

На правах рукописи

СИНЯВИНА
Кристина Михайловна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ГЕПАТОПРОТЕКЦИИ
В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ
НЕОПУХОЛЕВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
3.1.9 – Хирургия

Нижний Новгород – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Власов Алексей Петрович**

Официальные оппоненты:

Федоров Владимир Эдуардович – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской хирургии, профессор (г. Саратов).

Натальский Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии, профессор (г. Рязань).

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск).

Защита состоится «__» _____ 2022 года в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.2.053.01 при ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603104, г. Нижний Новгород, ул. Медицинская, д.3а) и на сайте www.pimunn.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Мухин А.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

До настоящего времени механическая желтуха является одной из актуальных проблем в неотложной хирургии. Это определяется прежде всего высокой заболеваемостью (5/1000 человек), неуклонным ежегодным ростом и высокой послеоперационной летальностью (4,8–45 %) (Натальский А.А., 2015; Кошевский П.П., 2016; Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., 2017; Каимова К.А. и др., 2018).

Основной причиной механической желтухи неопухолевого генеза является желчнокаменная болезнь, неуклонный рост которой определяется во всем мире (Пархисенко Ю.А. и др., 2013; Винник Ю.С. и др., 2018; De Souza K., Nodit L., 2015). В последнее время регистрируется увеличение числа больных механической желтухой некалькулезного генеза. На их долю приходится 15–20 % пациентов (Палатова Л.Ф. Нечаев О.И., 2017; Эгамбердиев А.А., Шамсиев Ж.З., 2018). К такому роду заболеваний относятся стеноз Фатерова сосочка – 16–29%, панкреатит (острый и хронический) – 5,4–27,4%, рубцовая стриктура желчных путей – 5,3–15%, паразитарные заболевания – 1,6–4% и др. (Натальский А.А. и др., 2017; Подолужный В.И., 2018; Стяжкина С.Н. и др., 2018; Тарасенко С.В. и др., 2018; Cai J. S. et al., 2017).

Следует признать, что проводимые конференции и симпозиумы, посвященных лечению механической желтухи, констатируют существенный прогресс в диагностике, тактике и современных методах оперативных вмешательств при этом синдроме (Попов А.Ю. и др., 2018; Эгамбердиев А.А., Шамсиев Ж.З., 2018). Однако до настоящего времени нередки случаи неблагоприятных исходов лечения больных механической желтухой (Варданян Т.С., 2017). Доказано, что основной причиной, ухудшающей прогноз лечения больных обструктивной желтухой, является прогрессирующий эндотоксикоз с развитием тяжелой печеночно-клеточной недостаточности (Гульман М.И. и др., 2012; Тарасенко С.В. и др., 2014; Басарболиева Ж.В., 2015; Стяжкина С.Н. и др., 2018). Безусловной эффективностью в предупреждении прогрессирования гепатодепрессии является применение миниинвазивных (лапароскопических) вмешательств на внепеченочных желчных путях (Ткаченко А.И., 2014; Курманбаев

А.Г., 2015). Их своевременное применение позволило решить многие задачи в лечении больных механической желтухой (Баймаханов А.Н., 2017). Однако их применение в большинстве клиник ограничено из-за сложности самих хирургических вмешательств, которые требуют высочайшего хирургического умения. Кроме того, существенное число пациентов поступают с запущенной формой механической желтухи, у которых применение современных хирургических вмешательств технически не всегда выполнимо (Михайличенко В.Ю. и др., 2019; Moole H. et al., 2016).

Это определяет необходимость в совершенствовании и консервативной терапии, направленной на восстановление или препятствующей прогрессированию развития печеночной недостаточности при желтухе механического происхождения (Натальский А.А. и др., 2014, 2016).

Цель работы

В раннем послеоперационном периоде у больных с механической желтухой неопухолевого происхождения разработать оптимальные схемы терапии по предупреждению прогрессирования гепатодепрессии.

Задачи

1. Изучить некоторые функциональные показатели печени (детоксикационную, альбуминсинтезирующую, альбуминметаболизирующую, липидрегулирующую, гемостатическую), а также микроциркуляцию и расстройства гомеостаза на организменном уровне до операции и в раннем послеоперационном периоде после декомпрессии желчевыводящих путей.

2. Провести сравнительную оценку полученных результатов и установить особенности поражения и восстановления функционального состояния печени в зависимости от динамики исследованных показателей гомеостаза и увязать их с клиническим течением болезни после операции.

3. Определить клинико-лабораторную эффективность комплексного лечения с лазерной терапией, а также с лазерной терапией и ремаксолом больных механической желтухой неопухолевого происхождения.

4. Разработать способ прогнозирования течения механической желтухи в раннем послеоперационном периоде.

Научная новизна работы

Показано, что течение раннего послеоперационного периода и развитие осложнений у больных механической желтухой неопухолевого происхождения после возобновления пассажа желчи связано с темпом восстановления функционального состояния печени, а также состоянием гепатодепрессивных агентов – интенсивностью ПОЛ, активностью фосфолипазы А₂, расстройствами микроциркуляции.

Установлено, что после ликвидации блока пассажу желчи больных механической желтухой восстановление функционального состояния печени в раннем послеоперационном периоде при использовании стандартизированной терапии происходит замедленно и во многом обусловлено ее неспособностью своевременно корректировать активность триггерных гепатодепрессивных агентов.

Впервые доказано, что при механической желтухе неопухолевого происхождения включение в комплексное лечение лазерной терапии или в комбинации с ремаксолом приводит к уменьшению послеоперационных осложнений и сокращению пребывания больных в стационаре.

Аргументировано, что результативность схем терапии в раннем послеоперационном периоде определено их способностью приводить к сравнительно быстрой и существенной положительной динамике исследованных лабораторно-инструментальных показателей, особенно оксидативного стресса и активности фосфолипаз.

Разработан алгоритм проведения диагностических и лечебных мероприятий у больных механической желтухой неопухолевого происхождения, на основе которого представляется возможным прогнозировать процесс восстановления функционального состояния печени в раннем послеоперационном периоде (патент № 2703289, патент №2707283).

Теоретическая значимость работы

Результаты проведенных исследований доказывают значимость ряда триггерных механизмов, в частности оксидативного стресса, активизации фосфолипазных систем в поражении печени при механической желтухе, что определяет направления поиска наиболее целесообразных схем восстановления

функционального состояния органа. В этой связи патогенетически эффективной оказалась квантово-метаболическая терапия, которая обладает способностью корректировать пусковые механизмы, тем самым уменьшать явления гепатодепрессии. Полученные данные могут явиться базой для проведения дальнейших научных исследований, направленных на поиск наиболее эффективных схем гепатопротекции при механической желтухе в зависимости от выраженности поражения органа.

Практическая значимость работы

Прикладное значение проведенной научной работы заключается в обосновании целесообразности использования квантово-метаболической терапии по скорейшему восстановлению функционального состояния печени в раннем послеоперационном периоде больных механической желтухой неопухолевого происхождения, перенесших хирургические вмешательства по восстановлению пассажа желчи.

Важное практическое значение имеет и новый способ прогнозирования течения механической желтухи. На основе его данных возможно в самые короткие сроки оценить эффективность проводимого лечения и при необходимости произвести его коррекцию.

Степень достоверности результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов диссертационной работы основываются на анализе отечественной и зарубежной литературы по теме проведенных исследований, достаточном количестве исследуемых выборок больных механической желтухой, соблюдении всех правил проведения применяемых методик и точной обработке полученных результатов с применением современных методов статистической компьютерной обработки данных. Достоверность первичной документации исследования подтверждена их экспертной оценкой.

Положения, выносимые на защиту

1. Течение раннего послеоперационного периода и развитие осложнений у больных механической желтухой неопухолевого происхождения после ликвидации блока пассажу желчи связано с темпом восстановления функционального состояния печени, а также состоянием гепатодепрессивных агентов – интенсивностью ПОЛ, активностью фосфолипазы А2, расстройствами микроциркуляции.

2. После восстановления пассажа желчи у больных механической желтухой неопухолевого происхождения включение в комплексное лечение лазерной терапии и ремаксолола приводит к улучшению течения раннего послеоперационного периода и уменьшению осложнений.

3. Клинико-лабораторная эффективность использованных схем терапии у больных механической желтухой сопряжена с их способностью корректировать интенсивность оксидативного стресса, фосфолипазную активность, улучшать микроциркуляцию: лазерная терапия оказывает существенное влияние на эти процессы осуществляет через 5-6 суток, а комбинация лазерной терапии и ремаксолола – уже через 2-3 суток.

4. Разработанный способ позволяет прогнозировать течения механической желтухи в раннем послеоперационном периоде, и, как один из прикладных компонентов, эффективность проводимой терапии (средняя чувствительность способа 92,4 %, специфичность – 83,3 %).

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного труда внедрены в работу хирургических отделений ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница имени С.В. Каткова» (г. Саранск). Диссертационные положения включены в программу и используются при обучении студентов на кафедре факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева».

Апробация работы

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Огаревских чтениях – научно-практической конференции Мордовского университета (Саранск, 2017–2019), Пленуме правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Ереван, 2019). Межрегиональной научно-практической конференции «Современные лечебно-диагностические технологии в хирургии и интенсивной терапии», посвященной памяти С.В. Каткова (Саранск, 2019), XXVI Конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Санкт-Петербург, 2019), VI съезде хирургов юга России с международным участием, посвященному 100-летию со дня рождения члена-корреспондента РАМН П.П. Коваленко (Ростов-на-Дону, 2019),

конференциях молодых ученых Медицинского института Мордовского университета (Саранск, 2018, 2019), проблемной комиссии по хирургии при ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» (Нижний Новгород, 2020).

Публикации

По диссертационной теме опубликовано 11 научных работ, 5 из них – в изданиях, рекомендованных ВАК МОН РФ, получены 2 патента на изобретения.

Диссертация выполнена соответственно плану научных работ по тематике МГУ Н.П. Огарева «Новые методы интенсивной терапии и реанимации в хирургии и эксперименте» (номер государственной регистрации 019900117470).

Структура работы. Работа изложена на 165 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 311 отечественных и иностранных источников. Работа содержит 33 таблицы, 16 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа основывается на клинико-лабораторных исследованиях (n=75): 58 больных механической желтухой неопухолевого происхождения, лечение которых проводилось в отделении неотложной хирургии РБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница имени С.В. Каткова» с 2014 по 2019 гг. (г. Саранск); здоровые лиц (n=17) обоих полов в возрасте $48,2 \pm 3,3$ года.

Больные разделены на три группы: первая группа (контрольная) (n=18): больные желтухой механического генеза неопухолевого происхождения, которым в раннем послеоперационном периоде проводилась стандартная терапия; вторая группа (сравнения) (n=22): больные механической желтухой неопухолевого происхождения, которым в раннем периоде после операции проводилась и лазеротерапия; третья группа (сравнения) (n=18): больные механической желтухой, которым в раннем послеоперационном периоде применена лазеротерапия и ремаксол.

Пациенты рандомизированы по полу и возрасту, характеру и выраженности патологии. Первая группа включала 12 (66,7 %) женщин и 6 (33,3 %) мужчин, возраст составил $53,2 \pm 3,4$ года, вторая группа состояла из 16 (72,7 %) женщин и 6 (27,3 %) мужчин, возраст составил $55,3 \pm 4,1$ года, третья группа включала 14 (77,7 %) женщин и 4 (22,3 %) мужчин, возраст составил $54,8 \pm 3,9$ лет. Анализ показал, что существенных различий пациентов в исследованных группах по указанным критериям не было ($\chi^2=0,012 \div 0,029$; $p=0,68 \div 0,91$).

Указанный ниже спектр клинико-лабораторных исследований пациентов проведен после получения их информированного согласия.

Критерии включения в исследование: информированное согласие на исследование; продолжительность болезни меньше 4 суток; возраст от 30 до 65 лет; причины механической желтухи неопухолевого характера; проведение хирургических вмешательств открытым оперативным доступом.

Критериями исключения из исследования являлись: длительность заболевания более 5 суток; возраст больных старше 65 лет или моложе 30 лет; причины механической желтухи опухолевого характера; наличие тяжелой сопутствующей патологии; применение пациентами гепатопротекторов; проведение хирургических вмешательств с использованием малотравматичных оперативных доступов.

Причинами механической желтухи являлись следующие. В первой группе: холедохолетиаз – у 13 (72,2 %) больных, стеноз терминального отдела холедоха – 3 (16,7 %) и хронический панкреатит – 2 (11,1 %). Во второй группе: холедохолетиаз – у 14 (63,6 %) больных, стеноз терминального отдела холедоха – 5 (22,7 %) и хронический панкреатит – 3 (13,6 %). В третьей группе: холедохолетиаз – у 11 (61,1 %) больных, стеноз терминального отдела холедоха – 4 (22,2 %) и хронический панкреатит – 3 (16,7 %).

Больным, как указано выше, выполнялись разного рода открытые оперативные вмешательства. В первой группе: холецистэктомия 13 (72,2 %), холедохолитотомия, формирование холедоходуоденоанастомоза – 10 (55,6 %) и холедохоеюноанастомоза – 3 (16,7 %), наружного дренирования желчевыводящих протоков – 5 (27,8 %). Во второй группе: холецистэктомия 16 (72,7 %), холедохолитотомия, формирование холедоходуоденоанастомоза – 14 (63,6 %) и холедохоеюноанастомоза – 2 (9,1 %),

наружного дренирования желчевыводящих протоков – 6 (27,3 %). В третьей группе: холецистэктомия 12 (54,5 %), холедохолитотомия, формирование холедоходуоденоанастомоза – 9 (50,0 %) и холедохоеюноанастомоза – 3 (16,7 %), наружного дренирования желчевыводящих протоков – 6 (33,3 %). Статистические расчеты показали, что существенных различий в объеме и характере хирургических вмешательств у пациентов исследованных групп не было ($\chi^2=0,058\div 0,112$; $p=0,09\div 0,28$).

Больным после поступления в клинику и установления диагноза в течение 10-22-х часов проводилась подготовка к операции, которая включала дезинтоксикационный, спазмолитический, обезболивающий и др. компоненты, а также антибиотикотерапию (-профилактику).

Лечение в раннем послеоперационном периоде наряду с указанными компонентами во второй группе включало лазеротерапию. Трансдермальные сеансы низкоинтенсивного лазерного излучения в проекции кубитальной вены в течение 15 минут, ежедневно в течение 6 суток выполнялись с помощью 2-канального аппарата Матрикс (ООО Научно-исследовательский центр "Матрикс") со следующими характеристиками: на выходе световода мощность излучения была 1,5–2 мВт. Применялась головка КЛЮЗ, длина волны лазерного излучения равнялась 635 нм. В третьей группе и ежедневные в течение 6 суток внутривенные капельные вливания Ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург) в объеме 400,0 мл (при этом общий объем инфузий уменьшали на 400,0 мл).

Больным механической желтухой до операции и в раннем послеоперационном периоде проводили комплексное лабораторно-инструментальное исследование, которое включало биохимические рутинные исследования (общий анализ крови и мочи, содержание общего билирубина, общего белка, сахара, креатинина, мочевины, активность трансаминаз в плазме крови и др.) при помощи анализаторов «CR-10» фирмы «Amelung» (Германия), «Automatic Analyzer 902» фирмы «Hitachi» (Япония), «SYSMEX KX-21N» и «Roch» (Германия-Франция), а также «EsysLyte AVL-9180» фирмы «AVL» (США).

Применен и ряд специальных методов лабораторно-инструментального исследования. Оценка синдрома эндогенной интоксикации производилась путем определения в крови уровня гидрофильных и гидрофобных токсических продуктов.

Первая группа токсинов устанавливалась по содержанию в плазме крови среднемолекулярных олигопептидов (МСМ) на спектрофотометре СФ-46) (Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994).

Вторая группа токсинов определялась на основе оценки содержания в плазме крови общего и эффективного альбумина на анализаторе АКЛ-01 «Зонд». На основе этих данных определяли РСА (резерв связывающей способности альбумина) = ЭКА/ОКА и ИТ (индекс токсичности) =ОКА/ЭКА- 1 (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994).

Интенсивность оксидативного стресса (перекисного окисления мембранных липидов) оценивали по уровню диеновые конъюгатов (ДК) (Ганстон, 1986), определяемых спектрофотометрически с помощью спектрофотометра СФ-46 (Россия) и уровню ТБК-реагирующих продуктов (син. малоновый диальдегид, МДА) (Егоров Д.Ю., Козлов А.В., 1987).

Активность фосфолипаз устанавливали по активности фосфолипазы А₂ В качестве субстрата для оценки каталитического действия фермента использовали фосфатидилхолины яичного желтка (Трофимов В.А., 1999).

Показатели микроциркуляции оценивали при помощи лазерной доплеровской флоуметрии аппаратом ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия).

Состояния системы гемостаз определяли при помощи тромбоэластографию (ТЭГ) на аппарате TEG® 5000 Thrombelastograph® (USA). Были анализированы следующие показатели : R (мин) – время реакции, определяющее период свертывания крови (характеризует 1–2 фазу свертывания); α -угол (deg) – увеличение прочности сгустка; CI (%) – коагуляционный индекс (Macafee B. et al., 2012; He W.H. et al., 2017).

Полученные результаты обработаны с помощью программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 2012 с использованием критерия Стьюдента (t), Хи-квадрат (χ^2). , корреляционную зависимость – критерия r. Для проверки выборок на нормальность распределения использовали критерий Лиллиефорса. Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные некоторые данные больных механической желтухой неопухолевого происхождения при поступлении в стационар показывают, что исследованные характеристики пациентов в группах существенно не отличались, что явилось основанием для проведения корректной оценки эффективности апробируемых схем терапии.

Характер и объем операций нами представлен выше. Еще раз укажем, что всем больным проведены полостные (традиционные) хирургические вмешательства, а оперативный доступ – верхне-срединная лапаротомия.

Хирургическое пособие включало ряд вмешательств в зависимости от заболевания и в большинстве это были холецистэктомии, холедохолитотомии, внутреннее или (реже) наружное дренирование желчевыводящих протоков, с дренированием брюшной полости.

Внутреннее дренирование производилось в тех наблюдениях, когда имелась нарушенная проходимость в дистальном отделе общего желчного протока, что диагностировано интраоперационно при инструментальной ревизии желчных протоков, а также по результатам холангиографии.

Наружное дренирование выполнялось после ликвидации блока пассажу желчи после успешного проведения холедохолитотомии и установления отсутствия нарушенной проходимости внепеченочных желчных протоков после их инструментальной ревизии, а также по данным интраоперационной холангиографии.

Изучение течения послеоперационного периода у больных механической желтухой неопухолевого происхождения показало, что наиболее благоприятным он был у больных третьей группы, которым проводилось комплексное лечение с включением лазерной терапии и ремаксола.

Коротко остановимся на самых заметных клинико-лабораторно-инструментальных эффектах такого рода терапии (таблица 1).

Судя по результатам анализа, квантово-метаболическая терапия в первую очередь обладает существенным протовоспалительным эффектом. Проявлением этого были сокращение продолжительности температурной реакции с $4,17 \pm 0,32$ до $3,12 \pm 0,24$ ($p < 0,05$) дней. Безусловно, важнейшим подтверждением этого было и уменьшение в

раннем послеоперационном периоде продукции экссудата с $581,3 \pm 38,4$ мл во второй (контрольной) группе до $384,8 \pm 33,8$ мл ($p < 0,05$) – в третьей группе.

При использовании комплексного лечения лазерной терапии и ремаксола происходило и уменьшение продолжительности продукции экссудата до $2,27 \pm 0,24$ суток, тогда как при стандартной терапии она сохранялась до $3,87 \pm 0,63$ суток ($p < 0,05$).

Таблица 1. – Некоторые показатели течения раннего послеоперационного периода больных механической желтухой неопухолевого происхождения

Показатель	Группа		
	Первая (n=18)	Вторая (n=22)	Третья (n=18)
<i>Клинические характеристики</i>			
Температурная реакция (сутки)	$4,17 \pm 0,32$	$3,95 \pm 0,37$ $p > 0,05$	$3,12 \pm 0,24$ $p_2 < 0,05$
Количество экссудата, отделяемого по дренажам (общее количество (мл)/продолжительность (сутки), без учета показателей при несостоятельности швов)	$581,3 \pm 38,4 / 3,87 \pm 0,63$	$517,3 \pm 41,2 / 3,07 \pm 0,57$ $p > 0,05 / p > 0,05$	$384,8 \pm 33,8 / 2,27 \pm 0,24$ $p_2 < 0,05 / p_2 < 0,05$
Восстановление функции кишечника (сутки)	$2,27 \pm 0,34$	$2,02 \pm 0,37$ $p > 0,05$	$1,41 \pm 0,24$ $p_2 < 0,05$
Пребывание больных в стационаре после операции (койко-день)	$17,19 \pm 0,53$	$15,16 \pm 0,46$ $p < 0,05$	$13,47 \pm 0,42$ $p_2 < 0,05$
<i>Послеоперационные осложнения</i>			
Несостоятельность швов анастомоза	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)	-
Раневые осложнения (серомы, гематомы, инфильтраты)	5 (27,8 %)	3 (13,6 %)	2 (11,1 %)
Послеоперационный панкреатит	3 (16,7 %)	1 (4,5 %)	-
Пневмония	3 (16,7 %)	2 (9,1 %)	1 (5,6 %)
Всего	12 (66,7 %)	7 (31,8 %) $\chi^2_1 = 1,578,$ $p = 0,210$	3 (16,7 %) $\chi^2_2 = 3,934,$ $p = 0,048$

Примечание: p и χ^2_1 - достоверность между результатами второй и первой группой и p_2 и χ^2_2 - достоверность между результатами третьей и первой группой.

Известно, что течение раннего послеоперационного периода во многом зависит от темпа восстановления функции кишечника (Федосеев А.В. и др., 2016; Власов А.П. и др., 2017). Его оценку производили аускультативно по появлению кишечных шумов. В первой группе восстановление функции кишечника происходило через $2,27 \pm 0,34$

суток, тогда как в третьей на фоне комплексной терапии она регистрировалась уже через $1,78 \pm 0,28$ ($p < 0,05$) суток.

Отметим, что в раннем послеоперационном периоде включение в стандартную схему лечения больных механической желтухой неопухолевого происхождения только лазерной терапии такого выраженного клинического эффекта не отмечено. Тем не менее, следует указать ее достаточную эффективность, что проявлялось в улучшении всех исследованных показателей. Но достоверных результатов не отмечено.

Важнейшим подтверждением эффективности предложенной схемы терапии явилось уменьшение количества послеоперационных осложнений, которые, безусловно, определяли многие параметры течения раннего послеоперационного периода.

При использовании в лечении лазерной терапии и ремаксоло отмечено понижение числа различных осложнений и в целом их количество сократилось с 12 в первой группе до 7 – во второй ($\chi^2 = 1,578$, $p = 0,210$) и до 3-х – в третьей группе ($\chi^2 = 3,934$, $p = 0,048$).

Итогом явилось сокращение сроков пребывания больных механической желтухой неопухолевого происхождения в стационаре. Оказалось, что в первой группе пациентов он составил $17,19 \pm 0,53$ койко-дня, тогда как во второй сокращался до $17,19 \pm 0,53$ ($p < 0,05$), а в третьей – до $13,47 \pm 0,42$ ($p < 0,05$) койко-дня.

Таким образом, применение в комплексной терапии послеоперационного периода больных механической желтухой неопухолевого происхождения лазерной терапии и ремаксоло приводило к существенному улучшению течения раннего послеоперационного периода. Это выражалось фактически по всем исследованным клинико-лабораторным показателям.

Отметим, что включение в стандартную схему лечения больных механической желтухой неопухолевого происхождения только лазерной терапии также проявлялось в заметном положительном эффекте. Однако он был менее выраженным.

Нам предстояло изучить, что лежит в основе такого рода эффектов предложенных схем терапии.

С этой целью в динамике раннего послеоперационного периода изучено функциональное состояние печени, микроциркуляция и ряд гомеостатических

показателей, в частности эндогенной интоксикации, микроциркуляции, оксидативного стресса и фосфолипазной активности.

Такой спектр исследований нами выбран неслучайно. По указанным компонентам представилась возможность не только оценить функциональный статус печени и последствия ее угнетения, проявляющихся в различных синдромокомплексах, но и установить активность процессов, которые являются триггерными в поражении этого органа.

Исследованиями установлено, что до операции и в раннем послеоперационном периоде у больных механической желтухой неопухолевого происхождения возникают выраженные расстройства гомеостаза. Безусловно, центральным органом поражения при этой патологии является печень, нарушения функционального статуса которой обуславливает возникновение каскада реакций, приводящих к значительным нарушениям гомеостатического баланса.

Полученные данные дают основание утверждать, что одни из важнейших триггерных механизмов гепатодепрессии сопряжены с нарушением липидного метаболизма. Печень, являясь основным органом, участвующим в липидном метаболизме быстро и остро реагирует на эти изменения, особенно на те процессы, которые регулируют их. Становится очевидной роль нарушений микроциркуляции и расстройств в системе гемостаза в этом процессе.

В следующей группе пациентов в раннем послеоперационном периоде исследованы эффекты влияния **лазерной терапии** на ряд исследованных показателей гомеостаза, микроциркуляции и функционального состояния печени у больных механической желтухой.

Оказалось, что такого рода комплексная терапия приводила к положительному эффекту в лечении больных механической желтухой неопухолевого происхождения. Отмечены влияния как на расстройства гомеостаза, так и на функциональное состояние печени, микроциркуляцию.

Однако следует отметить, что достоверный благотворный эффект терапии по многим исследованным показателям регистрировался только на 5-6 сутки после операции. Исключение составили эффекты влияния на микроциркуляцию. Оказалось, что уже через 2-3 суток отмечена достоверная динамика по ее улучшению.

Включение в состав комплексного лечения больных механической желтухой неопухолевого происхождения **лазерной терапии и ремаксолола**, по сравнению с таковой только при применении лазерной терапии, приводило к более значимому положительному эффекту. Отмечены более существенные влияния как на расстройства гомеостаза, так и на функциональное состояние печени, микроциркуляцию. Подчеркнем, что достоверный благотворный эффект терапии по многим исследованным показателям регистрировался уже через 2-3 суток после хирургического вмешательства (таблица 2).

Таблица 2. – Показатели синдрома эндогенной интоксикации у больных механической желтухой на фоне лечения с лазерной терапией и ремаксололом (M±m)

Этапы исследования (в сутках)	Группа	Показатели					
		СМОП, (λ=254 нм), усл. ед	СМОП, (λ=280 нм), усл. Ед	Общая КА, г/л	Эффективная КА, г/л	Резерв СА, у.е	Индекс ТПА, у.е.
Норма		0,32±0,02	0,27±0,01	46,9±1,4	41,1±1,3	0,89±0,03	0,11±0,02
До операции	I	0,47±0,04	0,38±0,03	42,1±1,4	30,9±1,5	0,71±0,04	0,43±0,04
	II	0,48±0,05	0,37±0,03	42,0±1,3	31,1±1,4	0,72±0,03	0,44±0,05
	III	0,46±0,06	0,40±0,04	41,7±1,5	29,8±1,6	0,70±0,04	0,46±0,06
	p	p1>0,05 p2>0,05	p1>0,05 p2>0,05	p1>0,05 p2>0,05	p1>0,05 p2>0,05	p1>0,05 p2>0,05	p1>0,05 p2>0,05
1	I	0,62±0,05	0,52±0,04	40,1±1,2	26,3±1,6	0,64±0,04	0,53±0,03
	II	0,60±0,04	0,54±0,06	39,7±1,4	25,2±1,3	0,66±0,03	0,55±0,04
	III	0,58±0,05	0,49±0,04	41,0±1,3	27,4±1,3	0,68±0,04	0,51±0,04
	p	p1>0,05 p2>0,05	p1>0,05 p2>0,05	p1>0,05 p2>0,05	p1>0,05 p2>0,05	p1>0,05 p2>0,05	p1>0,05 p2>0,05
2-3	I	0,57±0,06	0,50±0,03	39,4±1,4	24,1±1,7	0,61±0,03	0,62±0,05
	II	0,52±0,03	0,42±0,03	41,1±1,3	27,3±1,4	0,66±0,04	0,52±0,04
	III	0,44±0,03	0,34±0,02	42,4±1,2	31,8±1,2	0,73±0,03	0,38±0,03
	p	p1<0,05 p2<0,05	p1<0,05 p2<0,05	p1>0,05 p2>0,05	p1<0,05 p2<0,05	p1<0,05 p2>0,05	p1<0,05 p2<0,05
5-6	I	0,52±0,04	0,43±0,03	41,0±1,5	29,4±1,5	0,67±0,03	0,45±0,04
	II	0,44±0,03	0,36±0,02	42,1±1,3	34,0±1,2	0,78±0,02	0,31±0,04
	III	0,37±0,02	0,31±0,02	43,2±1,2	38,1±1,3	0,84±0,02	0,16±0,03
	p	p1<0,05 p2<0,05	p1<0,05 p2<0,05	p1>0,05 p2>0,05	p1<0,05 p2<0,05	p1<0,05 p2<0,05	p1<0,05 p2<0,05

Примечание здесь и далее: жирный шрифт – достоверность изменений показателей по отношению к норме при p<0,05; p1 – достоверность разницы по отношению к первой (I) группе при p<0,05; p2 – достоверность разницы по отношению ко второй (II) группе при p<0,05

Несомненно, важнейшим положительным эффектом такого рода терапии явилась способность корректировать явления оксидативного стресса и фосфолипазную активность (таблица 3).

Таблица 3. – Интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A₂ в крови у больных механической желтухой на фоне лазерной терапии и ремаксола (M±m)

Этапы исследования (в сутках)	Группа	Показатели			
		Диеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	ТБК-активные продукты, нМоль/г белка	Фосфолипаза A ₂ , мкмоль/с/г белка (x 10 ⁻²)	Супероксидди смутаза, усл.ед.
Норма		0,21±0,017	2,29±0,19	7,42±0,72	6,11±0,32
До операции и	I	0,40±0,023	3,88±0,27	12,13±1,05	4,27±0,36
	II	0,39±0,028	4,05±0,32	13,45±1,32	4,34±0,40
	III	0,42±0,032	4,11±0,35	12,93±1,27	4,26±0,42
	p	p1>0,05 p2>0,05	p1>0,05 p2>0,05	p1>0,05 p2>0,05	p1>0,05 p2>0,05
1	I	0,52±0,037	4,89±0,41	18,39±1,26	3,08±0,29
	II	0,53±0,042	4,82±0,39	17,84±1,37	3,11±0,36
	III	0,48±0,045	4,77±0,35	17,34±1,42	3,14±0,32
	p	p1>0,05 p2>0,05	p1<0,05 p2>0,05	p1>0,05 p2>0,05	p1>0,05 p2>0,05
2-3	I	0,45±0,033	4,68±0,29	17,55±1,37	4,11±0,32
	II	0,43±0,024	4,22±0,22	16,88±1,06	4,28±0,35
	III	0,36±0,021	4,04±0,25	14,13±1,12	4,39±0,28
	p	p1<0,05 p2<0,05	p1<0,05 p2>0,05	p1<0,05 p2<0,05	p1>0,05 p2>0,05
5-6	I	0,38±0,028	4,17±0,30	14,39±1,27	4,17±0,41
	II	0,31±0,023	3,53±0,25	11,34±1,08	4,36±0,32
	III	0,25±0,016	2,80±0,26	8,82±0,87	5,23±0,37
	p	p1<0,05 p2<0,05	p1<0,05 p2<0,05	p1<0,05 p2<0,05	p1<0,05 p2<0,05

Таким образом, становится во многом объяснимым положительный клинический эффект схемы лечения с включением лазерной терапии и ремаксола. При таком способе терапии эффективно охватывается весь спектр исследованных показателей гомеостаза, что и позволяет своевременно восстановить (препятствовать прогрессированию поражения) функциональный статус печени.

До настоящего времени одним из актуальных вопросов urgentной абдоминальной хирургии является поиск способов прогнозирования течения

различных болезней. Наличие объективной информации по этому вопросу позволяет своевременно предвидеть развитие каких-либо отклонений от типичного течения болезни, что, несомненно, может явиться основанием для пересмотра схем терапии, а с ним и профилактировать развитие серьезных осложнений. Этому вопросу уделялось и уделяется большое внимание.

В целом следует отметить, что общим недостатком имеющихся способов является то, что они не прогнозируют, а оценивают тяжесть механической желтухи. Основанием тому является отсутствие анализа исследуемых показателей в динамике. Только динамическая картина происходящих изменений в организме больного может лежать в основе достоверного прогноза течения заболевания.

Другим, не менее важным недостатком имеющихся способов, является отсутствие анализа интенсивности тех процессов, которые при механической желтухе лежат в основе поражения печени и организма в целом.

Поэтому важнейшей задачей хирургии является разработка оптимального способа прогнозирования течения механической желтухи неопухолевого происхождения, который включает данные о биохимических показателях, по которым можно судить о выраженности поражения печени, а также сведения по основным патогенетическим факторам, лежащим в основе поражения печени.

Поставленную задачу решили таким образом, что проводим анализ ряда показателей крови в динамике, который включает оценку общей и эффективной концентрации альбумина, содержание билирубина, интенсивности перекисного окисления мембранных липидов.

По общей и эффективной концентрации альбумина оценивается альбуминсинтезирующая и альбуминметаболизирующая функция печени, которая существенно страдает при механической желтухе. По данным параметрам определяется и детоксикационная способность печени в целом, поскольку молекула альбумина является одним из переносчиков токсических продуктов.

По содержанию билирубина в сыворотке крови оценивается пигментсинтезирующая и пигментрегулирующая функция печени.

По содержанию МДА в крови определяется интенсивность перекисного окисления мембранных липидов, то есть мембранодестабилизирующего процесса, от

которого зависит степень повреждения клеток печени, и в целом функциональный статус печени.

Таким образом, состав анализируемых показателей, с одной стороны, достаточно широк для оценки функционального состояния печени и ведущих механизмов ее поражения, с другой – достаточно ограничен в количественном отношении, что во многом упрощает расчет.

С другой стороны, указанные параметры определяются в динамике, что позволяет проводить их сравнительную оценку, что не только упрощает диагностику, но и повышает ее диагностическую ценность.

В клинике воплощение предложенного предложения осуществлялось так. Больному после поступления в стационар и в дальнейшие сроки его лечения проводили забор крови с последующим определением в ней исследованных показателей.

Как показали клинико-лабораторные исследования при значении индекса прогнозирования в динамике до 12,0 свидетельствует об низкой вероятности прогрессирования механической желтухи и в целом определяет эффективность проводимого лечения.

В наблюдениях же, в которых значение индекса прогнозирования в динамике варьирует от 12,1 до 15,0 отмечается средняя степень вероятности прогрессирования механической желтухи. У этой категории больных требуется проведение корректировки терапии.

При значении индекса прогнозирования 15,1 и выше имеется высокая степень вероятности прогрессирования механической желтухи и обуславливает кардинальный пересмотр схем лечения вплоть до назначения эфферентных методов детоксикации или повторных хирургических вмешательств.

Оказалось, что частота наибольшего значения индекса была у больных механической желтухой неопухолевого происхождения, которым в раннем послеоперационном периоде проводилась стандартная терапия, а наименьшая – терапия которых включала лазерное облучение и ремаксол (таблица 4).

Таблица 4. – Значение индекса прогнозирования у больных механической желтухи неопухолевого происхождения различных групп

Индекс прогнозирования течения механической желтухи	Группа		
	Первая (n=18)	Вторая (n=22)	Третья (n=18)
12,0 и ниже	2 (11,1 %)	4 (18,2 %)	9 (50,0 %)
12,1 – 15,0	6 (33,3 %)	8 (36,4 %)	7 (38,9 %)
15,1 и выше	10 (55,6 %)	8 (36,4 %)	2 (11,1 %)

Таким образом, разработанный способ позволяет прогнозировать течения механической желтухи в раннем послеоперационном периоде, и, как один из прикладных компонентов, эффективность проводимой терапии (средняя чувствительность способа 92,4 %, специфичность – 83,3 %).

ВЫВОДЫ

1. Течение раннего послеоперационного периода и развитие осложнений у больных механической желтухой неопухолевого происхождения после ликвидации блока пассажу желчи сопряжено с темпом восстановления функционального состояния печени и активностью гепатодепрессивных агентов – интенсивностью ПОЛ, активностью фосфолипазы А2, расстройствами микроциркуляции ($r=0,653-0,908$, $p<0,05$).

2. При механической желтухе неопухолевого происхождения включение в комплексное лечение лазерной терапии или комбинации лазерной терапии и ремаксола приводит к улучшению течения раннего послеоперационного периода, в частности количество осложнений уменьшается с 66,7 % до 31,8 % ($\chi^2=1,578$, $p=0,210$) во второй группе и до 16,7 % ($\chi^2=3,934$, $p=0,048$) в третьей группе, пребывание больных в стационаре сокращается на 2,03 и 3,72 ($p<0,05$) койко-дня соответственно. Это во многом определено существенной положительной динамикой лабораторно-инструментальных показателей: при использовании лазерной терапии через 5-6 суток

после ликвидации желчного блока, при комбинации лазерной терапии и ремаксола – через 2-3 суток.

3. Результативность разработанных схем терапии у больных механической желтухой сопряжена в первую очередь с их способностью корректировать интенсивность оксидативного стресса и фосфолипазную активность: лазерная терапия существенное влияние на эти процессы осуществляет через 5-6 суток, а комбинация лазерной терапии и ремаксола – уже через 2-3 суток.

4. Разработанный способ, основанный на оценке проявлений гепатодепрессии и механизмов поражения печени, позволяет прогнозировать течение механической желтухи в раннем послеоперационном периоде, что является основанием для своевременной корректировке проводимой терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью оптимизации течения раннего послеоперационного периода больных механической желтухой неопухолевого происхождения в терапию следует включать трансдермальные сеансы низкоинтенсивной лазерной терапии в проекции кубитальной вены в течение 15 минут, ежедневно в течение 6 суток с мощностью излучения на выходе световода 1,5-2 мВт с использованием головки КЛЮЗ при длине волны – 635 нм и инфузии ремаксола (ежедневные внутривенные вливания 400,0 мл).

С целью прогнозирования течения механической желтухи рекомендуется использование разработанного индекса прогнозирования:

$$\text{ИП ТМЖ} = \left(\frac{\text{ОКА}_1}{\text{ОКА}_2} + \frac{\text{ЭКА}_1}{\text{ЭКА}_2} + \frac{\text{Б}_2}{\text{Б}_1} \right) \cdot \left(\frac{\text{МДА}_2}{\text{МДА}_1} \cdot 5 \right),$$

где ОКА₁ – общая концентрация альбумина в предыдущий момент, ОКА₂ – общая концентрация альбумина в текущий момент, ЭКА₁ – эффективная концентрация альбумина в предыдущий момент, ЭКА₂ – эффективная концентрация альбумина в текущий момент, Б₂ – содержание общего билирубина в текущий момент, Б₁ – содержание общего билирубина в предыдущий момент, МДА₂ – содержание малонового диальдегида в текущий момент, МДА₁ – содержание малонового диальдегида в предыдущий момент. Значение ИП менее 12 свидетельствует о низкой степени вероятности прогрессирования механической желтухи, значение ИП ТМЖ от

12,1 до 15 констатирует среднюю степень вероятности прогрессирования механической желтухи, значение ИП ТМЖ от 15,1 и более констатирует высокую степень вероятности прогрессирования механической желтухи.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гепатодепрессия в прогрессировании расстройств гомеостаза при механической желтухе / Н.С. Шейранов, О.В. Маркин, Т.И. Власова [и др.]. – Текст: непосредственный // VI съезд хирургов ЮГА России с международным участием, посвященный 100-летию со дня рождения члена-корреспондента РАМН П.П. Коваленко: тезисы. Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т.10, №. 3. – (Приложение). – С. 238–239. – (Соавт.: **К.М. Синявина**, Н. Кумар, Н.Е. Морозова).

2. Комбинированная терапия в купировании гепатодепрессии в раннем послеоперационном периоде при механической желтухе / Н.С. Шейранов, **К.М. Синявина**, А.П. Власов [и др.]. – Текст: непосредственный // **Современные проблемы науки и образования**. – 2019. – № 3. – (Соавт.: О.В. Маркин, В.И. Давыдкин, Ш.А.–С. Аль-Кубайси, О.И. Шепелева, В.В. Аброськин).

3. Новый подход в оценке эффективности лечения механической желтухи / А.П. Власов, Н.С. Шейранов, Т.А. Муратова [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы Пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Ереван, 2019. – С. 49–51. – (Соавт.: **К.М. Синявина**, А.Н. Кузьмин, Т.И. Толкачева).

4. Патогенетические основы гепатопротекции в купировании эндотоксикоза / А.П. Власов, О.В. Маркин, Н.С.Шейранов [и др.]. – Текст: непосредственный // **Экспериментальная и клиническая фармакология**. – 2019. – № 6. – С. 56–61. – (Соавт.: Т.И. Власова, В.А. Болотских, Н.А. Мышкина, **К.М. Синявина**, П.О. Болушев).

5. Повышение детоксикационной способности организма при хирургическом эндотоксикозе / А.П. Власов, В.А. Болотских, Т.И. Власова [и др.]. – Текст: непосредственный // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. – 2019. – № 6. – С. 73–79. – (Соавт.: Н.С. Шейранов, В.В. Васильев, **К.М. Синявина**, П.О. Болушев).

6. Показатели эндогенной интоксикации в оценке эффективности лечения гепатопанкреатобилиарных заболеваний / А.П. Власов, Т.А. Муратова, В.В. Щапов [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы XXVI Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Санкт–Петербург, 2019. – С. 90–91. – (Соавт.: Н.С. Шейранов, **К.М. Синявина**, Е.В. Степанов).

7. Расстройства гомеостаза при механической желтухе различной тяжести / А.П. Власов, Н.С. Шейранов, Ш.А.–С. Аль–Кубайси [и др.]. – Текст: непосредственный // Межрегиональная научно–практическая конференция «Современные лечебно–диагностические технологии в хирургии и интенсивной терапии», посвященная памяти С.В. Каткова: сборник материалов. – Саранск: Изд–во Мордов. ун–та, 2019. – С. 48–51. – (Соавт.: **К.М. Синявина**, О.И. Шепелева, В.В. Аброськин).

8. Патогенетическое обоснование нового подхода в терапии заболеваний верхних отделов пищеварительной системы/ Т.И. Власова, Е.В. Кондюрова, В.И. Давыдкин // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2019. – № 4 (164). – С. 27–32. (Соавт.: А.П. Власов, Н.С. Шейранов, В.В. Васильев, Е.А. Митина, **К.М. Синявина**).

9. Расстройства гомеостаза при хирургическом эндотоксикозе / А.П. Власов, В.В. Щапов, **К.М. Синявина** [и др.]. – Текст: непосредственный // Межрегиональная научно–практическая конференция «Современные лечебно–диагностические технологии в хирургии и интенсивной терапии», посвященная памяти С.В. Каткова: сборник материалов. – Саранск: Изд–во Мордов. ун–та, 2019. – С. 52–55. – (Соавт.: О.В. Ревва, А.Е. Маркина, С.Т. Аль–Анбари, Е.В. Степанов).

10. Тромбоэластография – экспресс–метод в оценке состояния системы гемостаза у больных механической желтухой / Т.И. Власова, О.В. Маркин, Ш.А.–С. Аль–Кубайси [и др.]. – Текст: непосредственный / Материалы Пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Ереван, 2019. – С. 51–52. – (Соавт.: Н.С. Шейранов, **К.М. Синявина**, С.Т. Раджабов).

11. Способ оценки тяжести механической желтухи неопухолевого генеза / А.П. Власов, Н.С. Шейранов, О.В. Маркин [и др.]. – Текст: непосредственный // **Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь**. – 2021. – № 10(1). – С. 174–180. – (Соавт.: Т.И. Власова, Т.А. Муратова, **К.М. Синявина**).

Патенты

Пат. 2703289 Российская Федерация, МПК, G01N33/50. Способ прогнозирования течения механической желтухи неопухолевого генеза / А.П. Власов, О.В. Маркин, Н.С. Шейранов, К.М. Синявина [и др.]; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». – 2019124931; заявл. 06.08.2019, опубл. 16.10.2019, Бюл. № 29.

Пат. 2707283 Российская Федерация, МПК, G01N33/48. Способ определения степени тяжести механической желтухи неопухолевого генеза / А.П. Власов, О.В. Маркин, Н.С. Шейранов, К.М. Синявина [и др.]; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». – 2019124787; заявл. 05.08.2019, опубл. 26.11.2019, Бюл. № 33.