasopoulos, J. Contis, D. Voros, V. Smymiotis // *World Gastroenterol.* – 2008. – V. 21, N 14 (19). – P. 3049–3053.

195. Feng, G.–H. Interventional therapy malignant obstructive jaundice / G.–H. Feng, Y. Cai, Z. Jia et al. // *Hepatobil. Pancreat. Dis. Int.* – 2003. – V.2. – P. 300–302.

196. Gottumukkala, S. R. Postoperative Bile Duct Strictures / S. R. Gottumukkala // *Current Treatment Options in Gastroenterology*. – 2002. – N. 5. – P.113–121.

197. Hashimoto, N. Hepatobiliary scintigraphy after biliary re– construction– Roux Y and RYDJ. / N. Hashimoto, Y. Kotoura, H. Ohyanag // *Hepatogastroenterology*. – 2005. – V. 52(61). – P. 200–202.

198. Hu, J. X. Surgical treatment of primary duodenal adenocarcinoma / J. X. Hu, X.Y. Miao, D.W. Zhong et al. // *Hepatogastroenterology*. – 2006. – V. 53(72). – P. 858–862.

199. Hutson, D. G. Dilatation of biliary strictures through the afferent limb of a Roux–en–Y choledochojejunostomy in patients with sclerosing cholangitis D. G. Hutson, E. Russell, J. U. Levi, L. J. Jeffers, K. R. Reddy, J. M. Yrizarry, T. Scagnelli, D. Sleeman, E. R. Schiff, A. S. Livingstone // *World J. Surg.* 2001. – V. 25(10). – P. 251–253.

200. Hoffman, A. L. Histologic evaluation and treatment outcome after sequential radiofrequency ablation and hepatic resection for primary and metastatic tumors / A. L. Hoffman, S. S. Wu, A. K. Obaid el al. // *Am. Surg.* – 2002. – V.68, N12. – P.1038–1043.

201. Hwang, S. I. Surgical palliation of unresectable pancreatic head cancer in elderly patients S. I. Hwang, H. O. Kim, B. H. Son et al. // *Wld J. Gastroenterol.* – 2009.

– V.15, N 8. – P.978– 982.

202. Jake Matlock, Endoscopic therapy of benign biliary strictures / Jake Matlock, M. L Freeman // *Rev. Gastroenterol Disord.* – 2005. – N 5. – P. 206–214.

203. Jameel, M. Trend towards primary closure following laparoscopic exploration of the common bile duct / M. Jameel, B. Darmas, A.L. Baker // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2008. – V. 90(1). – P.29–35.

204. Kagan, V. Biochemistry and biophysics / V. Kagan, E. Serbinov, L. and Packer, *Res. Commun.* – 1990. – N 3. – P. 851-857

205. Kassab, C. Endoscopic management of post–laparoscopic cholecystectomy biliary strictures. Long–term outcome in a multicenter study / C. Kassab, F. Prat, C. Liguory, B. Meduri, B. Ducot, J. Fritsch, A. D. Choury, G. Pelletier // *Gastroenterol Clin Biol.* – 2006. – V. 30(1). – P.124–129.

206. Kawamoto, E. E. Endoscopic deployment of multiple JOSTENT SelfX is effective and safe in treatment of malignant hilar biliary strictures / E. E. Kawamoto, K.Tsutsumi, R. Harada, M. Fujii, E. L. Kato, K. Hirao, N.Kurihara, T. Nakanishi, O. Mizuno, E. Ishida, T. Ogawa, H. Fukatsu, K. Sakaguchi // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – V.6 (4). – P. 401–408.

207. Kim, J. H. Percutaneous transhepatic cholangioscopic treatment of patients with benign bilio–enteric anastomotic strictures / J. H. Kim, S. K. Lee, M. H. Kim, D. H. Song, S.Y., Kim, S.S. Lee, D.W. Seo, J.S. Bae, H. J. Kim, J. Han, K. B. Sung, Y. L. Min // *Gastrointest Endosc.* – 2003. – V. 58(5). – P. 733–738.

208. Lagana, D. An innovative percutaneous technique for the removal and replacement of dysfunctional plastic biliary endoprotheses (PBE) in the management of malignant billiary occlusions / D. Lagana, G. Carrafiello, M. Mangini, A. Giorgianni, G. Stumiolo, G. Dionigi, S. Cuffari, C. Fugazzola // *Radiol Med (Torino).* – 2007. – V.12 (2). – P. 264–271.

209. Lee, S. H. Optimal biliary drainage for inoperabl Klatskin's tumor based on Bismut type / S. H. Lee, J. K. Park, W. J. Yoon et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – V.13, N 29. – P.3948–3955.

210. Li, H. M. Palliative surgery for hilar cholangiocarcinoma / H. M. Li, K. F.

Dou et al. // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2003. – N. 2. – 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 / Li H.M., K.F. Dou, K. Sun, Z.O. Gao, K.Z. Li, Y.C. Fu // *Hepatobiliary Pancreat. Dis Int.* – 2003. – V. 2(1). – P. 110–3.

212. Lee, H. Preoperative biliary drainage adversely affects surgical outcomes in periampullary cancer: a retrospective and propensity Score- matched analysis / H. Lee, Y. Han, J R Kim et al. // *Journal of Hepato – Biliary – Pancreatic Sciences.* – 2018. – 28(3). – P. 206 – 213.

213. Li, Z. H. Endoscopic sphincterotomy in the treatment of cholangiopancreatic diseases / Z. H. Li, M. Chen, S. K. Liu, S. Ding, S. H. Dong // *World Gastroenterol.* – 2005. – V. 11(17). – P. 2678–2680.

214. Linder, S. Endoscopic therapy in primary sclerosing cholangitis: outcome of treatment and risk of cancer / S. Linder, C. Soderlund // *Hepatogastroenterology.* – 2001. – V. 48(38). – P. 387–392.

215. Maguchi, H. Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma / H.Maguchi, K.Takahashi, A.Katanuma, M.Osanai, K. Nakahara, S. Matuzaki, T.Urata, H. Iwano // *Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2007. – V. 14(5). – P. 441 –6.

216. Miyakawa, S. Flowcharts for the management of biliary tract and ampullary carcinomas / S. Miyakawa, S. Ishihara, T. Takada, M. Miyazaki, K. Tsukada, M. Nagino, S. Kondo, J. et. al. // *Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2008. – V. 15(1). – P. 7–14.

217. Marrwick, C. Hepatitis C is Focus NJH consensus panel / C. Marrwick // *JAMA.* –1977.–V. 277, N16. – P. 1268-1269.

218. Mann, C.D. Combined biliary and gastric, bypass procedures as effective palliation for unrectable malignant disease / C. D. Mann, S. C. Thomasset, N. A. Dohnson et al. // *ANZJ Surg.* – 2015. – V. 79 (6). – P. 471-475.

219. Neuhaus, H. Endoscopic and percutaneous treatment of difficult bile stones / H. Neuhaus // *Endoscopy.* – 2003. – V. 35 (8). – P. 31-34

220. Pavlidis, E.T. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management/E.T. Pavlidis, T.E. Pavlidis// *HepatobiliaryPancreat. Dis. Int.* – 2018 – Vol.17. – N1 – p.17 – 21.

221. Pappas, P. Percutaneous insertion of metallic endoprosthesis in the biliary tree in 66 patients: relief of the obstruction / P. Pappas, P. Eeonardou, A.Kurkuni, T.Alexopoulos, G. Tzortzis // *Abdom. Imaging.* – 2003. – V. 28(5). – P. 678–683.
222. Park, D. H. Endoscopic sphincterotomy vs. endoscopic papillary balloon dilation for choledocholithiasis in patients with liver cirrhosis and coagulopathy / D. H. Park, M. H. Kim, S. K. Lee, S. S. Lee, J. S. Choi, M. H. Song, D. W. Seo, Y. I. Min // *Gastrointest. Endosc.* – 2004. – V. 60 (2). – P.180–185.
223. Poon, R. Improving perioperative outcome 4 expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant Hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database / R. T. Poon, S. L. Fan, C. M. Lo
224. Papakostas, C. Endotoxemia in the portal and systemic circulation in obstructive jaundice / C. Papakostas, E. Bezirizoglou, M. Pitiakoudis et al. // *Clin. Exp. Med.* – 2003. – V. 3. – P.124– 128.
225. Quintero, G. A. Surgical management of benign strictures of the biliary tract / G. A. Quintero, J. F. Patino // *World J. Surg.* – 2001. – V. 25(10). – P. 1245–1250.
226. Radeleff, B. A. Treatment of malidnant biliary obstructions via the percutaneons approach / B. A. Radeleff, R. Lopez–Benitez, P. Hallscheid et al. // *Radiology.* – 2005. – V. 45, N11. – P.1020–1030.
227. Saito, H. Radiation therapy and photodynamic therapy for biliary tract and ampullary carcinomas / H. Saito, T. Takada, M. Miyazaki, S. Miyakawa, K. Tsukada, M. Nagino, J. Furuse, T. Tsuyuguchi, F. Kimura, H. Yoshitomi, S. Nozawa, M. Yoshida, K. Wada, F. Amano, H. Miura // *J Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2008. – V. 15(1). – P.63–68.
228. Sasahira, N. Extrahepatic biliary obstruction after percutaneous tumor ablation for hepatocellular carcinoma: etiology and successful treatment with endoscopic papillary balloon dilatation / N. Sasahira, M. Tada, H. Yoshida R. Tatieshi, S. Shiina, K. Hirano, H. Isayama, N. Toda, Y. Komatsu, T. Kawabe, M. Omata // *Gut.* – 2005. – V. 54(5). – P.698–702.
229. Scheufele F., Aichinger L., Jager C., Demir J. E., Schorm S., Sargut M., ErKan M., Kluff J., Friess H., Ceyhan G.O. Effect of preparative biliary drainage on

bacterial flora in bile of patient with periampullary cancer // *Br. J. Surg.* 2017. V. 104, N1. P. 182-188.

230. Smits, M. E. Huibregtse Long-term results of endoscopic stenting and surgical drainage for biliary strictures due to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents / M. E. Smits, E. A. Rauws, van T. M. Gulik, D. J. Gouma, G. N. Tytgat // *Gastrointest Endosc.* – 2004. – V.60. – P. 945–952.

231. Stem, N. Sturgess R. Endoscopic therapy in the management of malignant biliary obstruction // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2008. – V. 34(3). – P. 313–317.

232. Sung, R. S. Long-term follow-up of percutaneous transhepatic balloon cholangioplasty in the management of biliary strictures after liver transplantation / R. S. Sung, Jr. Campbel, N. Stem, S. M. Rudich, J. D. Punch, V. L. Shieck, E. M., Sullivan, N. L. Dasika, J. C. Magee *Transplantation.* – 2004. 15. – V. 77(1). – P. 110–1105.

233. Tabata, M. Surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma / M. Tabata, Y. Kavarada, H. Yokoi et al. // *J. Hepatobil. Pancreat. Surg.* – 2000. – V. 7. – P. 148–154.

234. Tanaka, M. Bile duct clearance, endoscopic or laparoscopic / M. Tanaka // *Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2002. – V. 9(6). – P. 729–732.

235. Tejirian, T. Laparoscopic debridement of hepatic necrosis after hepatic artery chemoembolization / T. Tejirian, A. Heaney, S. Colquhoun, N. Nissen // *JSLs.* – 2007. – V. 11 (4). – P. 493–495.

236. Tong, F. The effect and safety of preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma: an updated meta-analysis / F. Teng. Y.Y. Tang, J. L. Dai et al // *World journal of surgical oncology.* – 2020. – 18(1). – P. 174.

237. Toda, N. Early removal of bile duct stones in patients with acute biliary pancreatitis by endoscopic papillary balloon dilatation / N. Toda, K. Saito, R. Wada, Y. Komatsu, M. Tada, T. Kawabe, T. Mitsushima, Y. Shicatori, M. Omata // *Hepatogastroenterology.* – 2004. – V. 51(59). – P.1263–1266.

238. Wang, L. Comparison of long-term efficacy between endoscopic and percutaneous biliary drainage for resectable extrahepatic cholangiocarcinoma with biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis / L. Wang, N. Lin, FXin et al. // *Saudi J Gastroenterol.* – 2019. – 25(2). – P. 81-88.

239. Williams, E. Updated guideline on the management of common bile duct stones(CBDC) / E. Williams, I. Beekingham, G. Sayed ef. al. // Gut. – 2017– №66C5) – P. 765–782.