

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ В КУПИРОВАНИИ ГЕПАТОДЕПРЕССИИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

Шейранов Н.С., Синявина К.М., Власов А.П., Маркин О.В., Давыдкин В.И.,
Аль-Кубайси Ш.С., Шепелева О.И., Аброськин В.В.

*ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,
Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru*

Печеночная недостаточность, возникающая в раннем послеоперационном периоде при механической желтухе, является наиболее актуальным вопросом среди патологии неотложной хирургии. Цель работы – при механической желтухе неопухолевого происхождения оценить в раннем послеоперационном периоде эффективность комбинированной терапии в коррекции печеночной недостаточности. В исследование включены 34 оперированных больных механической желтухой неопухолевого происхождения. Выделены 2 группы: I группа (сравнения, n=16), в которую входили пациенты, получавшие стандартную терапию; II группа (исследуемая, n=18) – больным дополнительно в основное лечение были включены лазерная терапия и инфузии ремаксолола. Для сравнения с нормой обследованы нормальные индивидуумы (n=15). Пациентам I и II групп проводилась традиционная терапия, включавшая антибактериальный, дезинтоксикационный, спазмолитический, инфузионный и иные компоненты. Во II группе дополнительно назначали ремаксол (в объеме 400,0 мл) и квантовую терапию (накожное облучение). Оценка расстройств гомеостаза проведена в течение первых 6 суток после хирургических вмешательств. Клинико-лабораторными исследованиями установлено, что механическая желтуха в раннем послеоперационном периоде сопровождается развитием эндогенной интоксикации, существенной активацией перекисного окисления липидов и фосфолипаз, микроциркуляторными нарушениями и явлениями печеночной недостаточности. Клинико-лабораторными исследованиями в I группе доказано, что на фоне стандартной терапии функциональное состояние печени и нарушения гомеостаза в раннем послеоперационном периоде корректируются медленно. Комбинированная же терапия, влияющая на основные триггерные механизмы сохранения гепатодепрессии в раннем послеоперационном периоде после восстановления пассажа желчи, позволила сравнительно быстро восстановить функции печени, уменьшить явления эндотоксемии, что положительно отразилось на результатах лечения этой категории больных.

Ключевые слова: механическая желтуха, печеночная недостаточность, липиды, микроциркуляция, лазерная терапия, ремаксол

COMBINED THERAPY IN RECOVERY OF HEPATODEPRESSION IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD WITH MECHANICAL JAUNDICE

Sheyranov N.S., Sinyavina K.M., Vlasov A.P., Markin O.V., Davydkin V.I.,
Al-Kubaisi S.S., Shepeleva O.I., Abroskin V.V.

National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

Hepatic insufficiency that occurs in the early postoperative period with obstructive jaundice is the most urgent issue among the pathology of emergency surgery. The aim of the work – to evaluate the effectiveness of combination therapy in the correction of liver failure in obstructive jaundice of non-tumor origin in the early postoperative period. The study included 34 operated patients with obstructive jaundice of non-tumor origin. 2 groups were distinguished: group I (comparative, n=16) - which included patients who received standard therapy; group II (studied, n=18) - patients included additionally in the main treatment laser therapy and Remaxol infusion. For comparison with the norm, normal individuals were examined (n=15). Patients of groups I and II underwent traditional therapy, including antibacterial, detoxification, antispasmodic, infusion, and other components. In the second group, Remaxol (in a volume of 400.0 ml) and quantum therapy (skin irradiation) were additionally prescribed. The assessment of homeostasis disorders was carried out during the first 6 days after surgery. Clinical and laboratory tests have shown that obstructive jaundice in the early postoperative period is accompanied by the development of endogenous intoxication, a significant activation of lipid peroxidation and phospholipase system, microcirculatory disturbance, and liver failure. Clinical and laboratory studies in the first group showed that against the background of standard therapy, the functional state of the liver and disturbances in homeostasis in the early postoperative period are slowly adjusted. Combination therapy, which contributed to influence one of the main trigger mechanisms for preserving hepatodepression in the early postoperative period after restoring the passage of bile, allowed the liver to recover

relatively quickly and reduce the effects of endotoxemia. The indicated cannot but affect the results of treatment of this severe category of patients.

Keywords: obstructive jaundice, liver failure, lipids, microcirculation, laser therapy, Remaxol

В последние годы отмечается неуклонный рост числа больных желчнокаменной болезнью [1]. Одним из тяжелых осложнений этого недуга является механическая желтуха, лечение которой остается непростой задачей [2]. До сих пор нередко случаи неблагоприятных исходов лечения этой категории больных [3].

Регулярно проводимые конференции и симпозиумы, посвященные лечению механической желтухи, констатируют значительный прогресс в диагностике, тактике и применении современных методов оперативных вмешательств при этом синдроме [4].

Вместе с тем основной причиной, ухудшающей прогноз хирургического лечения больных обструктивной желтухой, является прогрессирующий эндотоксикоз с развитием тяжелой печеночно-клеточной недостаточности [5].

Миниинвазивные вмешательства на внепеченочных желчных путях отличаются эффективностью в предупреждении прогрессирования гепатодепрессии [6]. Их своевременное применение позволило решить многие задачи в лечении больных механической желтухой [7]. Однако следует признать, что до настоящего времени существенное число пациентов поступают в клинику с запущенной формой механической желтухи, и применение современных хирургических вмешательств в данных случаях не всегда успешно [8]. Это определяет необходимость в совершенствовании консервативной терапии, направленной на восстановление или препятствующей прогрессированию развития печеночной недостаточности при желтухе механического происхождения [9].

Цель исследования: при механической желтухе неопухолевого происхождения оценить в раннем послеоперационном периоде эффективность комбинированной терапии в коррекции печеночной недостаточности.

Материал и методы исследования

Клинико-лабораторные исследования проведены у 34 оперированных больных механической желтухой неопухолевого происхождения. Пациенты рандомизированы по полу и возрасту, характеру и выраженности патологии. Выделены: I группа (сравнения, n=16), в которую включены больные, получавшие стандартную терапию; II группа (исследуемая, n=18) – пациенты, которым дополнительно в основное лечение включены лазерная терапия и инфузии ремаксола.

Анализируемые показатели, принятые за физиологическую норму, исследованы у здоровых лиц (n=15) обоих полов в возрасте 22–65 лет.

Клинико-лабораторные исследования проведены после получения информированного

согласия пациентов.

Причинами механической желтухи являлись: холедохолитиаз – у 21 пациента (61,8%), стеноз терминального отдела холедоха – у 7 больных (20,6%) и хронический панкреатит – у 6 больных (17,6%). Больным выполнялись открытые оперативные вмешательства в объеме холецистэктомии – 23 пациентам (67,6%), внутреннего дренирования желчевыводящей системы: формирование холедоходуоденоанастомоза – 18 пациентам (52,9%) и холедохоеюноанастомоза – 5 больным (14,7%), наружного дренирования – 11 (32,4%).

Всем пациентам в раннем послеоперационном периоде проведено комплексное лечение, в которое включали инфузионный, спазмолитический, обезболивающий и иные компоненты. Больные исследуемой группы получили дополнительно лазеротерапию (накожное облучение в проекции кубитальной вены по 15 минут аппаратом «Матрикс») и ремаксол (ежедневно в виде внутривенных инфузий в объеме 400,0 мл) в течение 6 суток. При этом общий объем инфузионной терапии уменьшали на 400,0 мл.

Критерии включения: продолжительность заболевания меньше 4 суток; возраст от 30 до 65 лет. Критериями исключения являлись: длительность заболевания более 5 суток; возраст старше 65 лет или моложе 30 лет; наличие тяжелой сопутствующей патологии; применение пациентами других гепатопротекторов.

В работе использованы тесты, позволяющие оценить некоторые функциональные характеристики печени: содержание билирубина, активность трансаминаз, концентрации мочевины и креатинина, а также ряд показателей гомеостаза: интенсивность перекисного окисления липидов и фосфолипазную активность оценивали по содержанию молекулярных продуктов – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида и активность фосфолипазы A₂, выраженность эндогенной интоксикации – по содержанию молекул средней массы, индексу токсичности плазмы по альбумину и коэффициенту интоксикации.

Оценку расстройств гомеостаза производили в течение первых 6 суток после хирургических вмешательств.

Статистическая обработка полученных результатов произведена при помощи программы Statistica 12.0., оценка проведена с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследованиями установлено, что у больных механической желтухой неопухолевого происхождения группы сравнения возникали выраженные нарушения со стороны функционального состояния печени и существенные расстройства гомеостаза на организменном уровне.

Клинико-лабораторные исследования показали увеличение в сыворотке крови уровня общего и прямого билирубина до 140 и 85 мкмоль/л соответственно. Отмечены увеличение

активности как аланиновой, так и аспарагиновой аминотрансфераз более чем в 2,5 раза ($p < 0,05$), уменьшение индекса де Ретиса до 0,91 ($p < 0,05$). В крови возрастала концентрация мочевины более чем в 3 раза ($p < 0,05$) и креатинина более чем в 2 раза ($p < 0,05$).

Отметим, что уже при поступлении больных в клинику отмечены заметные отклонения гомеостатических показателей. В первую очередь обращало внимание существенное повышение в крови уровня токсических продуктов как гидрофильной, так и гидрофобной природы.

Так, содержание молекул средней массы повышалось более чем на 80% ($p < 0,05$), индекс токсичности плазмы по альбумину и коэффициент интоксикации возрастали более чем в 3 раза ($p < 0,05$) (рис. 1). Несомненно, в патогенезе синдрома эндогенной интоксикации важную роль играет не только поражение печени, но и воспалительные явления вследствие основного заболевания.

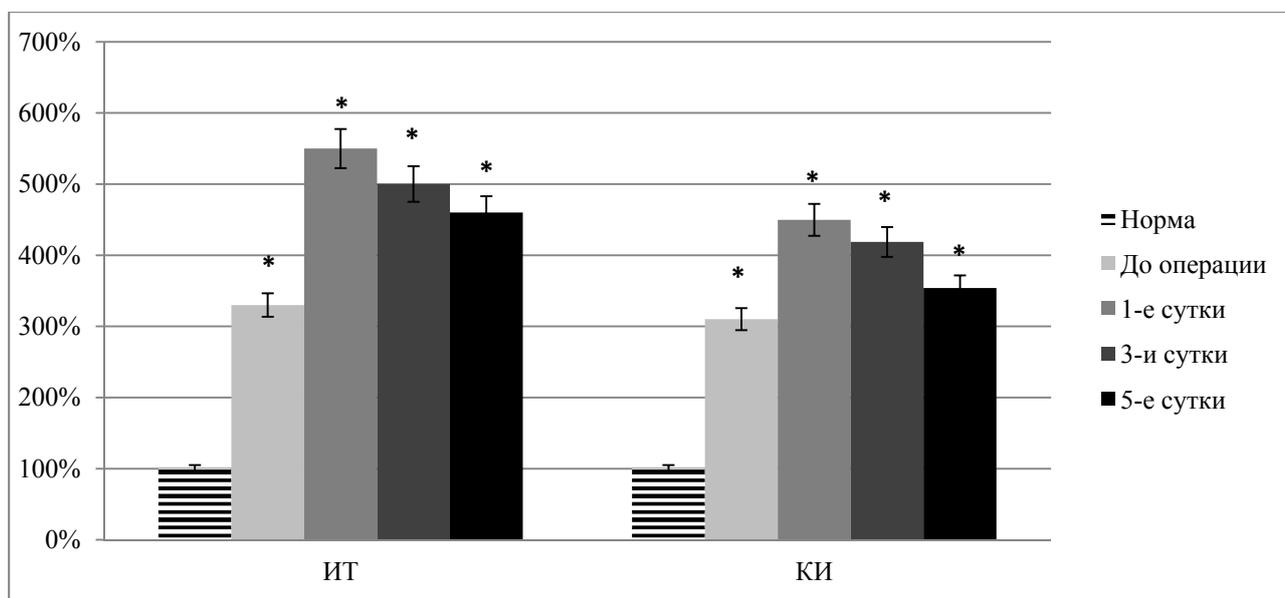


Рис. 1. Показатели индекса токсичности (ИТ) и коэффициента интоксикации (КИ) при механической желтухе в динамике

Важнейшим механизмом поражения печени наряду с известными причинами, связанными с желчным блоком, безусловно, является поражение гепатоцитов вследствие повышенной активности перекисного окисления мембранных липидов и активности фосфолипаз.

Оказалось, что содержание диеновых конъюгатов в плазме крови повышалось на 64,1% ($p < 0,05$), малонового диальдегида – на 57,2% ($p < 0,05$), активность фосфолипазы А2 возрастала более чем в 2,5 раза ($p < 0,05$).

По всей видимости, в гепатодепрессии определенную роль играет и нарушение

микроциркуляции, что нами зарегистрировано уже при поступлении пациентов в клинику. Так, показатель микроциркуляции снижался на 48,2% ($p < 0,05$), индекс эффективности микроциркуляции падал на 28,3% ($p < 0,05$) на фоне повышения индекса шунтирования на 56,1% ($p < 0,05$).

Нами установлено, что через сутки после ликвидации блока желчи явления гепатодепрессии, судя по динамике всех исследованных показателей, увеличивались. Подтверждалось это прежде всего изменением активности аланиновой аминотрансферазы и ростом в крови токсических продуктов.

Укажем, что на фоне восстановления желчединамики явления оксидативного стресса и активность фосфолипаз возрастали. Увеличивались и расстройства микроциркуляции. Этот факт указывает на важность этих патологических процессов в патогенезе поражения печени и после операции, с одной стороны, и определения вектора терапии по их предупреждению – с другой.

Установленный факт и определил выбор схемы гепатопротекторной терапии у больных механической желтухой неопухолевого генеза.

В исследуемой группе нами применена комплексная терапия, включающая лазерное транскутанное воздействие и инфузии ремаксол. Выбор был обусловлен тем, что низкоинтенсивное неионизирующее излучение, обладая важными положительными эффектами, имеет и высокую способность восстанавливать микроциркуляцию, а ремаксол способствует коррекции процессов липопероксидации и, как установлено нами ранее, уменьшению активности фосфолипаз.

Результаты клинико-лабораторного исследования показали, что выбор такого рода комплексной терапии был целесообразным. Оказалось, что у больных исследуемой группы отмечено меньшее поражение печени. В частности, в первые 3 суток выявлено достоверное снижение в сыворотке крови уровня общего и прямого билирубина на 17,4% и 19,2% ($p < 0,05$) соответственно. Отмечены снижение активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз на 24,1% и 16,2% ($p < 0,05$) соответственно, рост индекса де Ретиса. В крови снижалось содержание мочевины на 24,1% ($p < 0,05$) и креатинина на 16,1% ($p < 0,05$).

Заметный эффект отмечен при коррекции синдрома эндогенной интоксикации. Так, содержание молекул средней массы на фоне комплексной терапии у больных механической желтухой снижалось на 22,9% ($p < 0,05$), индекс токсичности плазмы по альбумину и коэффициент интоксикации уменьшались соответственно на 26,1% и 32,7% ($p < 0,05$) (рис. 2).

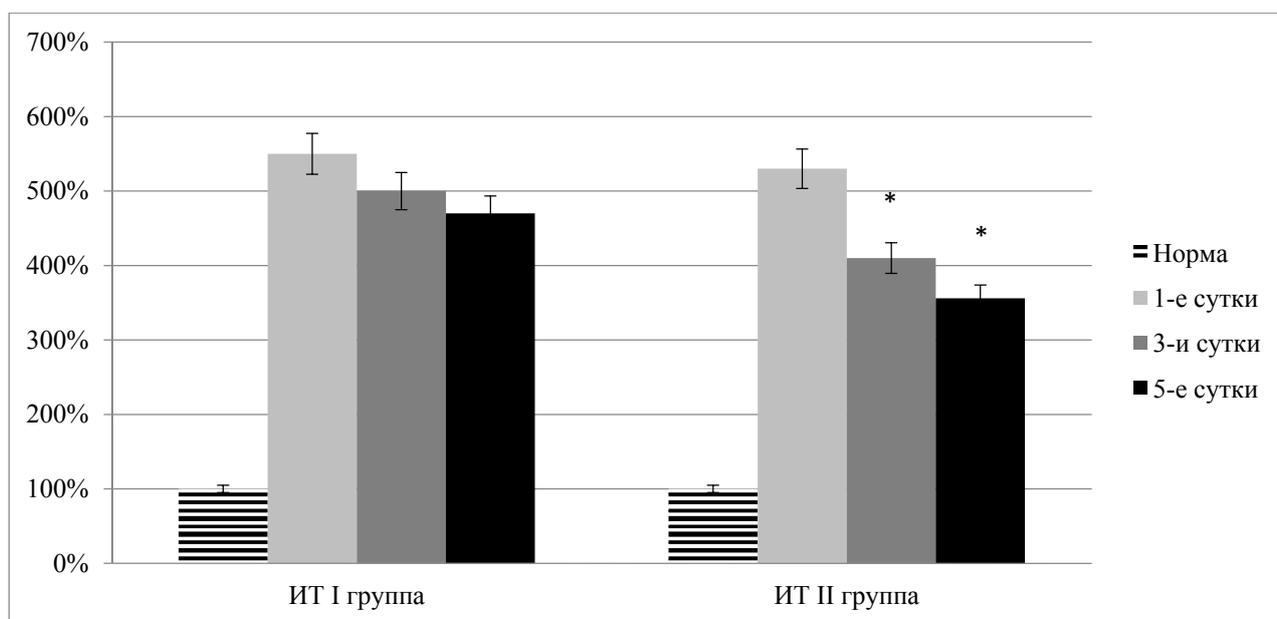


Рис. 2. Динамика индекса токсичности плазмы при механической желтухе на фоне комплексной терапии

Действенный эффект обнаружен по отношению перекисного окисления мембранных липидов и активности фосфолипаз. Оказалось, что содержание диеновых конъюгатов в плазме крови снижалось на 27,4% ($p < 0,05$), малонового диальдегида – на 24,2% ($p < 0,05$) (рис. 3). Зарегистрировано снижение активности и фосфолипазы A2 на 32,4% ($p < 0,05$).

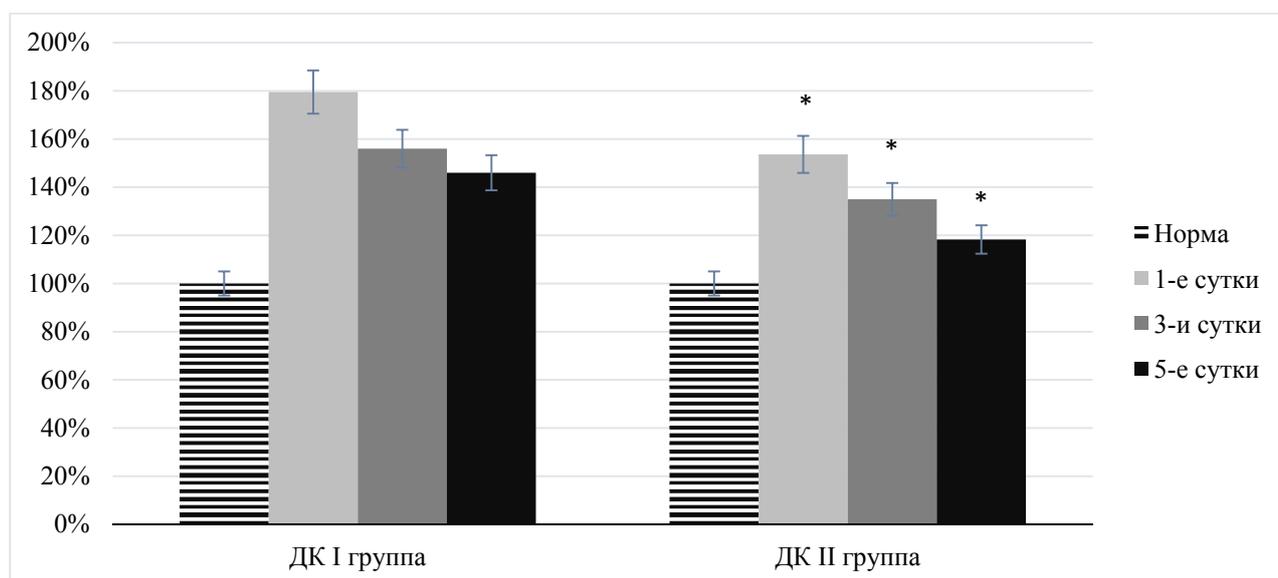


Рис. 3. Динамика содержания диеновых конъюгатов при механической желтухе на фоне комплексной терапии

На фоне проводимого комплексного лечения выявлены и меньшие нарушения микроциркуляции. Так, показатель микроциркуляции повышался на 19,8% ($p < 0,05$), индекс

эффективности микроциркуляции – на 16,1% ($p < 0,05$), индекс шунтирования снижался на 19,5% ($p < 0,05$).

Эффективность терапии отмечена и клинически. У больных механической желтухой неопухолевого происхождения зарегистрировано сравнительно благоприятное течение раннего послеоперационного периода, что проявилось прежде всего в уменьшении времени пребывания на 3,2 койко-дня ($p < 0,05$). Немалую роль в этом сыграло уменьшение количества послеоперационных осложнений.

Выводы

Клинико-лабораторными исследованиями показана высокая патогенетическая эффективность комбинированной терапии. Ее способность влиять на основные триггерные механизмы сохранения гепатодепрессии в раннем послеоперационном периоде после восстановления пассажа желчи позволила сравнительно быстро уменьшить дисфункциональные явления со стороны печени, что положительно отразилось на результатах лечения этой категории больных.

Список литературы

1. Винник Ю.С., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Воронова Е.А., Козлов В.В., Кириченко А.К. Прединдикторы печеночной недостаточности при механической желтухе // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018. № 3. С. 37-41.
2. Власов А.П., Катков С.В., Анашкин С.Г., Куданкин Р.М., Власов П.А. Некоторые основы преимуществ малотравматичных технологий в лечении больных острым холецистопанкреатитом // Тезисы XVIII съезда общества эндоскопических хирургов России. Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. 2015. № 1. С. 288-289.
3. Орловский Ю.Н., Воробей А.В., Камышников В.С., Юрага Т.М., Журко П.Т. Сравнительный анализ изменений активности фосфолипазы А2, продуктов перекисного окисления липидов и липидного спектра сыворотки крови у пациентов с механической желтухой доброкачественной этиологии // Лабораторная диагностика Восточная Европа. 2018. № 1. С. 83-93.
4. Власов А.П., Шейранов Н.С., Рубцов О.Ю., Власов П.А., Зайцев П.П., Власова Т.И., Лещанкина Н.Ю., Курочка Ю.Г. Коррекция функциональных расстройств печени в раннем послеоперационном периоде у пациентов после холецистэктомии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80. № 9. С. 52-57.
5. Пархисенко Ю.А., Жданов А.И., Пархисенко В.Ю., Калашник Р.С. Механическая желтуха: современные взгляды на проблему диагностики и хирургического лечения //

Украинский журнал хирургии. 2013. № 3 (22). С. 202-214.

6. Пахомова Р.А., Кочетова Л.В. Клинические проявления механической желтухи и печеночной недостаточности в зависимости от степени тяжести механической желтухи доброкачественного генеза // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27165> (дата обращения: 23.08.2019).
7. Силина Е.В., Ступин В.А., Гахраманов Т.В., Хоконов М.А., Болевич С.Б., Меньшова Н.И., Синельникова Т.Г. Окислительный стресс у больных механической желтухой различного генеза и тяжести // Клиническая медицина. 2011. Т. 89. № 3. С. 57-63.
8. Болевич С.Б., Ступин В.А., Гахраманов Т.В., Хоконов М.А., Силина Е.В., Меньшова Н.И., Богданова Л.С. Особенности течения свободнорадикальных процессов у больных с механической желтухой и методы их коррекции // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010. № 7. С. 65-70.
9. Стяжкина С.Н., Гадельшина А.А., Ворончихина Е.М. Аспекты динамики и лечения механической желтухи // Наука и образование сегодня. 2017. № 3 (14). С. 46-49.