

ЭНТЕРО- И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЙ КОМПОНЕНТ В ОПТИМИЗАЦИИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

Шейранов Н.С.¹, Колесов А.В.¹, Власова Т.И.¹, Маркин О.В.¹, Аль-Кубайси Ш.С.¹, Шукшин А.Н.¹, Афонькин А.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru

Выполнены клиничко-лабораторные исследования 68 больных механической желтухой различного происхождения. Пациенты разделены на 4 группы: первая (n=18) – больные механической желтухой доброкачественного происхождения, лечение которых в послеоперационном периоде производилось согласно клиническим рекомендациям; вторая (n=16) – больные механической желтухой опухолевого происхождения, лечение которых в послеоперационном периоде производилось согласно клиническим рекомендациям; третья (n=18) – больные механической желтухой доброкачественного происхождения, лечение которых в послеоперационном периоде включало и ремаксол; четвертая (n=16) – больные механической желтухой опухолевого происхождения, лечение которых в послеоперационном периоде включало и ремаксол. В исследовании использованы рутинные и специальные методы. Определено функциональное состояние печени и кишечника. Выявлено, что течение раннего послеоперационного периода и расстройство гомеостаза при механической желтухе различного происхождения связаны с поражением не только печени, но и кишечника. Причем у пациентов при механической желтухе опухолевой природы восстановление функционального состояния органов на фоне стандартной терапии происходит замедленным темпом. Включение гепатопротектора ремаксола в комплексную терапию пациентов с механической желтухой приводит к улучшению течения раннего послеоперационного периода, особенно у больных с неопухоловой природой болезни.

Ключевые слова: механическая желтуха, печень, кишечник, интоксикация, ремаксол.

ENTERO- AND HEPATOPROTECTIVE COMPONENT IN THE OPTIMIZATION OF THE CURRENT OF THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH MECHANICAL JAUNDICE

Sheiranov N.S.¹, Kolesov A.V.¹, Vlasova T.I.¹, Markin O.V.¹, Al-Kubaisi Sh.S.¹, Shukshin A.N.¹, Afonkin A.A.¹

¹National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

Clinical and laboratory studies were carried out in 68 patients with mechanical jaundice of different origins. These patients were divided into 4 groups: the first (n=18) patients with obstructive jaundice of benign origin, whose treatment in the postoperative period was performed according to clinical guidelines; the second (n=16) patients with mechanical jaundice of tumor origin, whose treatment in the postoperative period was carried out according to clinical guidelines; the third (n=18) patients with obstructive jaundice of benign origin, whose treatment in the postoperative period included Remaxol; the fourth (n=16) patients with obstructive jaundice of tumor origin, whose treatment in the postoperative period included Remaxol. The study used routine and special methods. The functional state of the liver and intestines was determined. It was revealed that the current of the early postoperative period and homeostasis disorder in mechanical jaundice of various origins is associated not only with liver damage, but also with intestinal damage. Moreover, in patients with obstructive jaundice of a tumor nature, the restoration of the functional state of organs against the background of standard therapy occurs at a slower temp. The inclusion of the hepatoprotector Remaxol in the complex therapy of patients with obstructive jaundice leads to an improvement in the current of the early postoperative period, especially in patients with a non-neoplastic nature of the disease.

Keywords: mechanical jaundice, liver, intestines, intoxication, remaxol.

Вопросы патогенеза, лечения и реабилитации больных всегда привлекали внимание исследователей. В последнее время особый интерес при механической желтухе уделяется поражениям кишечника и печени [1, 2]. Энтеро- и гепатодепрессии отводится важная роль в

утяжелении течения болезни и развитии опасных для жизни осложнений [3, 4]. Одним из проявлений поражений этих органов является эндогенная интоксикация. Комплексные нарушения, обусловленные эндогенной интоксикацией, развивающиеся на фоне энтеральной и печеночной депрессии, могут явиться основными причинами серьезных морфофункциональных нарушений различных органов и систем, летальных исходов [5, 6]. Не учитывать эти факты стало невозможно. Возникла необходимость разработать способы непосредственного воздействия на состояние этих органов. Можно предполагать, что если эта задача будет выполнена, то удастся значительно сократить сроки терапии больных [7, 8].

Цель исследования. Оптимизировать течение раннего послеоперационного периода больных механической желтухой различного происхождения с акцентом на энтеро- и гепатопротекцию.

Материал и методы исследования. Выполнены клинико-лабораторные исследования 68 больных механической желтухой различного происхождения, лечившихся на базе хирургических отделений ГБУЗ РМ «РКБ им. С.В. Каткова». Эти пациенты были разделены на 4 группы: первая (n=18) – больные механической желтухой доброкачественного происхождения, лечение которых в послеоперационном периоде производилось согласно клиническим рекомендациям; вторая (n=16) – больные механической желтухой опухолевого происхождения, лечение которых в послеоперационном периоде производилось согласно клиническим рекомендациям; третья (n=18) – больные механической желтухой доброкачественного происхождения, лечение которых в послеоперационном периоде дополнительно включало ремаксол; четвертая (n=16) – больные механической желтухой опухолевого происхождения, лечение которых в послеоперационном периоде дополнительно включало ремаксол.

Возраст пациентов в первой и третьей группах составил соответственно $48,7 \pm 4,93$ и $50,3 \pm 4,62$ года, в первой группе мужчин было 6 (33,3%), женщин – 12 (66,7%), в третьей – мужчин – 6 (37,5%), женщин – 10 (62,5%). Во второй и четвертой группах возраст составил соответственно $58,3 \pm 5,37$ и $57,2 \pm 4,88$ года. Гендерный состав был следующим: во второй группе мужчин было 7 (38,9%), женщин – 11 (61,1%), в четвертой мужчин – 8 (50,0%), женщин – 8 (50,0%). Отмечено отсутствие существенных различий в группах по указанным признакам ($\chi^2=0,873-1,094$, $p=0,466-0,703$).

В качестве референсных значений исследованные показатели оценены у 15 условно здоровых лиц обоего пола в возрасте 35–60 лет.

Критерии включения: добровольное информированное согласие обследуемых больных участвовать в данном исследовании [9]; верификация диагноза «механическая желтуха» клинико-лабораторно-инструментально; причина механической желтухи – доброкачественная и опухолевая; возраст обследуемых больных от 24 до 66 лет. **Критерии исключения:**

персональный отказ пациента от участия; возраст больных старше 66 лет и моложе 24 лет; продолжительность патологии более 3 дней; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (соматических, психологических, инфекционных); беременность.

Причиной механической желтухи пациентов первой и третьей групп явились холедохолитиаз, стриктура терминального отдела холедоха и хронический панкреатит, которые в первой группе составили 8 (44,4%), 6 (33,3%) и 4 (22,3%) соответственно, в третьей группе – 10 (55,6%), 7 (38,9%) и 1 (5,5%) соответственно. Во второй и четвертой группах причинами явились опухоли головки поджелудочной железы и терминального отдела холедоха: соответственно во второй группе 14 (87,5%) и 2 (12,5%), в четвертой группе 15 (93,8%) и 1 (6,2%). Существенных различий в группах по указанному признаку не было ($\chi^2=0,782-0,962$, $p=0,541-0,746$).

Обследуемым больным выполнены следующие оперативные (лапароскопические и открытые) вмешательства: в первой и третьей группах холецистэктомия – у 34 (94,4%) пациентов, холедохолитотомия – у 22 (61,1%), внутреннее дренирование желчных путей (холедоходуоденоанастомоз – 8 (22,2%) и холедохоеюноанастомоз – 4 (11,1%); во второй и четвертой группах внутреннее дренирование желчных путей (холедоходуоденоанастомоз – 26 (81,3%) и холедохоеюноанастомоз – 6 (18,7%).

Этапы наблюдения: день госпитализации, первые, третьи и шестые сутки послеоперационного периода.

Схема терапии в предоперационном и послеоперационном периодах была стандартной. Она включала инфузионный, антибактериальный, дезинтоксикационный, спазмолитический, обезболивающий, симптоматический и иные компоненты.

В процессе наблюдения обследуемым пациентам наряду с рутинными исследованиями проведен ряд специальных исследований. Определение функционального состояния печени производилось по содержанию общего и прямого билирубина, мочевины, активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансферазы (АЛТ, АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Функциональное состояние кишечника определено по тесту «лактоулоза/маннитол» для оценки барьерной функции слизистой оболочки кишечника и индексам прогнозирования энтеральной недостаточности и по содержанию малонового (МДА) диальдегида, общей (ОКА) и эффективной (ЭКА) концентрации альбумина, молекулы (МСМ) средней массы и индекса токсичности плазмы крови по альбумину (ИТ).

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

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что течение раннего послеоперационного периода и расстройство гомеостаза у больных механической желтухой различного происхождения сопряжены с поражением печени и кишечника, что регистрировалось при поступлении больных в клинику.

Оказалось, что в раннем послеоперационном периоде после восстановления проходимости желчи (ликвидации билиарного блока) отмечено сохранение признаков, свидетельствующих о нарушении функционального состояния кишечника и печени (табл. 1).

Таблица 1

Некоторые показатели функционального состояния печени больных механической желтухой до операции и в раннем послеоперационном периоде

| Показатель | | Группа | Билирубин общий (мкмоль/л) | Билирубин прямой, (мкмоль/л) | Мочевина (ммоль/л) |
|------------------------------|-----|--------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| Норма | | | 13,07±0,83 | 3,69±0,34 | 3,58±0,21 |
| До операции | | I | 135,12±12,15* | 108,63±11,17* | 13,24±0,82* |
| | | II | 143,43±8,07* | 91,61±6,92* | 14,98±0,76* |
| Сроки наблюдения, сут. | 2-е | I | 108,45±6,78* | 87,87±5,09* | 11,42±0,77* |
| | | II | 131,61±7,26* | 103,39±6,08* | 14,70±0,81* |
| | 3-и | I | 90,79±5,73* | 68,33±4,11* | 9,83±0,54* |
| | | II | 128,80±7,03* | 97,74±5,72* | 12,97±0,64* |
| | 5-е | I | 69,84±5,08* | 46,91±3,02* | 5,45±0,28* |
| | | II | 119,73±6,25* | 89,52±4,82* | 8,63±0,55* |

Примечание здесь и далее: I – первая группа больных (механическая желтуха неопухолевой природы); II – вторая группа больных (механическая желтуха опухолевой природы); * – данные, имеющие статистически значимые отличия при сопоставлении с данными, принятыми за норму при $p < 0,05$; жирный шрифт – статистически значимые отличия между соответствующими данными I и II групп при $p < 0,05$.

Как указано в приведенной таблице 1, в раннем послеоперационном периоде восстановление функционального статуса печени у больных механической желтухой опухолевой природы происходило медленнее. Так, при сравнении показателей обеих групп нами установлено, что все три показателя (уровень общего и прямого билирубина, содержание мочевины) во II группе были выше таковых I группы на 2-е сутки на 177,2%, 420,6% и 91,6% ($p < 0,05$), на 3-и сутки – на 290,9%, 797,0% и 87,7% ($p < 0,05$), на 5-е сутки – на 381,7%, 1073,4% и 88,9% ($p < 0,05$) соответственно.

Во многом аналогичная динамика отмечена и в отношении других показателей функционального состояния печени – активности аланиновой, аспарагиновой аминотрансминаз, щелочной фосфатазы (рис. 1).

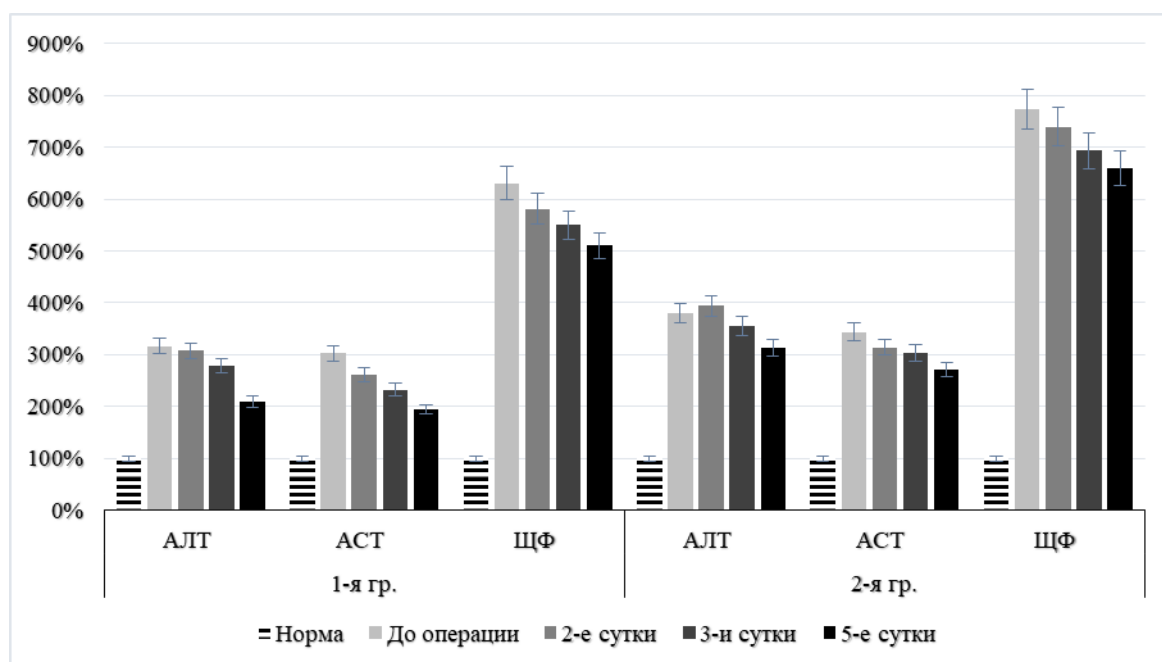


Рис. 1. Динамика изменения некоторых показателей функционального статуса печени больных механической желтухой в раннем послеоперационном периоде (АЛТ – аланиновая аминотрансаминаза, АСТ – аспарагиновая аминотрансаминаза, ЩФ – щелочная фосфолипаза)

Нами установлено, что восстановление функционального статуса кишечника у больных механической желтухой опухолевого происхождения на фоне стандартной терапии также происходило замедленным темпом. Отметим, что поражение кишечника у этой категории больных до операции оказалось более выраженным и свидетельствовало о развитии энтерального дистресс-синдрома [10] (табл. 2).

Таблица 2

Показатели энтеральной недостаточности (ЭН) больных механической желтухой до операции и в раннем послеоперационном периоде

| Показатель | Группа | Оценка ЭН по тесту лактулоза/маннитол | Оценка ЭН по уровню МСМ и активности кишечной перистальтики | Оценка ЭН по уровню МСМ, МДА и активности кишечной перистальтики | |
|------------------------|--------|---------------------------------------|---|--|------------------|
| Норма | | 0,0283±0,0014 | – | – | |
| До операции | I | 0,0534±0,0032* | 1,02±0,07 | 1,34±0,08 | |
| | II | 0,0689±0,0024* | 1,43±0,03 | 1,69±0,05 | |
| Сроки наблюдения, сут. | 2-е | I | 0,0727±0,0038* | 1,96±0,06 | 2,57±0,09 |
| | | II | 0,0942±0,0035* | 2,17±0,07 | 3,08±0,11 |
| | 3-и | I | 0,0650±0,0036* | 1,81±0,07 | 2,09±0,09 |
| | | II | 0,0889±0,0047* | 2,02±0,08 | 2,85±0,10 |
| | 5-е | I | 0,0511±0,0028* | 1,22±0,06 | 1,57±0,09 |
| | | II | 0,0638±0,0041* | 1,63±0,08 | 1,96±0,11 |

Примечание: оценка ЭН по МСМ и АКП. Оценка ЭН по уровню МСМ, МДА и АКП.

Таким образом, приведенные данные дают основание считать, что, с одной стороны, при механической желтухе независимо от ее причины происходит поражение печени и кишечника, что подтверждают известные данные, с другой – при механической желтухе опухолевой природы восстановление функционального состояния печени и кишечника на фоне стандартной терапии происходит замедленным темпом, что определяет направление поиска по совершенствованию терапии.

В следующих группах в комплексную терапию включали препарат, обладающий гепатопротекторной способностью, – ремаксол. Отметим, что его введение производилось ежедневно в течение пяти суток раннего послеоперационного периода. При этом общий объем инфузий уменьшали соответственно на количество введенного препарата.

Оказалось, что дополнение терапии гепатопротектором улучшало течение раннего послеоперационного периода независимо от причины механической желтухи.

Использование препарата у больных третьей группы к третьим суткам приводило к существенным изменениям функционального статуса печени, что выражалось не только в снижении выраженности механической желтухи (уровень общего и прямого билирубина достоверно снижался), но и в уменьшении поражения клеток печени (происходило существенное снижение активности аминотрансминаз и щелочной фосфатазы) (рис. 2 и 3).

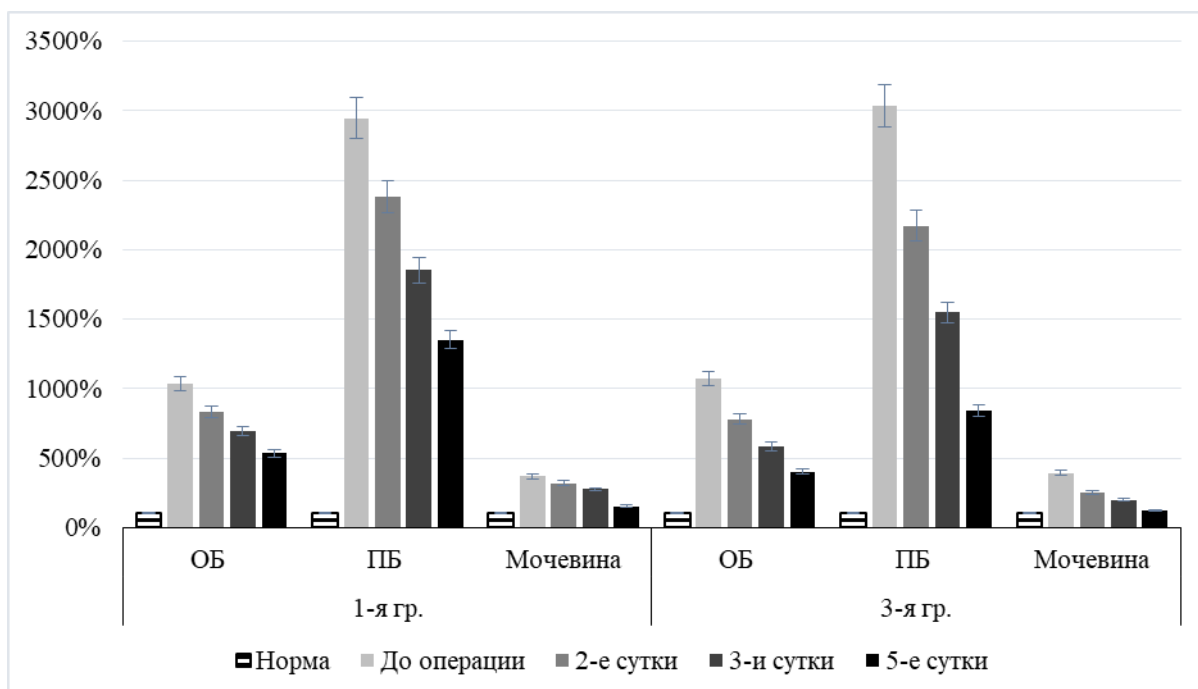


Рис. 2. Сравнительная динамика некоторых показателей функционального состояния печени больных механической желтухой неопухолевого генеза на фоне стандартной и комплексной терапии

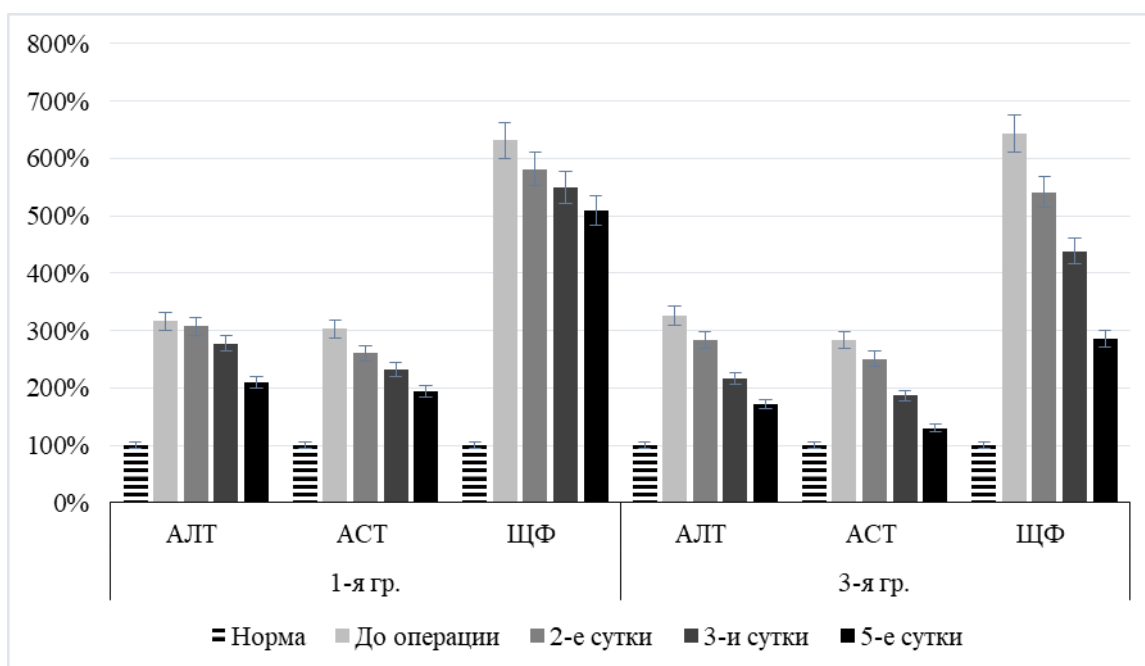


Рис. 3. Сравнительная динамика активности аминотрансминаз и щелочной фосфатазы больных механической желтухой неопухолевого генеза на фоне стандартной и комплексной терапии

Включение гепатопротектора в лечение больных механической желтухой неопухолевого происхождения (третьей группы) приводило к сравнительно быстрому восстановлению функционального статуса кишечника, что регистрировалось не только клинически, но и лабораторно по оценке барьерной функции кишечника (уменьшение показателя лактулоза/маннитол через 3 и 5 суток на 27,3% и 25,2% ($p < 0,05$) соответственно) и тестам по оценке энтеральной недостаточности.

При такого рода терапии также отмечено сравнительно ускоренное восстановление функционального состояния печени и кишечника у больных механической желтухой опухолевой природы (четвертой группы). Однако темп восстановления был незначительным. Так, снижение содержания в сыворотке крови общего и прямого билирубина было существенно ниже, чем во второй группе, только через пять суток на 14,2% и 12,8% ($p < 0,05$). При сравнении показателей обеих групп также на пятые сутки после оперативного лечения было отмечено существенное снижение активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансминаз, щелочной фосфатазы у больных четвертой группы относительно больных второй группы на 28,4%, 31,2% и 29,1% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 5 и 4).

У больных механической желтухой опухолевой природы включение в лечение гепатопротектора приводило к заметному эффекту только к пятым суткам, когда происходило уменьшение проявлений энтерального дистресс-синдрома, что регистрировалось по уменьшению показателя лактулоза/маннитол на 21,7% ($p < 0,05$).

В работах И.С. Малкова и соавт. (2018 г.) показано, что развитие воспалительно-дегенеративных процессов кишечника при механической желтухе купировалось лишь при включении в стандартную терапию ремаксола [11]. При этом наши результаты соответствовали выводам И.С. Малкова и соавт. Установлено, что включение метаболического препарата ремаксола в стандартную схему лечения механической желтухи различного происхождения сопровождается быстрым восстановлением системы гомеостаза, в частности функционального состояния кишечника.

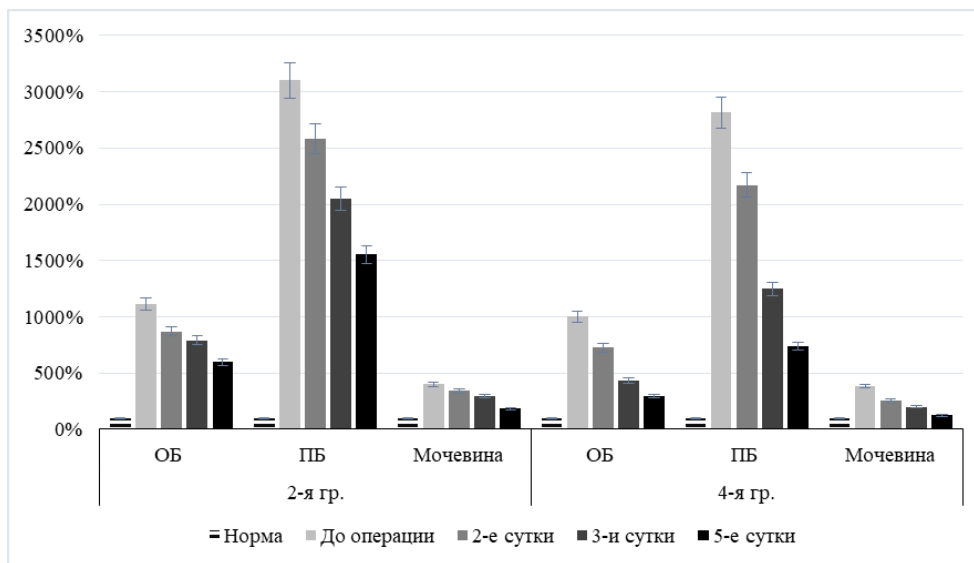


Рис. 4. Сравнительная динамика некоторых показателей функционального состояния печени больных механической желтухой опухолевого генеза на фоне стандартной и комплексной терапии

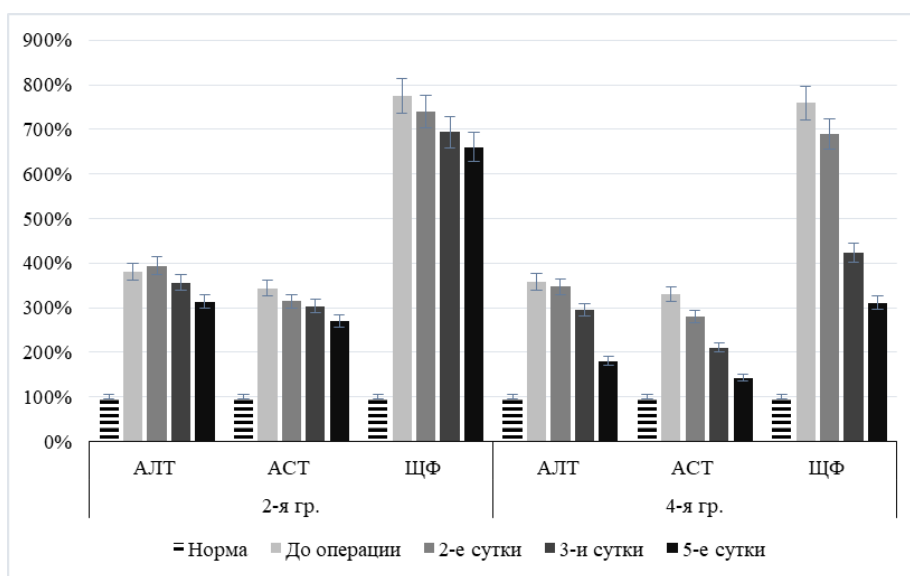


Рис. 5. Сравнительная динамика активности аминотрансминаз и щелочной фосфатазы больных механической желтухой опухолевого генеза на фоне стандартной и комплексной терапии

Выводы

1. Течение раннего послеоперационного периода и расстройства гомеостаза при механической желтухе различного происхождения связано с поражением не только печени, но и кишечника. При этом у пациентов с механической желтухой опухолевой природы восстановление функционального состояния органов на фоне стандартной терапии происходит замедленным темпом.
2. Включение гепатопротектора ремаксол в комплексную терапию пациентов с механической желтухой приводит к улучшению течения раннего послеоперационного периода, особенно у больных с неопухолевой природой болезни.

Список литературы

1. Айдемиров А.Н., Шахназарян Н.Г., Вафин А.З., Шахназарян А.М. Лечение больных механической желтухой // *Анналы хирургической гепатологии*. 2015. Т. 20. № 4. С. 62-67. DOI: 10.16931/1995-5464.2015462-67.
2. Chen H.L., Wu S.H., Hsu S.H., Liou B.Y., Chen H.L., Chang M.H. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J. Biomed Sci.* 2018. Vol. 25. (1). № 75. DOI: 10.1186/s12929-018-0475-8.
3. Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Лебедев С.С., Карпов А.А. Механизмы окклюзии билиарных стентов и возможные способы ее профилактики // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020. № 5. С. 70-75.
4. Кашаева М.Д., Прошин А.В., Голушко А.В., Гаврилова К.В. Динамика показателей гомеостаза у больных с механической желтухой неопухолевой этиологии // *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. 2020. № 22 (2). С. 42-48.
5. 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. Комбинированная терапия в купировании гепатодепрессии в раннем послеоперационном периоде при механической желтухе // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29184> (дата обращения: 28.04.2021).
6. Власов А.П., Шейранов Н.С., Маркин О.В., Власова Т.И., Муратова Т.А., Рязанцев В.Е., Тимошкин Д.Е., Синявина К.М., Колесов А.В. Способ оценки тяжести механической желтухи неопухолевого генеза // *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2021. № 10 (1). С. 174-180.

7. 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.
8. 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.
9. Ибраева Л.К., Рыбалкина Д.Х., Минбаева Л.С., Бачева И.Б. Методология построения траектории формирования научно-исследовательской компетентности обучающихся на клинических кафедрах // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2020. № 3. С. 93-100.
10. Власов А.П., Трофимов В.А., Григорьева Т.И., Шибитов В.А., Власов П.А. Энтеральный дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, диагностика // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016. № 11. С. 48-53.
11. Малков И.С., Насруллаев М.Н., Закирова Г.Р., Хамзин И.И. Комплексное лечение больных с механической желтухой при заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны // Вестник современной клинической медицины. 2018. Т. 11. № 5. С. 58.