

*На правах рукописи*

**РУЗИБОЙЗОДА  
КАХРАМОН РУЗИБОЙ**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЕ И  
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С  
МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА**

**3.1.9. Хирургия**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Душанбе 2022**

Работа выполнена на кафедре хирургических болезней №1 Государственного образовательного учреждения «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино»

**Научный консультант:** **Гулов Махмадшох Курбоналиевич** – доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Власов Алексей Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии Медицинского института федеральной государственной бюджетной образовательной учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Минобрнауки Российской Федерации

**Кадыров Давронжон Мухамеджанович** – доктор медицинских наук, научный сотрудник ГУ «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

**Амонов Шухрат Шодиевич** – доктор медицинских наук, научный сотрудник отделения эндоскопической хирургии ГУ «Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

**Ведущая организация:** **Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России**

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_\_ ч на заседании диссертационного совета 73.2.009.01 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» (Республика Таджикистан, 734003, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» по адресу: 734003, г. Душанбе, пр. Рудаки 139 ([www.tajmedun.tj](http://www.tajmedun.tj)).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

**Учёный секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., доцент**

**Назаров Ш.К.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** Патология органов гепатопанкреатобилиарной зоны занимает одно из ведущих мест среди причин механической желтухи доброкачественного генеза (МЖДГ) [Абдурахманов М.М. и соавт. 2022; Дибиров М.Д. и соавт. 2017; Кулумбеков Г.Р. и соавт 2017; Федоров В.Э. и соавт. 2014; Cinar H.et al. 2017]. МЖДГ прогрессирует интенсивно и приводит, главным образом, к прогрессированию печеночной и полиорганной недостаточности [Коробка В.Л. и соавт. 2019; Хатьков И.Е. и соавт. 2021; Липницкий Е.М. и соавт. 2012; Мостюк Е.М. и соавт. 2015]. Её социальная значимость повсеместно возрастает во всех странах мира, включая и Республику Таджикистан, и в первую очередь связана с увеличением заболеваемости желчнокаменной болезнью, холедохолитиазом, заболеваниями большого дуоденального сосочка, эхинококкозом печени, а также стриктурами желчных протоков и сформированных билиодигестивных анастомозов [Агаев Б.А. и соавт. 2011; Махмадов Ф.И. и соавт. 2010; Rizzuto A. 2018]. Необходимо отметить, что в 30-70% случаев причиной МЖДГ является ЖКБ и её осложнения, в 20-30% наблюдений причинами заболевания являются рубцовые стриктуры, в 6-8% прорыв эхинококковых кист в желчные протоки либо их сдавление, в 3-4% случаев МЖДГ развивается при врожденных и приобретенных воспалительных заболеваниях печени и желчных протоков, а также головки поджелудочной железы [Алексеев Н.А. и соавт. 2018; Мухиддинов Н.Д. и соавт. 2019; Ярош А.Л. 2013] Появление МЖДГ существенно ухудшает состояние пациента, усугубляя тяжесть состояния вследствие развития характерных для неё осложнений, таких как печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, гнойный холангит, холангиогенные абсцессы печени и других осложнений, приводящих к развитию полиорганной недостаточности [Козлова В.В. и соавт. 2017; Дзидзава И.И. и соавт. 2017; Прудков М.И. и соавт. 2009; Khan A.S. 2016]. Возникшие холестаз, желчная гипертензия и ахолия индуцируют митохондриальную дисфункцию гепатоцитов. Важным в этой связи является изучение патогенетических механизмов развития печеночной недостаточности при МЖДГ, обусловленных нарушением кровообращения в печени, а также микроциркуляции, гипоксии и процессов перекисного окисления липидов.

Развившийся вторичный иммунодефицит, проявляющийся в виде цитокиновой дисрегуляции, нарушения функционирования фагоцитарной, клеточной и гуморальной системы, также оказывает негативное влияние на течение МЖДГ [Гаджиев Д.Н. и соавт. 2015; Магомедов М.М. и соавт. 2018; Смирнова О.В. и соавт. 2015].

Остается не до конца изученной проблема оптимизированного алгоритма ранней диагностики, патогенетически обоснованных схем лечения и прогнозирования течения печеночной недостаточности при МЖДГ. Трудности ранней диагностики МЖДГ обусловлены полиэтиологическим характером заболевания, отсутствием патогномических симптомов и лабораторных показателей, характерных

для различных причин обструкции желчных протоков. Безусловно, актуальными являются разработка и усовершенствование новых методов комплексной диагностики причин МЖДГ.

Хирургические вмешательства, проводимые традиционным лапаротомным доступом, направленные на восстановление желчеоттока и выполняемые на высоте «желтушного» периода, сопровождаются развитием осложнений в 47-68%, а летальность при этом достигает 15-40% [Абрамова А.Г. и соавт. 2016; Гальперин Э.И. и соавт. 2011; Elgeidie A.2017]. Для снижения частоты осложнений и летальности при МЖДГ широкое распространение получили двухэтапные методы лечения. Целью первого этапа лечения МЖДГ является декомпрессия печени с использованием миниинвазивных вмешательств и выполнение радикальной операции на втором этапе в отсроченном или плановом порядке в более благоприятных для больного условиях. Необходимо при этом отметить, что хирургическая тактика при МЖДГ в зависимости от этиологических факторов развития заболевания, уровня билиарного блока недостаточно точно определена. Открытыми остаются вопросы выбора доступа к желчевыводящим протокам, продолжительности периода предварительной декомпрессии, наружного или внутреннего отведения желчи, темпа декомпрессии билиарного тракта, профилактики развития синдрома «быстрой декомпрессии», а также сроков и методов выполнения радикального вмешательства в зависимости от этиологии МЖДГ [Кит О.И. и соавт. 2017; Кадыров Д.М. и соавт. 2017; Ившин В.Г. и соавт. 2018; Пархисенко Ю.А. и соавт. 2017].

Существуют недостатки в комплексном лечении больных с МЖДГ, в частности, в инфузионной терапии и в использовании экстракорпоральных методов лечения, особенно при наличии энцефалопатии [Гальперин Э.И. и соавт. 2011; Беляев А.Н. 2012; Лапо Е.И. и соавт. 2016; Власова Т.И. и соавт. 2018].

Наличие механической желтухи, накопление в организме большого количества токсических продуктов метаболизма и «оксидантного стресса», а также гидрофобных альбуминосвязанных продуктов (несвязанный билирубин, желчные кислоты, жирные кислоты, триптофан), способствует прогрессированию печеночной недостаточности. Для лечения МЖДГ с явлениями энцефалопатии эффективно используют альбуминовый диализ или Молекулярную Адсорбирующую Рециркулирующую Систему (МАРС). На сегодняшний день требуется обновление комплексного лечения МЖДГ в зависимости от этиологических факторов на основании изучения патогенетических механизмов ее развития, а также результатов интерпретации параметров мультимодального мониторинга у каждого конкретного пациента с МЖДГ общей концепцией персонализированного и превентивного направления комплексного лечения, которое согласуется и с общими мировыми тенденциями, работающими по проблеме механической желтухи.

Таким образом, высокая летальность, большое количество осложнений, неудовлетворительная диагностика, различные этиологические и патологические механизмы развития МЖДГ являются определяющими факторами поиска путей улучшения результатов комплексного лечения МЖДГ. Отсутствие в настоящее время единого мнения по выбору патогенетически обоснованного комплексного лечения МЖДГ в зависимости от этиологических факторов определяет актуальность рассматриваемой проблемы и необходимость проведения настоящего исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

До настоящего времени мало освещены фундаментальные исследования по изучению значения уровня цитокинов, оксидантного стресса и дисфункции эндотелия в патогенезе печеночной недостаточности и энцефалопатии у больных с МЖДГ в зависимости от ее этиологических факторов. Существующие ранее алгоритмы хирургического лечения больных с МЖДГ не полностью отражают весь спектр возможных современных лечебно-диагностических действий [Гуля З.А. и соавт. 2019; Меджидов Р.Т. и соавт. 2015]. Не являясь самостоятельной нозологической единицей, МЖДГ не регистрируются в формах статистического учета заболеваемости населения, что затрудняет изучение клинко-эпидемиологических аспектов этой патологии. До сих пор в литературе мало оговорены тактические и технические аспекты комплексного лечения МЖДГ в зависимости от ее этиопатогенеза.

С точки зрения современной билиарной хирургии весьма актуальным и необходимым является разработка персонифицированного – пациентоориентированного подхода к диагностике и лечению МЖДГ с изучением морфологических особенностей печени и иммунологических нарушений в организме при МЖДГ. Существует необходимость углубленного изучения данной патологии в параллельном срезе с гепатобилиарной патологией и соматической патологией, с целью повышения эффективности лечения требуется комплексный персонифицированный подход к тактике лечения больных с МЖДГ, что в конечном итоге позволит улучшить результаты лечения.

Немаловажным считается многофакторный подход в изучении МЖДГ с учетом сопутствующей патологии и индивидуальных иммунологических особенностей. Только разработка патогенетически обоснованной комплексной персонифицированной программы диагностики и лечения МЖДГ способствует снижению неудовлетворительных результатов лечения этой патологии.

**Цель исследования** – улучшение результатов хирургического лечения у больных с механической желтухой доброкачественного генеза путём изучения этапных особенности патогенеза развития заболевания и его осложнений.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить структуру и причины развития механической желтухи доброкачественного генеза.

2. Оценить роль современных клинико-лабораторно-инструментальных методов исследования в диагностике этиологии механической доброкачественной желтухи и на основании этого разработать лечебно-диагностический алгоритм.
3. Изучить комплексно характер кровообращения, биохимических и морфофункциональных изменений в печени при различной степени тяжести доброкачественной механической желтухе.
4. Оценить влияние тяжести механической желтухи и показателей эндотоксемии, цитокинов и уровня продуктов ПОЛ у больных с доброкачественной механической желтухой и печеночной недостаточностью.
5. Уточнить показания и противопоказания к выполнению декомпрессивных миниинвазивных и традиционных методов дренирования желчных протоков при механической желтухе доброкачественного генеза.
6. Разработать персонализированные подходы к выбору сроков и методов лечения доброкачественной механической желтухи на основании разработанных критериев.
7. Разработать и усовершенствовать новые методы миниинвазивного и хирургического лечения механической желтухи доброкачественного генеза в зависимости от причины заболевания, снижающие частоту послеоперационных осложнений.
8. Проанализировать непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных с механической желтухой доброкачественного генеза.

**Научная новизна.** На достаточном клиническом материале определены причины и структура МЖДГ в Республике Таджикистан. Разработан диагностический алгоритм МЖДГ, позволяющий выявить ее причину и выбрать наиболее оптимальные методы лечения. Усовершенствована классификация механической желтухи. Доказано, что по мере увеличения тяжести и длительности механической желтухи в печени наблюдаются выраженные нарушения микроциркуляции, гипоксия, а также морфофункциональные изменения в паренхиме печени. Установлено, что в основе возникновения печеночной энцефалопатии у больных МЖДГ лежат «оксидантная токсемия», снижение уровня цитокинов, а также эндотелиальная дисфункция. Разработан способ диагностики острого гнойного холангита у больных с механической желтухой доброкачественного генеза (**Патент РТ №952 от 19.11.2018**). Выявлены предикторы риска возникновения МЖДГ. Предложены критерии выбора декомпрессивного миниинвазивного лечения МЖДГ в зависимости от сроков заболевания, причин, тяжести желтухи и печеночной недостаточности. Разработаны критерии выбора персонализированного подхода в комплексном лечении МЖДГ. Обосновано, что активная хирургическая тактика, дополненная комплексной инфузионной терапией, цитокино- и альбуминовым диализом, позволяет существенно улучшить результаты лечения больных

с МЖДГ. Обоснована необходимость включения в комплекс мер профилактики и терапии печеночной энцефалопатии при МЖДГ МАРС в сочетании с антиоксидантной и антигипоксической терапии (**Патент РТ №1230 от 28.12.2021**). Новизной обладают разработанные и усовершенствованные методы миниинвазивного лечения паразитарной механической желтухи (**Рац. удост. №3446/R834 от 12.11.2021**), диссоциации желчных протоков (**Патент РТ №1231 от 28.12.2021**). Разработан и внедрен в клиническую практику способ миниинвазивной декомпрессии желчных путей и возврата желчи в пищеварительный тракт при рубцовых стриктурах желчных протоков, осложненных механической желтухой (**Рац. удост. №000099 от 07.12.2014**). Для профилактики послеоперационной острой печеночной недостаточности разработана методика системного внутривенного введения лекарственных веществ (**рац. удост. №3382/R579 от 03.06.2014**). Доказано, что чрескожно-чреспеченочные эхоконтролируемые вмешательства при высоких рубцовых стриктурах и билиодигестивных анастомозах, сопровождающихся механической желтухой и гнойным холангитом, являются высокоэффективными методами подготовки больных к реконструктивным операциям. Разработан способ поперечного холедохододеноанастомоза (**Рац. удост. №3445/R833 от 12.11.2021**) для профилактики развития синдрома «слепого мешка» и «регургитационного холангита». Разработан способ формирования регепатикоюноанастомоза при рубцовых сужениях гепатикоюноанастомоза, осложненных механической желтухой (**Рац. удост. №3442/R830 от 12.11.2021**). Установлены роль и место лапаротомных вмешательств при различных этиологических вариантах МЖДГ. Определены критерии способов и темпа декомпрессии желчных путей после проведения миниинвазивных и традиционных вмешательств, снижающих частоту развития синдрома быстрой декомпрессии.

**Практическая значимость работы.** Для клинической практики выявлены и уточнены структура и причины развития МЖДГ. Внедрен в практику алгоритм диагностики МЖДГ, позволяющий уменьшить количество диагностических ошибок, и определить рациональную лечебную тактику. Предложены объективные критерии пациентоориентированного подхода к лечению больных МЖДГ. Разработаны и усовершенствованы методы предварительной декомпрессии желчных путей при МЖДГ, обусловленной кистозными заболеваниями печени, эхинококкозом печени и стриктурой желчных протоков и сформированных билиодигестивных анастомозов. Разработаны новые методы консервативного и хирургического лечения МЖДГ, осложненной печеночной недостаточностью.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Этиологическими факторами развития МЖДГ являются желчнокаменная болезнь и ее осложнения, паразитарные поражения печени и желчных путей, врожденные и приобретенные воспалительные заболевания печени, а также послеоперационная желтуха (рубцовые

стриктуры желчных протоков и билиодигестивных анастомозов, ятрогенные повреждения).

2. Диагностика МЖДГ комплексная и включает лабораторные, лучевые и инструментальные (ЭГДС, УЗИ, КТ, МРТ, эндоУЗИ, ЭРХПГ, ЧЧХГ) методы исследования.

3. Тяжесть развития печеночной недостаточности у больных с МЖДГ коррелирует с выраженностью нарушения кровообращения в печени, гипоксии, явлений эндогенной интоксикации, «оксидантной эндотоксемии», а также с выраженностью дисфункции эндотелия и нарушений цитокинового профиля и иммунологического дисбаланса.

4. При МЖДГ, осложненной печеночной недостаточностью и энцефалопатией, в отекающей от головного мозга крови наблюдается повышение содержания продуктов ПОЛ, цитокинов, а также маркеров эндотелиальной дисфункции.

5. Выбор метода декомпрессионного миниинвазивного вмешательства при МЖДГ зависит от тяжести желтухи, её причин и уровня обструкции, выраженности печеночной недостаточности, а также от наличия сопутствующих заболеваний. Декомпрессионные вмешательства дополняются комплексными консервативными методами лечения.

6. Комплексная персонализированная программа диагностических и лечебных мероприятий, составленная на основании динамического изучения и анализа клинических, иммунологических, бактериологических, а также инструментальных методов исследования, существенно улучшает результаты лечения больных с МЖДГ.

7. Разработанные и усовершенствованные методы лечения МЖДГ в значительной степени улучшают результаты лечения.

#### **Личный вклад диссертанта в проведении исследования.**

Автором самостоятельно выбрана тема диссертационной работы, разработана программа и проведено планирование, осуществлена организация исследования по всем разделам диссертации. Диссертант является основным участником клинических исследований, им было выполнено значительное количество операций. Автор осуществлял курацию включенных в исследование пациентов. Самостоятельно изучена и представлена литература по теме диссертации и проанализировано большое количество клинических наблюдений. Отдельные исследования (биохимические, инструментальные) проводились совместно со специалистами соответствующего профиля. Автор выражает всем глубокую благодарность. Не менее 87% составляет доля участия автора в накоплении материала. Соискатель провел анализ фактического материала, выполнил статистическую обработку данных, на основе чего выработал основные положения, выводы и практические рекомендации, осуществил подготовку статей и тезисов для публикаций.

**Апробация материалов диссертации.** Основные разделы диссертационной работы доложены и обсуждены на XXIII Международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной



хирургии» (Минск, 2016), Национальном хирургическом конгрессе совместно с XX съездом РОЭХ (Москва, 2017), XXIV Международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Санкт-Петербург, 2017), Общероссийском хирургическом форуме с международным участием (Москва, 2018), XXV Международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Алма-Ата, 2018), Пленуме правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Ереван, 2019), XXVI Международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Санкт-Петербург, 2019), VI Съезде хирургов Юга России с международным участием (Ростов-на-Дону, 2019), XXVIII Международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Ростов-на-Дону, 2021), 69-ой годичной научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины» (Душанбе, 2021), на заседании межкафедральной комиссии по хирургическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (протокол №2 от 09.04.2020 г.).

**Внедрение результатов.** Результаты исследования и разработки диссертации внедрены в практическую деятельность отделения хирургии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы ГУ ГЦ СМП г. Душанбе. Полученные теоретические и практические результаты диссертационной работы используются в процессе обучения на кафедре хирургических болезней №1 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 53 научных работ, в том числе 30 в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Получены 5 удостоверений на рационализаторские предложения и 3 патента на изобретение.

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 280 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель, включает 272 источника, из которых 159 на русском и 113 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 68 таблицами и 54 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Работа выполнена на кафедре хирургических болезней №1 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» на базе ГУ ГЦ СМП г. Душанбе. В основу исследования положены результаты комплексного обследования и лечения 430 пациентов с МЖДГ, находящихся в клинике с 2010 по 2020 года. Всех пациентов с МЖДГ разделили на 2 группы. В первую

основную группу включены 310 (72,1%) больных, у которых использовался персонифицированный подход с учетом этиологии МЖДГ с применением двухэтапных методов лечения и применением миниинвазивных технологий и усовершенствованных методов. Во вторую контрольную группу включены 120 (27,9%) пациентов, у которых при диагностике и в лечении применялись традиционные методы исследования, а также одномоментные радикальные хирургические вмешательства.

Длительность МЖДГ с момента с появления до госпитализации варьировала в разных интервалах от 1 суток до 21 дней, что зависело от этиологии механической желтухи (таблица 1).

**Таблица 1. – Распределение больных основной и контрольной группы по длительности механической желтухи (n=430)**

Группы	Сутки от начала заболевания			p
	1-5	6-10	11-21	
Основная группа (n=310)	110 (35,5%)	120 (38,7%)	80 (25,8%)	>0,05
Контрольная группа (n=120)	40 (33,3%)	41 (34,2%)	39 (32,5%)	>0,05
$p_1$	>0,05	>0,05	>0,05	

*Примечание: p – статистическая значимость различия показателей по длительности заболевания в группах (по критерию  $\chi^2$  для произвольных таблиц);  $p_1$  – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )*

Нозологическая структура пациентов с МЖДГ была самой разнообразной, что было обусловлено особенностями патологии желчных протоков и печени в Республике Таджикистан (таблица 2).

Причиной МЖДГ в 204 (47,4%) наблюдениях являлась ЖКБ, осложненная холедохолитиазом, в 79 (18,4%) причинами заболевания являлись патологии БС ДПК и её стеноз, а в 15 (3,5%) - синдром Мирриси.

Больных с МЖДГ, обусловленной рубцовыми стриктурами желчных путей и наложенных билиодигестивных анастомозов, было 31 (7,2%). Отдельную группу составили 49 (11,4%) пациентов с механической паразитарной (эхинококковой) желтухой, обусловленной вторичным (прорывом) и первичным поражением сегментарных, долевого и внепеченочных желчных протоков. МЖДГ в 19 (4,4%) случаях развилась при билиарном панкреатите, а в 5 (1,2%) при головчатом псевдотуморозном панкреатите. В 16 (3,7%) наблюдениях врожденные заболевания желчных протоков были представлены болезнью Кароли (n=6) и кистами холедоха (n=10), осложненными МЖДГ. Редкими причинами МЖДГ в 12 (2,8%) случаях являлись: пенетрация низкой постбульбарной язвы в БС ДПК и общий желчный проток (n=4), а также ранняя послеоперационная желтуха (n=8), обусловленная клипированием общего желчного протока (n=4) во время выполнения лапароскопической холецистэктомии и её перевязки при операциях на печени и желчных протоках (n=4), перевязка собственной печеночной артерии, забытые камни в желчном протоке.

**Таблица 2. – Этиологические факторы МЖДГ у больных основной и контрольной группы, абс (%)**

Основные заболевания	Основная группа (n=310)	Контрольная группа (n=120)	Итого (n=430)
ЖКБ. Холедохолитиаз	136(43,9%)*	68(56,7%)*	204(47,4%)
Стеноз БДС ДПК	64(20,6%)	15(12,5%)	79(18,4%)
ЖКБ. Холедохолитиаз. Синдром Мирризи	10(3,2%)	5(4,2%)	15(3,5%)
Рубцовые стриктуры желчных протоков и сформированных билиодигестивных анастомозов (ятрогенные стриктуры)	24(7,7%)	7(5,8%)	31(7,2%)
Паразитарная желтуха (эхинококкоз)	40(12,9%)	9(7,5%)	49(11,4%)
Билиарный панкреатит	12(3,9%)	7(5,8%)	19(4,4%)
Хронический псевдотуморозный панкреатит	5(1,6%)	-	5(1,2%)
Врожденные аномалии желчных протоков	11(3,5%)	5(4,2%)	16(3,7%)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки пенетрирующий в БДС и общий желчный проток	4(1,3%)	-	4(0,9%)
Послеоперационная желтуха	4(1,3%)	4(3,3%)	8(1,9%)

*Примечание:  $p < 0,05$  – статистически значимые различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )*

По уровню обструкции желчных протоков больных распределили на 3 группы.

Так, в 42 (10%) случаях имела место внутripеченочная обструкция, обусловленная высокими рубцовыми стриктурами (n=14), гепатолитиазом (n=6), кистозными поражениями внутripеченочных желчных протоков (n=8), а также паразитарным (эхинококковым поражением) (n=14). Проксимальная обструкция желчных протоков при МЖДГ отмечалась в 233 (55,2%) наблюдениях вследствие: холедохолитиаза (n=156), синдрома Мирризи (n=15), рубцовых стриктур желчных протоков и сформированных билиодигестивных анастомозов (n=19), паразитарного поражения (n=35), а также кистозного поражения общего желчного протоков (n=8).

Дистальное поражение желчных протоков в 147 (34,8%) случаях являлось причиной МЖДГ. При этом холедохолитиаз имел место в 24 (16,3%) случаях, стеноз БДС ДПК – в 79 (53,7%), билиарный и

псевдотуморозный панкреатит – в 24 (16,3%), пенетрирующая дуоденальная язва – в 4 (2,7%), холедохолитиаз с закупоркой БДС ДПК – в 16 (10,9%) случаях.

Следует отметить, что МЖДГ в 8% наблюдениях развилась в раннем послеоперационном периоде, на 2-4 день после оперативных вмешательств на печени и желчных путях. Послеоперационная механическая желтуха имели свои особенности течения и подходы к лечению. В этой связи данную группу пациентов выделили отдельно.

По тяжести МЖДГ больных распределили согласно разработанной классификации (таблица 3).

Больные с МЖДГ класса А было 188 (43,7%), 130 пациентов – в основной группе и 58 пациентов – в контрольной. Класс В МЖДГ был установлен у 157 (36,5%) больных, среди которых 116 (37,4%) пациентов было из основной группы и 41 (34,2%) пациент из контрольной группы. Класс С МЖДГ был установлен у 85 (19,8%) больных, среди которых 64 (20,6%) пациента из основной группы и 21 (17,5%) пациент из контрольной.

**Таблица 3. – Распределение больных с МЖДГ по тяжести синдрома механической желтухи, абс (%)**

Степень тяжести МЖДГ	Основная группа (n=310)	Контрольная группа (n=120)	p	Итого (n=430)
Класс А	130 (41,9%)	58 (48,3%)	>0,05	188 (43,7%)
Класс В	116 (37,4%)	41 (34,2%)	>0,05	157 (36,5%)
Класс С	64 (20,6%)	21 (17,5%)	>0,05	85 (19,8%)

*Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )*

Среди наблюдавшихся нами пациентов при МЖДГ в 197 (45,8%) наблюдениях отмечали различную степень выраженности печеночной недостаточности (таблица 4).

**Таблица 4. – Распределение больных МЖДГ, осложненной печеночной недостаточностью (n=430)**

Степень печеночной недостаточности	Количество б-х	%
I компенсация	73	37,0
II субкомпенсация	89	45,2
III декомпенсация	35	17,8
Всего	197	45,8

В стадии компенсации ПН отмечали у 73 (37%) больных, субкомпенсации – у 89 (45,2%) и декомпенсации – у 35 (17,8%). Необходимо отметить, что в 29 (14,7%) наблюдениях у больных с МЖДГ, осложненной печеночной недостаточностью, наблюдались явления печеночной энцефалопатии.

Наличие сопутствующей патологии было отмечено у 182 (42,3%) больных.

Пациентов с МЖДГ также распределили согласно классификации ASA (таблица 5).

**Таблица 5. – Степень тяжести состояния больных МЖДГ по шкале ASA**

Класс ASA	Количество больных	%
1	32	7,4
2	159	37,0
3	171	39,8
4	68	15,8
Всего	430	100,0

### **Методы исследования**

Верификацию диагноза МЖДГ проводили на основании проведения комплексного клинико-лабораторно-биохимического исследования крови, а также результатах современной инструментальной диагностики.

У всех пациентов исследовали гематологические показатели: уровень содержания эритроцитов в крови, количество гемоглобина и показатели гематокрита, уровень содержания лейкоцитов и их форм в крови.

Уровень общего прямого и непрямого билирубина в крови определяли (по способу Ендрассика-Клеторна-Грофа, 1972), концентрацию мочевины (с использованием уреазного теста), уровень креатинина (по способу Поппера, 1937), уровень содержания белка (биуретовым способом, 1975), показатель соотношения альбумина к глобулину (А/Г), показатели печеночных проб АсАт и АлАт (по способу Ройтмана-Френкеля, 1957), соотношение активности сывороточных АсТ и АлТ (АсАт/АлАт), показатели маркеров нарушения оттока желчи – гамма-глутамилтрансферазы (способом Гольдберга, 1979) и щелочной фосфатазы (по способу Бассея-Лаури-Брока, 1940).

Исследование некоторых гемостатических показателей: ВСК определяли по методу Бюргера, количество тромбоцитов определяли по методу Фонея, показатель времени рекальцификации плазмы определяли по методу Бернергофа-Рока в изменении В.П. Балуды, показатель фибриногена определяли по методу Р.А. Рутберга, показатель протромбинового индекса определяли по методу Квика, показатель толерантности плазмы к гепарину определяли по методу В.П. Балуды, показатель фибринолитической активности плазмы определяли по методу Коваржика, уровень свободного гепарина в крови определяли по методу Сирмана, уровень содержания в крови продуктов деградации фибриногена/фибрина определяли по способу Комаровского в видоизменении М.С. Мгабели, уровень содержания в крови фибриногена В определяли по методу Липитски с соавторами. Для изучения состояния системы гемостаза применялись стандартные тромбопластограммы, показатели которых записывались с применением тромбоэластографа «Тромб-2». С целью изучения состояния эндотелиальной функции определяли показатели фактора Виллебранда уровень концентрации

циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) по методу HladokeeI.S. в норме показатели ЦЭК составляют  $0-4 \times 10^{10}$  л.

Уровень эндотоксемии оценивали по гематологическим показателям интоксикации (ГПИ). Уровень концентрации молекул средних масс (МСМ) в сывороточной крови, а также в желчи исследовали способом гель – фильтрации на сефадексе G-25 (шведского производства «Pharmacia») с последующей детоксикацией веществ с использованием способа непосредственной спектрофотометрии при длине волны 210 нм. Уровень содержания МСМ определяли с использованием стандартного раствора сывороточного альбумина, в концентрации белка 10-100мкг на 1 мл (Ерюхин Е. А. и соавт.) в плазменной крови, портальной, артериальной и ковалевой крови, а также отекающей от головного мозга венозной крови по методу С.В. Обаленского, М.Я. Малаховой.

Для определения показателей содержания малонового диальдегида (МДА) использовалась тиобарбитуровая кислота, уровень содержания диеновых конъюгатов (ДК) определяли по методу Стальной в изменении Л.И. Андреевой, показатели перекисного гемолиза эритроцитов определяли по методу Интера, уровень содержания витамина Е в крови определяли дипиридомевым методом.

При изучении выраженности эндогенной интоксикации определяли альбумин с использованием флуоресцентного способа (Грызунов Ю.А. 1998). Показатели уровня содержания альбумина в сыворотке крови изучались в динамике с помощью анализатора АКЛ-01 «Зонд». Определяли эффективную концентрацию альбумина (ЭКА), общую концентрацию альбумина (ОКА) и индекс токсичности.

Состояние иммунологического статуса у пациентов с МЖДГ оценивали по показателям содержания в крови  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD20^+$  клеток, HLA-DR путем проведения проточной цитометрии и с использованием моноклональных антител. Уровень содержания IgA, IgM и IgG в сывороточной крови определяли способом кинетической нефелометрии, уровень концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови определяли способом преципитации в полиэтиленгликолевом растворе 6000 (ПЭГ-6000), фагоцитарную активность кровяных клеток оценивали с помощью проточной цитометрии, уровень содержания IL-2 в крови определяли методом иммуноферментного анализа. Для оценки функциональной активности нейтрофилов определяли показатели фагоцитарного числа (ФЧ), вычисляли иммунорегуляторный индекс  $CD4/CD8$ .

Показатели соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов определялись по формулам  $TNF\alpha/IL-10$  и  $IL-2/IL-4$ . В качестве нормальных величин были взяты показатели у 20 практически здоровых лиц. Данные показатели исследовались с применением иммунофлуоресцентного анализа и использованием реактивов фирмы «Dentemedsystem» (США).

Определение содержания пировиноградной кислоты производили по реакции с 2,4-динитрофенилгидронизом.

Определение коэффициента гипоксии осуществляли по формуле: количество молочной кислоты/количество пировиноградной кислоты. Показатель уровня оксид азота (NO) и ее метаболитов определяли методом Метельской В.А. (2005).

Проводилось посева на стерильность с определением аэробной и анаэробной флоры в желчи и крови. Режим бактериологического мониторинга включал в себе исследование желчи из протоков, из внутрипеченочных желчных протоков и дренажей. Исследование резистентности грампозитивных и грамотригативных аэробных микроорганизмов к антибактериальным средствам выполнялось диффузным способом в агаре Мюхлера-Хингона. Микробиологическое исследование проводили классическими бактериологическими методами. Идентификации культур из желчи проводили с помощью, матрично-ассоциированной лазерной ионизированной времяпролетной масс-спектрометрии с использованием масс-спектрометра MALDITOF «Bruber Daltronic» (США).

Морфологическое исследование биоптатов печени и удаленных тканей (зоны анастомозов, кист и тд.) осуществляли в отделении морфологии ГУ «Институт Гастроэнтерологии» МЗ и СЗН РТ.

Из числа дополнительных методов исследования проводились УЗИ органов и сосудов абдоминальной полости. В исследовании использовались на УЗ-сканерах японского производства Toshiba Aplio 500, Philips Emvigor, с частотой конвексного датчика 3,5 МГц в режиме реального времени и в В-режиме. Кроме того, выполнялось доплерографическое исследование сосудов брюшной полости с применением цветового доплеровского картирования (ЦДК). С помощью цветового доплеровского картирования определяли диаметр сосудов и состояние кровотока. В спектральном режиме изучались количественные показатели состояния кровотока в сосудах: показатели максимальной систолической скорости ( $V_{max}$ ), показатели конечной диастолической скорости ( $V_{min}$ ), пульсационный индекс (PI) и индекс резистентности (RI), а при изучении состояния кровотока в венах определяли максимальную линейную скорость ( $V_{lin}$ ). Исследование чревного ствола выполнялось в поперечной плоскости на уровне на 2-3 см под мечевидным отростком. Параллельно исследовалась общая печеночная артерия, для чего УЗ-датчик устанавливали параллельно правой реберной дуге.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) проводилось на магнитно-резонансном томографе «Concepto» фирмы «Siemens» (Германия) в ГУ «Комплекс здоровья Истиклол». Контрастирующие методы: чрескожная чрепеченочная холангиография (ЧЧХ) являлось неотъемлемой частью в диагностике и лечении МЖДГ.

Компьютерная томография (КТ) проводилось на компьютерном томографе Somatom plus 4 фирмы "Siemens" (Германия) по стандартной программе с толщиной среза в 5мм и шагом стола 5мм. В качестве

контраста использовался препарат Омипак 350 в объёме 100 мл на исследование.

Эндоскопическая ультрасонография (эндо-УЗИ, ЭУС) является одним из взаимодополняющих методов диагностики МЖДГ. ЭУС проводилась на УЗ-аппарате Toshiba Aplio 500, Philips Emvigor (Япония) и дуоденоскопа FD-34W фирмы "Pentax" (Япония).

Эндоскопическое исследование в круглосуточном режиме в отделении эндоскопии в ГУ ГЦ СМП г. Душанбе. Использовано дуоденоскоп «Olimpus TJF-160VR: Fujinon ED-410 XT».

ЭРХПГ проводилось с использованием дуоденоскоп «Olimpus», стандартных катетеров ERCP. Эндоскопическую папиллосфинктеротомию выполняли с помощью папиллотомов Демлинга и торцевых папиллотомов. Папиллотомию производили с использованием и без использования канюляционной методики. В случае невозможности канюляции терминального участка холедоха, на протяжении 2-3 мм выполнялась атипичная папиллотомия с помощью игольчатого папиллотома, а затем в это отверстие проводили стандартный папиллотом и увеличивали разрез уже канюляционным методом. Протяженность папиллотомии определялась индивидуально, с учетом формы и расположением сосочка.

Интраоперационную холедохоскопию проводили с помощью холедохоскопа фирмы «Karl Storz».

Для проведения антеградного стентирования желчевыводящих протоков эндоскопическим методом у больных с МЖДГ применялись пластиковые стенты Endo-frlex (Германия), Wilson-Cook(США). Чрескожночреспеченочное дренирование желчных протоков выполнялось с помощью дренажных катетеров размерами 8Fr фирмы Biategue Corporation. При выполнении назобиларного дренирования применялись дренажи размерами 5 Fr производства Wilson-Cook.

Видеолапароскопические вмешательства выполнялись с использованием стандартного оборудования и инструментов фирмы «Karl-Storz (Германия).

Обработка статистических данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA10.0» (Stat SoftInc., USA). Нормальность распределения оценивалась по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В случае соответствия распределения значений признака нормальному закону данные описывали в виде среднего значения ( $M$ ) и стандартной ошибки ( $m$ ), в случае несоответствия распределения значений признака нормальному закону данные приводили в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $1Q-3Q$ ). Для качественных показателей вычислялись проценты (%). Для сравнения двух независимых групп исследования между собой по количественному признаку использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни, для зависимых – T-критерий Уилкоксона. Множественные сравнения независимых значений выполняли с помощью ANOVA Крускала-Уоллиса, для зависимых групп использовался критерий Фридмана. Для определения различий между группами по



качественным признакам использовался критерий  $\chi^2$ , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Различия статистически считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При поступлении у пациентов с МЖДГ как в основной ( $n=310$ ), так и в контрольной ( $n=120$ ) группе с целью определения степени тяжести МЖДГ и выраженности печеночной недостаточности проводились биохимические исследования крови.

Уровень общего билирубина является одним из основных показателей, характеризующих тяжесть течения МЖДГ. При интерпретации данных у всех пациентов с различной степенью тяжести МЖДГ (А, В, С) уровень общего билирубина достоверно отличался от значений практически здоровых лиц.

Так, в группе А показатель уровня общего билирубина составил 64,50 [48,60-79,20] мкмоль/л, что в несколько раз выше показателя нормы. У пациентов группы В угроза риска развития печеночной недостаточности была высока уровень общего билирубина у этих пациентов составил 220,60 [202,45-250,60] мкмоль/л. Наиболее высокий уровень билирубина наблюдали у пациентов с МЖДГ тяжести С, который составил 369,9 [318,00-434,40] мкмоль/л, что значительно выше показателей всех остальных исследуемых групп.

Повышение уровня аммиака является одним из важнейших маркеров развития печеночной энцефалопатии (ПЭ), которая является грозным осложнением МЖДГ. У пациентов МЖДГ тяжестью А не наблюдали повышение показателя аммиака в плазме крови, который составил 17,80 [11,95-19,05] мг/100мл. У больных с МЖДГ тяжести В данный показатель составлял 54,94 [52,20-57,00], а у больных с тяжестью механической желтухи С - 71,30 [68,42-78,75] мг/100мл. Необходимо отметить, что о развитии ПЭ принято говорить при повышении уровня аммиака в периферической крови более 100 мг/100мл.

При МЖДГ нарушается и синтез белка. Так у больных с МЖДГ тяжести А содержание общего белка плазмы крови находилось в пределах нормальных значений и составляло 67,90 [63,80-69,80]. При МЖДГ с тяжестью В и наличием глубоких изменений в паренхиме печени показатель содержания общего белка был несколько ниже, чем у практически здоровых лиц и составил 63,00 [57,90-65,90] г/л. У наиболее тяжелых пациентов МЖДГ с тяжестью С уровень общего белка крови составил 59,40 [54,20-61,90] г/л.

При исследовании показателей гипоксии у пациентов с МЖДГ выявлено достоверное развитие гипоксии по мере прогрессирования механической желтухи. Выявлено, что содержание лактата у больных класса А было умеренно повышенным –  $1,76 \pm 0,11$  ммоль/г белка по сравнению с нормой. У больных МЖДГ с тяжестью В показатели уровня лактата крови доходило до  $1,94 \pm 0,23$  ммоль/г белка. Значительное

повышение уровня лактата крови было обнаружено у пациентов с МЖДГ тяжести С, где этот показатель составил  $2,23 \pm 0,09$  ммоль/г белка.

При исследовании показателя пирувата его уровень у больных МЖДГ с тяжестью А составил  $1,58 \pm 0,058$  ммоль/г ( $\times 10^{-1}$ ). При МЖДГ с тяжестью В и С этот показатель составил  $2,49 \pm 0,08$  ммоль/г и  $3,14 \pm 0,07$  ммоль/г. Показатели коэффициента гипоксии (КГ) при МЖДГ тяжести А составляли в среднем  $11,12 \pm 0,24$  у.е., а у пациентов с МЖДГ тяжести В и С -  $12,14 \pm 0,29$  у.е и  $13,85 \pm 0,38$  у.е., соответственно.

Для улучшения непосредственных результатов хирургического лечения больных с механической желтухой доброкачественного генеза был разработан способ ранней диагностики острого гнойного холангита (Патент РФ №952 от 19.11.2018). Данный способ заключается в определении уровней прокальцитонина и интерлейкина-6 в сыворотке крови больных механической желтухой с острым гнойным холангитом.

Так, показатели IL-6 и прокальцитонин у пациентов с механической желтухой с острым гнойным холангитом составило  $12,4 \pm 2,3$  пг/мл и  $4,2 \pm 0,05$  нг/мл, тогда как у больных без острого гнойного холангита она составила  $3,8 \pm 0,2$  пг/мл и  $0,8 \pm 0,03$  нг/мл.

Полученные данные при декомпрессии желчных путей были сравнены и с операционными находками, во всех ( $n=12$ ) наблюдениях отмечалось совпадение данных.

Алгоритм инструментальных методов исследования диагностики МЖДГ и ее причин основан на принципе от простого к сложному (от неинвазивных методов к инвазивным).

Комплексное традиционное УЗИ было проведено всем больным МЖДГ, как в основной, так и в контрольной группе. Задачами УЗИ у больных с МЖДГ являются: определение причины билиарной обструкции, желчной гипертензии, диаметра желчных протоков, уровня и локализации зоны обструкции, состояние печеночно-двенадцатиперстной связи, БСДПК и головки поджелудочной железы и печени.

Компьютерная томография (КТ) для комплексной диагностики МЖДГ проводилась 25 пациентам. КТ позволила не только определить причину механической желтухи и её локализации, но и позволила, особенно при паразитарной желтухе и кистозных поражениях, выявить топографию кист, прилегание крупных сосудистых и желчных структур, а также уточнить состояние и объём функционирующей паренхимы и предварительно определить способы лечения и операционного доступа.

При патологии БСДПК и дистального отдела холедоха, а также поджелудочной железы и неэффективности современных лучевых методов диагностики МЖДГ выполняли эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС). Данный метод позволяет эффективно получить изображение внепеченочных билиарных путей, особенно супра- и ретродуоденального отдела холедоха, наличие конкрементов в холедохе, позволяет оценить изменения в головке поджелудочной железы. Преимуществом является меньшая инвазивность по сравнению с ЭРХПГ.

ЭУС при МЖДГ проводили 26 пациентам основной группы при затруднении выявили причины МЖДГ.

ЭРХПГ считают «золотым стандартом» в диагностике этиологии механической желтухи. Благодаря высокой информативности, данная методика получила широкое распространение в специализированных центрах. ЭРХПГ в настоящем исследовании была проведена у 136 больных МЖДГ в основной (n=115) и контрольной (n=21) группах.

При невозможности выполнения ЭРХПГ (нарушение анатомии пищеварительного тракта после перенесенной операции, стеноз и дивертикул пищевода), а также вторичных изменениях в зоне БСДПК (парафатеральные дивертикулы) предпочтение отдавали методике ЧЧХ, которую выполнили у 21 пациента с разными патологическими состояниями желчных путей, способствующие развитию МЖДГ.

Проведение комплексной многофакторной персонифицированной диагностики МЖДГ и ее причин с применением клинико – биохимических исследований, лучевых и инструментальных методов исследования позволило разработать диагностический алгоритм МЖДГ, позволяющий в считанные сроки установить причину, уровень и локализацию доброкачественной механической обструкции и выбрать патогенетически обоснованный метод лечения (рисунок 1).



Рисунок 1. – Алгоритм диагностики МЖДГ

В прогрессировании МЖДГ и ПН ведущую роль отводят иммунной системе. В ходе исследования было установлено, что по мере прогрессирования тяжести МЖДГ наблюдается повышение показателей маркеров эндотоксемии (МСМ до  $0,631 \pm 0,089$  и  $0,709 \pm 0,0018$  усл.ед), а также показателей гипоксии (лактат крови  $-1,94 \pm 0,23$  мкмоль/ч и  $2,23 \pm 0,09$  мкмоль/ч, пирувата -  $2,49 \pm 0,08$  мкмоль/ч и  $3,14 \pm 0,07$  мкмоль/ч), которые негативно влияют на иммунокомпетентные клетки, угнетая тем самым, их функциональную активность с нарушением цитокинового баланса.

Исследование иммунного статуса у больных класса А с МЖДГ показало отсутствие статистически значимых различий показателей лейкоцитов по сравнению с таковыми в сравнительной группе -  $6,81$  [ $6,05-7,00$ ],  $p=0,712$ . У данных больных отмечалась абсолютное ( $0,74$  [ $0,70-0,92$ ] $\times 10^9$ /л) и относительное ( $12,32$  [ $11,65-13,70$ ] $\%$ ) снижение показателей лимфоцитов при сравнении с таковыми в группе здоровых людей ( $p=0,01$ ). Наблюдалось уменьшение показателей  $CD4^+$  ( $40,15$  [ $34,65-44,05$ ]  $\%$ ) и  $CD8^+$  ( $27,41$  [ $22,70-29,95$ ]  $\%$ ) при сравнении с таковыми показателями в группе здоровых людей. Показатели Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) находились в пределах нормальных значений, составив ( $34,06$  [ $34,03-35,03$ ] $\%$ ) и ( $0,27$  [ $0,25-0,32$ ] $\times 10^9$ /л). Показатели иммунорегуляторного индекса ( $CD4^+/CD8^+$ ) находились в пределах нормы вследствие равномерного уменьшения показателей  $CD4^+$  и  $CD8^+$  клеток. При исследовании показателей состояния гуморального иммунной системы было выявлено относительное повышение клеток  $CD19^+$  ( $30,07$  [ $28,87-35,57$ ] $\%$ ), а также и тенденции к повышению клеток  $CD72^+$  ( $52,20$  [ $37,14-54,80$ ] $\%$ ).

Дисбаланс в иммунологических показателях у пациентов класса В была в основном обусловлена наличием еще дополнительных осложнений МЖДГ – холангита, билиарного сепсиса, на фоне билирубинемии. Увеличение показателей лейкоцитов у данных пациентов, оказалось статистически значимо выше, чем в группе пациентов с классом А, медианное значение при этом составило  $12,79 \times 10^9$ /л [ $11,52-13,01$ ], а также более выраженным было уменьшение показателей лимфоцитов, медианное значение которых в данной группе составило  $20,33\%$  [ $15,34-21,12$ ]. Наблюдалась тенденция и к уменьшению количества Т-клеток на фоне развития инфекционного процесса. Медианное значение абсолютного числа  $CD4^+$  клеток составило  $15,32\%$  [ $9,36-20,11$ ]. Степень нарушения состояния иммунной системы у данных больных оценивалась как средняя.

Наиболее значительные изменения со стороны иммунологических показателей отмечались у больных с классом С. Количество лейкоцитов было увеличенным до  $14,51 \times 10^9$ /л [ $12,88-17,33$ ], а число лимфоцитов было сниженным до  $18,05\%$  [ $13,05-20,85$ ]. Данные значения имели статистически значимые различия при сравнении как с нормальными величинами, так и при сравнении с группами больных классов А и В. Наблюдалось снижение показателей лимфоцитов у этих больных ( $18,00$  [ $12,50-27,07$ ] $\%$ ) и ( $0,39$  [ $0,25-0,70$ ] $\times 10^9$ /л), а также относительного

(12,00[6,54-19,62]%) и абсолютного ( $0,31[0,16-0,64]*10^9/\text{л}$ ) числа CD4<sup>+</sup> клеток, это указывало на угнетение хелперной активности лимфоцитарных клеток. Также отмечалось уменьшение абсолютного ( $0,2[0,15-0,55]*10^9/\text{л}$ ) и относительного количества CD8<sup>+</sup> клеток (13,00[6,05-26,75]%) и уменьшение значений иммунорегуляторного индекса.

Следует отметить, что данные изменения со стороны иммунологических показателей связаны с наличием высокого риска присоединения печеночной недостаточности и возникновения инфекционных и гнойно-септических осложнений МЖДГ.

Выявление иммунологических изменений у больных класса В и С можно расценивать, как тяжелую степень угнетения иммунной системы, требующую внесения коррекций в схему лечения. Наблюдалось выраженное уменьшение абсолютного ( $0,19*10^9/\text{л}$  [0,07-0,33]) и относительного (8% [2,25-15]) количества CD72<sup>+</sup> клеток, а также клеток, участвующих в экспрессии антител на главный комплекс гистосовместимости (HLA – DR<sup>+</sup> клетки).

У пациентов с механической желтухой и печеночной недостаточностью наблюдаются нарушения со стороны практически всех важнейших функций печени. Развившаяся желчная гипертензия сопровождается компрессией сосудов и уменьшением кровотока в печени в 2,0-2,5 раза, возникает сброс крови по располагающимся внутри печени капиллярам с формированием шунтирования крови. Уменьшение портальной кровотока приводит к стимуляции процессов ПОЛ и гипоксии тканей.

Так, по мере прогрессирования тяжести МЖДГ, обусловленной повышением уровня общего билирубина, наблюдается повышение уровня ДК, особенно при тяжести МЖДГ класса В и С ( $1,78\pm 0,17$  ол.пл/мг.ед и  $1,97\pm 0,10$  оп.пл/мг.ед) и МДА ( $4,8\pm 0,16$  нмоль/л и  $5,4\pm 0,22$  нмоль/л). Также у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза класса В и С с наличием признаков печеночной недостаточности отмечалось увеличение показателей ФНО-а ( $65,3\pm 3,4$  пг/мл и  $70,27\pm 2,4$  пг/мл, соответственно) и показателей интерлейкина-6 ( $6,95\pm 1,28$  U/ml и  $7,2\pm 1,12$  U/ml, соответственно). Наряду с этим у этих пациентов отмечали значительное повышение уровня лактата крови ( $2,5\pm 0,02$  ммоль/л и  $3,17\pm 0,04$  ммоль/л), что указывало на выраженное гипоксии печени.

Комплексное доплерографическое исследование гемодинамики печени проводилось у 74 больных с различными классами тяжести МЖДГ. Диаметр портальной вены у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза составляло 8,9-12,3 (при среднем значении  $10,72\pm 0,3$  мм), при этом в группе пациентов с МЖДГ класса А диаметры сосудов практически не отличались от таковых в группе контроля. Было выявлено значимое снижение показателей максимальной скорости тока крови по портальной вене на фоне усугубления тяжести заболевания. В группе пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза класса В и С показатели максимальной скорости тока крови оказались в 1,3 и 1,7 раз ниже

нормальных величин. Показатели диаметра портальной вены были значимо выше у больных с увеличенной концентрацией в крови билирубина более 100 ммоль/л, при сравнении с таковыми показателями в группе пациентов класса А, где концентрация билирубина в крови была ниже 100 ммоль/л. Показатели максимальной скорости тока крови у больных гипербилирубинемией ниже 100 ммоль/л не имели достоверных отличий от таковых показателей в группе контроля, при этом у больных с уровнем билирубина в крови более 100 ммоль (пациенты с МЖДГ класса В и С) этот показатель был в 1,3 раз ниже (25%). Следовательно, на основании проведенных доплерографических исследований кровотока в воротной вене у больных с МЖДГ выявлено следующее: по мере прогрессирования тяжести МЖДГ (В и С) и возрастания концентрации билирубина в плазменной части крови отмечается расстройство тока крови по портальной вене, что выражалось в уменьшении скорости тока крови в этом сосуде, т.е. наблюдалась выраженная обратная корреляционная связь между этими показателями –  $r = -0,7$  ( $p < 0,001$ ).

Для оценки дисфункции эндотелия и ее значение в патогенезе МЖДГ и печеночной недостаточности были изучены уровни маркеров эндотелиальной дисфункции в крови при различных степенях выраженности тяжести МЖДГ (таблица 6).

**Таблица 6. – Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в крови у больных с МЖДГ (n=68)**

Исследуемые показатели	Норма	Тяжесть МЖДГ			p
		Класс А (n=28)	Класс В (n=20)	Класс С (n=20)	
Эндотелин – 1, ммоль/л	0,5±0,04	0,7±0,02 $p_1 < 0,001$	0,9±0,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	1,3±0,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	<0,001
Оксид азота, кммоль/л	27,9±1,3	24,8±1,2 $p_1 < 0,05$	21,3±2,1 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	16,8±1,4 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	<0,001
Тромбомодулин (пг/мл)	88,2±6,3	89,7±7,11 $p_1 > 0,05$	80,5±7,0 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	52,6±4,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
ИЛ – 6, мг/мл	25,0±1,1	74,7±8,2 $p_1 < 0,001$	128,2±7,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	141,3±10,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	<0,001
ФНОα, пг/мл	32,0±1,5	67,5±2,1 $p_1 < 0,001$	106,5±2,7 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	124,3±2,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001

*Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между всеми группами больных (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p<sub>1</sub> - по сравнению с таковыми в норме, p<sub>2</sub> - по сравнению с таковыми у больных МЖДГ класса А; p<sub>3</sub> - по сравнению с таковыми у больных МЖДГ класса В (p<sub>1</sub> - p<sub>3</sub> - по U-критерию Манна-Уитни)*

Прогрессирование МЖДГ, эндотоксемии, а также значительное скопление продуктов ПОЛ в паренхиме печени, способствовало увеличению количества маркеров эндотелиальной дисфункции, особенно

при МЖДГ класса В и С. Так уровень эндотелина-1 при тяжести желтуха В и С составило  $0,9 \pm 0,1$  ммоль/л. О тяжести повреждения эндотелия свидетельствовало и снижение уровня оксида азота (NO) при МЖДГ класса В -  $21,3 \pm 2,1$  ммоль/л и класс С -  $16,8 \pm 1,4$  ммоль/л. Нарушенный эндотелий не может выработать необходимое количество NO, при этом он активно начинает вырабатывать цитокины и адгезионные молекулы, вследствие чего возникают еще более глубокие нарушения кровообращения в печени. Доказательством этому является значительное увеличение показателей провоспалительных цитокинов при МЖДГ класса В и С (ИЛ - 6 -  $128,2 \pm 7,3$  мг/мл и  $141,3 \pm 10,2$  мг/мл, ФНО $\alpha$  -  $106,5 \pm 2,7$  мг/мл и  $124,3 \pm 2,2$  мг/мл соответственно), а также ЦДЭ тяжести МЖДГ класса А -  $6,2 \pm 0,2$  кл/100мкл, класс В -  $8,6 \pm 0,4$  кл/100мкл и класс С -  $12,8 \pm 2,1$  кл/100 мкл.

Присоединение холангита при МЖДГ, способствовало более выраженным изменениям в показателях маркеров эндотелиальной дисфункции и эндотоксемии приводящее к печеночной недостаточности.

Так уровень МСМ у больных МЖДГ и ПН составило  $0,973 \pm 0,68$  усл.ед. и при наличии холангита -  $0,1274 \pm 0,7$  усл.ед. ДК составили  $1,58 \pm 0,17$  оп.пг/мг и  $1,97 \pm 0,10$  оп.пг/мг. МДА -  $3,9 \pm 0,12$  и  $4,8 \pm 0,16$  нмоль/мг. Значительно повышенным оказалось уровень СРБ, которое составило  $104,4 \pm 4,2$  мг/мл и  $158,2 \pm 7,2$  мг/мл. В результате возникновения дисфункции эндотелия у больных МЖДГ осложненное печеночной недостаточностью и холангитом. Другим значимым фактором повреждения эндотелия при МЖДГ является повышение уровня эндотелин-1, достигающее  $1,2 \pm 0,07$  ммоль/мл и  $1,4 \pm 0,05$  ммоль/мл, причиной увеличения которой является активация свободных радикалов. У наблюдавшихся больных отмечали снижение уровня оксида азота, составляющее  $19,2 \pm 1,3$  мкмоль-л и  $16,4 \pm 1,4$  мкмоль/л и уровня тромбомодулина  $78,6 \pm 5,4$  пг/мл и  $53,4 \pm 4,3$  пг/мл соответственно.

Возникшая при МЖДГ, осложненной печеночной недостаточностью и холангитом, дисфункция эндотелия сопровождается еще и более выраженными нарушениями кровообращения по воротной вене (таблица 7).

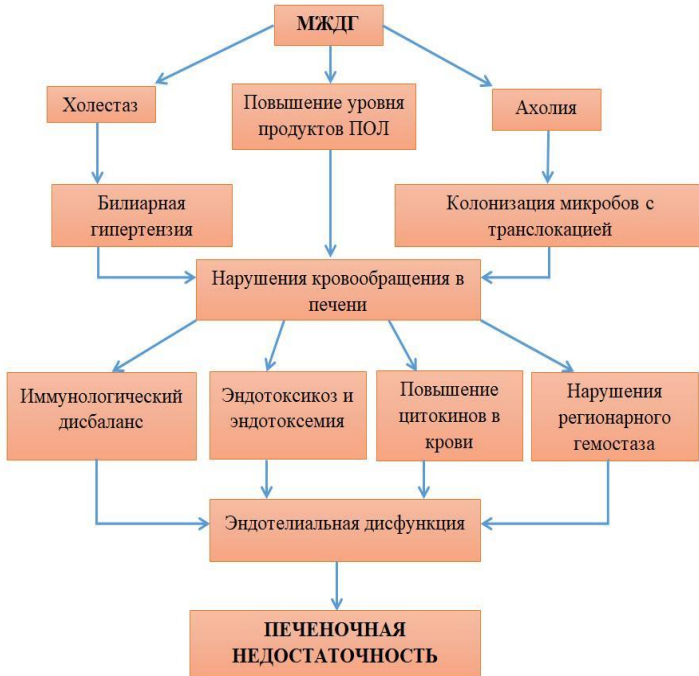
**Таблица 7. – Показатели портального кровообращения при МЖДГ, осложненной печеночной недостаточности и холангитом (n=40)**

Параметры портального кровообращения	Здоровые (n=20)	МЖДГ осложн. ПН (n=20)	МЖДГ, осложн. холангитом (n=20)	p
Диаметр воротной вены, см	$0,96 \pm 0,12$	$1,02 \pm 0,03$ $p_1 > 0,05$	$1,921 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$< 0,001$
Линейная скорость кровотока, см/сек	$16,4 \pm 1,2$	$19,8 \pm 1,3$ $p_1 < 0,05$	$25,1 \pm 1,4$ $p_1 < 0,001$	$< 0,001$
Объемная скорость кровотока, мл/мин	$1124 \pm 120$	$1321 \pm 124$ $p_1 < 0,001$	$1647 \pm 140$ $p_1 < 0,001$	$< 0,001$

*Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами больных (по U-критерию Манна-Уитни); p<sub>1</sub> - при сравнении с таковыми в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)*

Данные характеристики состояния кровотока в печеночных сосудах, а также показатели маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с МЖДГ могут выступать в качестве критерия развития печеночной недостаточности и присоединения холангита при МЖДГ.

На основании проведенных глубоких и всесторонних исследований в клинике разработана новая концепция патогенеза печеночной недостаточности при МЖДГ (рисунок 2).



**Рисунок 2. – Схема патогенеза печеночной недостаточности при МЖДГ**

Согласно разработанной концепции, доброкачественная обструкция желчных протоков, как правило сопровождается холестазом, ахолией и повышением содержания продуктов ПОЛ в крови. В дальнейшем развивающаяся билиарная гипертензия и транслокация бактерий способствуют нарушению печеночного кровообращения. Дальнейшее развитие событий происходит за счет нарушения как портального, так и артериального кровообращения в печени, способствующее снижению иммунологической реактивности организма, выраженной эндотоксемии, нарушением показателей гемостаза, а также повышением уровня цитокинов в крови. Указанные выше изменения в конечном итоге приводят к дисфункции эндотелия и развитию печеночной недостаточности.

Предложенная новая концепция патогенеза печеночной недостаточности при МЖДГ, дает основание в комплексе лечения



пациентов наряду с миниинвазивными и хирургическими методами диктует функцию эндотелия, а именно донаторов оксид азота, антиоксидантов и антиагрегантов.

Для профилактики печеночной недостаточности и уменьшения выраженности эндогенной интоксикации, а также с целью усиления эффективности проводимой терапии у 14 больных с МЖДГ инфузионные средства вводились внутривенно, что позволяло обеспечить высокую концентрацию вводимых непосредственно в печеночное кровеносное русло препаратов (рац. удост. №3395/R610 от 01.04.2014) (таблица 8).

**Таблица 8. – Показатели эндотоксемии и функционального состояния печени у больных МЖДГ с явлениями печеночной недостаточности до и после внутривенного введения лекарственных средств (n=14)**

Показатели	До внутривенного введения лекарственных средств	После в/п-ного введения лекарственных средств	P
АсАт, ммоль/л	1,3±0,05	0,49±0,02	<0,001
АлАт, ммоль/л	1,08±0,06	0,35±0,01	<0,001
Общий белок, г/л	52,5±2,3	67,3±3,4	<0,01
Креатинин, ммоль/л	119,6±9,2	85,8±6,3	<0,01
Мочевина, ммоль/л	11,7±0,4	5,5±0,6	<0,001
МДА, нмоль/мл	4,9±0,21	3,5±0,22	<0,001
Лактат крови, ммоль/л	3,2±0,3	1,2±0,1	<0,001

*Примечание: p - статистическая значимость различия показателей до и после внутривенного введения лекарственных средств (по T-критерию Вилкоксона)*

В портальное русло вводили антибиотики 1мл + гемасол 200мл + ремаксол 200мл.

С целью выведения из организма больных с МЖДГ, осложненной печеночной недостаточностью, патогенетически обоснованным является удаление альбуминосвязанные токсины (АСТ) и продуктов ПОЛ. Используемый в данном лечении альбумин выступает в качестве специфического молекулярного адсорбента, который в непрерывном режиме восстанавливается в Молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системе (МАРС), что позволяет вывести АСТ, играющий большую роль в развитии эндогенной интоксикации у больных с МЖДГ.

Для лечения МЖДГ, особенно для профилактики и лечения печеночной и полиорганной недостаточности у 6 больных с тяжелой степени желтухи класс С принимали альбуминовый диализ (МАРС) в сочетании с антигипоксантом и антиоксидантом ремаксол (Патент РТ №1230 от 28.12.2021).

При таком способе лечения наблюдается хороший детоксикационный эффект, исчезают признаки оксидантного стресса и

эндогенной интоксикации, цитолитического и холестатического процессов, нормализуется состояние гемодинамики и психического статуса больного. Также наблюдалось улучшение белково-синтетической функции печени, благодаря выведению из организма вредных токсинов и АСТ, и восстановлению белкового дефицита.

Основываясь на результатах комплексной диагностики МЖДГ и патогенетических механизмов ее развития заболевания, а также данных литературы в 310 наблюдениях у пациентов основной группы были выполнены различные по объёму и характеру оперативные вмешательства (таблица 9).

**Таблица 9. – Характер методов лечения МЖДГ у пациентов основной группы (n=310)**

Методы лечения	Количество	%
Миниинвазивные вмешательства (моновариант)	114	36,8
Двухэтапные миниинвазивные вмешательства	57	18,4
Двухэтапные (комбинированные) миниинвазивные и традиционные вмешательства	63	20,3
Традиционные первичные радикальные открытые вмешательства	76	24,5
Всего	310	100,0

В преобладающем большинстве случаев в 114 (36,8%) наблюдениях выполняли миниинвазивные вмешательства первично и радикально одноэтапно. В 57 (18,4%) наблюдениях производили двухэтапные миниинвазивные методы коррекции МЖДГ.

В результате миниинвазивное лечение МЖДГ осуществлено в 171 (55,2%) наблюдении. В 63 (20,3%) случаях выполнялось комбинированные методы хирургического лечения МЖДГ. При этом на первом этапе выполняли миниинвазивные декомпрессивные вмешательства, на втором – традиционные открытые лапаротомные вмешательства. В целом двухэтапные подходы в лечении МЖДГ была проведено в 120 (38,7%) случаях. Традиционные первичные открытые лапаротомные вмешательства были выполнены в 76 (24,5%) случаях.

В 120 (27,9%) наблюдениях из 430 клинического материала у пациентов контрольной группы придерживались традиционной общепринятой тактики без использования современных технологий (ретроспективный материал). Оперативные вмешательства тоже выполнялись традиционным методикой.

Основным критерием для выбора первоначального варианта минимально-инвазивного вмешательства, а также для определения сроков проведения последующих оперативных вмешательств у больных с МЖДГ являлись: выраженность синдрома механической желтухи, уровень и протяженность обструкции, причины МЖДГ, а также наличие или отсутствие выраженности печеночной недостаточности, печеночной

энцефалопатии, наличие других осложнений МЖДГ (билиарный сепсис, холангит, абсцессы), возраст пациентов и наличие сопутствующих патологий.

В клинике были выработаны объективные критерии выбора миниинвазивного и хирургического методов лечения МЖДГ (таблица 10).

**Таблица 10. – Объективные критерии выбора первого этапа миниинвазивного лечения МЖДГ**

Критерии	Метод предварительного миниинвазивного лечения МЖДГ		
	ЭПСТ	ЭПСТ+НБД	ЧЧХС
МЖДГ: Класс А Класс В Класс С	+ + +	- + +	+ + +
Уровень обструкции: Внутрипеченочный; Проксимальный Дистальный	- + +	- + +	+ + +
Трудный холедохолитиаз осложненной МЖДГ	-	-	+
Рубцовые стриктуры желчных протоков осложненной МЖ	+/-	+/-	+/-
Рубцовые стриктуры сформированных БДА ослож. МЖ	-	-	+
Эхинококкоз печени ослож. МЖ: Внутрипечен.блок Проксимальный Дистальный	- + +	- + +	+ + -
Стеноз БС ДПК	+	+	-
Рестеноз БС ДПК	+	+	-
Послеоперационная желтуха	-	-	+

Разработанные объективные критерии, основанные на результатах патогенетических механизмов развития МЖДГ, позволяет персонализировать выбор наиболее патогенетически обоснованного метода миниинвазивного лечения в обязательном порядке сочетающейся с предложенными консервативными мероприятиями.

Оценка степени тяжести МЖДГ, ее причины и уровня обструкции позволила определить оптимальный вид персонализированного вмешательства и сроки выполнения этапов миниинвазивной коррекции у пациентов основной группы (таблица 11).

Так при степени тяжести МЖДГ, относящейся к классу А, проведение на начальном этапе радикальной эндоскопической папиллосфинктеротомии считали безопасным. По мере нормализации оттока желчи у больных с обтурацией желчных путей в сочетании с

холедохолитиазом и калькулезным холециститом, в случае отсутствия осложнений первоначально выполнялась лапароскопическая холецистэктомия на 3-5 сутки. У больных со степенью тяжести МЖДГ МЖДГ класса В и С на первом этапе выполнялись миниинвазивные эхоконтролируемые вмешательства с назобилиарным дренированием (ЭПСТ или ЧЧХС). После снижения показателей билирубина в крови и исчезновения признаков печеночной недостаточности и холангита, по мере стабилизации больного и достижения оценки степени тяжести МЖДГ уровня класса А и В на фоне сочетанной комплексной консервативной терапии вторым этапом производилось восстановление естественного пассажа желчи. Необходимый момент для проведения радикальных хирургических вмешательств определялся уменьшением уровня билирубина в крови и нормализацией основных лабораторных показателей.

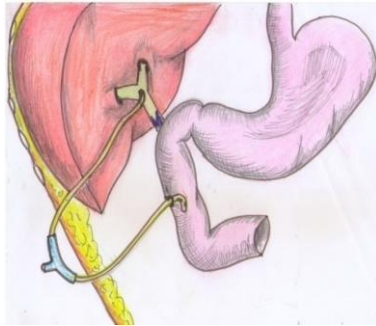
**Таблица 11. – Тактика этапных минимально-инвазивных вмешательств у пациентов с МЖДГ в зависимости от тяжести синдрома МЖ**

Класс тяжести	Этапные минимально-инвазивные вмешательства
Класс А	Стартовый и окончательный этап: ЭПСТ с ЛХЭ, ЛХЭ с ХДА
Класс В	Стартовый этап: ЭПСТ или ЧЧХС с НБД и наружным дренированием, достижение показателей класса А. Второй этап: радикальное устранение причины МЖДГ.
Класс С	Стартовый этап: ЭПСТ или ЧЧХС, НБД или антеградное дренирование. Достижение показателей В и А. Второй этап: радикальное лечение этиологии МЖДГ

В клинике разработана новая методика декомпрессии желчных протоков при лечении МЖДГ, которые в значительной степени снижают гнойные осложнения и адекватно возвращают желчь в просвет ДПК (Рац. удост. №000099 аз 07.12.2014) (рисунок 3).

Разработанная методика позволило эффективно снизить гипербилирубинемии, нормализовать уровень цитолитических ферментов и выполнить оперативные вмешательства в благоприятных для пациентов условиях.

На высоте МПЖ, печеночной недостаточности и паразитарного холангита, выполнение традиционных открытых вмешательств весьма рискованно и как правило она сопровождается высокой послеоперационной летальностью.



**Рисунок 3. – ЧЧХС и ЧЧДС. Отведение желчи в просвет ДПК**

В клинике разработано методика комбинированного миниинвазивного лечения МПЖ, осложненной печеночной недостаточностью и паразитарном холангитом (**рац. удост. №3446/R834 от 12.11.2021**). Благодаря наружно-внутреннему дренированию желчных протоков были созданы благоприятные условия для санации нагноившейся кисты от элементов паразита, хитиновых оболочек, фрагментов кисты. По данным УЗИ отмечено уменьшение в диаметре остаточной полости в печени и нормализации клинико-лабораторных показателей. Эти пациенты были выписаны и при контрольном обследовании через 1,5-2 месяца данных за остаточной полость не выявлено.

При МЖДГ 234 больным были выполнены различные варианты миниинвазивного лечения. Так, миниинвазивные оперативные вмешательства в моноварианте были выполнены 114 (36,8%) больным. При этом в 63 (20,3%) наблюдениях выполнялось ЭПСТ с литоэкстракцией, в – 31 (10%) ЭПСТ и в 13 (4,2%) – ЭПСТ с НБД.

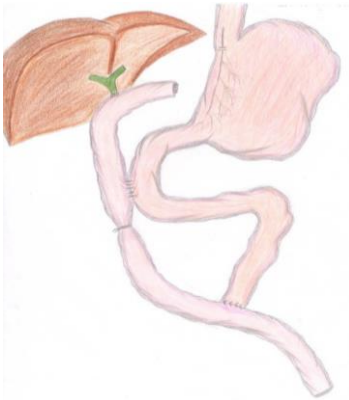
В 7 (2,3%) наблюдениях для коррекции МЖДГ выполнялось ЛХЭ с холедохотомией и глухим швом ОЖП (n=3), также ЛХЭ с холедохотомией и формированием ХДА (n=4).

Для лечения нарушений иммунной системы больным МЖДГ с средней степенью тяжести желтух класс В (n=18) и тяжелой степени желтухи – класс С (n=18) в послеоперационном периоде проводили иммунокоррекцию в применение иммунофана. Ведение препарата начинали сразу пред- и послеоперационном периоде. Препарат вводили внутримышечно в дозе 1,0 мл, 0,005% раствора ежедневно курсом 10 инъекций.

Так, у пациентов, не получавших иммунокорректирующую терапию, в показателях иммунограммы отмечали следующее: повышенные показатели уровня содержания в сыворотке крови IgA ( $5,04 \pm 0,32$  мг/мл) и циркулирующие иммунные комплексы - ЦИК ( $80,74 \pm 8,15\%$ ), увеличение показателей IL-6 ( $5,15 \pm 0,67$  IU/ml), увеличение показателей фагоцитарного числа ( $12,0 \pm 3,32$ ).

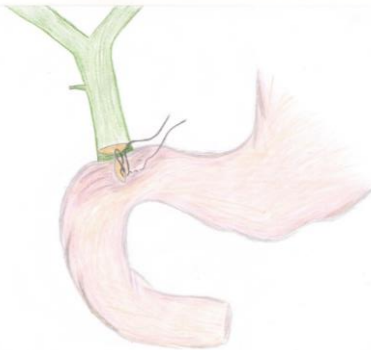
В клинике разработана методика диссоциация желчных и панкреатических протоков, которые устраняют эти недостатки (**Патент**

**РТ №1231 от 28.12.2021).** (рисунок 4). Выполненная операция диссоциация желчных и панкреатических протоков по разработанной методике включающей поперечное пересечение холедоха в супрадуоденальном участке с полным перекрытием дистального отдела его конца с формированием термино-латерального гепатикоеюноанастомоза, отличающийся тем, что для профилактики «синдрома низкого отведения желчи» и пептический язв Ру-петли операция дополняется формированием анастомоза бок в бок между Ру-петли и ДПК с заглушкой по Шалимову в сочетании СтВ и пилоропластикой.



#### **Рисунок 4. – Сформированный гепатикоеюноанастомоз**

В клинике разработана методика формирования поперечного ретродуоденального холедоходуоденоанастомоза в значительной степени снижающее развитие синдрома «слепого мешка» и «регургитационного холангита» (**Рац. удост. №3445/R833 от 12.11.2021**) (рисунок 5).



#### **Рисунок 5. – Формирование ретродуоденального поперечного холедоходуоденоанастомоза с наложением гофрирующих швов**

Важное значение в лечении пациентов с МЖДГ на почве РС ГЕА, является профилактика развития рестриктур. Для этого рубцово изменений ГЕА, выделяли в пределах здоровых тканей гепатикохоледоха

выше до уровня конfluence и регепатикоюанастомоз накладывали на неизмененных для анастомозирования тканей (Рац. удост. №3442/R830 от 12.11.2021) (рисунок 6).



**Рисунок 6. – Способ формирования регепатикоюанастомоза**

При лечении МЖДГ, обусловленной желчнокаменной болезнью и её осложнениями, кистозными заболеваниями желчных протоков, рубцовыми стриктурами желчных протоков и сформированных билиодигестивных анастомозов, а также доброкачественными заболеваниями поджелудочной железы, язвенной болезнью ДПК с пенетрацией в БД ДПК и послеоперационной желтухи, выполняли первично сложные разнообразные по характеру и объёму традиционные открытые оперативные вмешательства при МЖДГ у больных основной группы (n=76). В предоперационном и в раннем послеоперационном периоде этим больным проводили одновременно комплексное медикаментозное лечение, направленное на коррекцию иммунного статуса, цитокинового профиля, оксидантного стресса, а также эндотелиальной дисфункции и антимикробной терапии.

Для лечения пациентов контрольной группы применялись различные общеизвестные оперативные вмешательства из лапаротомного доступа.

Непосредственные результаты лечения больных МЖДГ во многом зависели от персонифицированного подхода к методам операции с учетом объективных критериев, разработанных и усовершенствованных методов хирургического и консервативного лечения этого заболевания.

При анализе послеоперационных осложнений у 310 пациентов основной группы, различные по характеру послеоперационные осложнения наблюдались в 74 (23,9%) случаях после выполнения мини-инвазивного, в 171 (55,2%) случае применения моновариантного вмешательства, в 37 (37/171, 21,6%) случаях после двухэтапного вмешательства. Летальность после мини-инвазивных вмешательств составила 26 (26/171, 15,2%). Больным основной группы, которым в 76 (76/310, 24,5%) случаях вынужденно были выполнены первично – радикальные традиционные вмешательства, различные по характеру и

тяжести осложнения наблюдались в 24 (24/76, 31,6%) случаях с 12 (12/76, 15,8%) летальными исходами.

Среди 63 (63/310, 20,3%) больных, у которых применялся второй этап традиционных оперативных вмешательств, послеоперационные осложнения отмечались в 13 (13/63, 20,6%) случаях, летальных исходов не было.

Таким образом, при применении персонифицированного подхода, основанного на патогенетических механизмах МЖДГ и одновременного комплексного включения пред- и послеоперационной патогенетически обоснованной терапии, а также разработанных и усовершенствованных методик оперативных вмешательств, в целом, у больных основной группы различные по характеру послеоперационные осложнения были у 74 (74/310, 23,9%) больных, с 38 (12,3%) летальными исходами, при этом у больных с МЖДГ класса С летальность составила 4,8%.

У пациентов контрольной группы (n=120), у которых выполнялись общеизвестные традиционные открытые вмешательства, послеоперационные осложнения различного характера были у 55 (45,8%) больных с 26 (21,7%) летальными исходами.

Миниинвазивные либо декомпрессивные вмешательства при МЖДГ, как правило, сопровождаются различными послеоперационными осложнениями, главным образом, обусловленные быстрой и высокой потерей желчи, т.е. развитие синдрома быстрой билиарной декомпрессии (СББД), имеющее место у 38 наблюдавшихся больных.

Во всех наблюдениях «декомпрессивное» пособие осуществлялось при гипербилирубинемии и тяжести МЖДГ класса В и класса С (таблица 12).

Как видно из представленной таблицы, СББД наиболее часто развивался при критических уровнях гипербилирубинемии, превышающей 150 мкмоль/л (в среднем  $48,8 \pm 74,9$  мкмоль/л). Клинически «декомпрессивный» синдром проявился нарастанием признаков печеночной недостаточности в течение 4-7 суток после отведения желчи.

**Таблица 12. – Распределение больных СББД при различных видах декомпрессии (n=38)**

Тяжесть МЖДГ	ЭПСТ (n=10)	ЧЧХС (n=10)	Традиционные открытые методики с наружным дренированием билиарного тракта	
			ОЖП (n=12)	холецистостомия (n=6)
Класс В	4	3	4	2
Класс С	6	7	8	4
Всего	10	10	12	6

Следует отметить, что СББД развивалось у пациентов МЖДГ, у которых наблюдался длительный срок желтухи: рубцовые стриктуры желчных протоков (n=6) и сформированных билиодегистивных анастомозов (n=7), кистозные поражения внутривнутрипеченочных желчных



протоков (n=9), а также холедохолитиаз (n=16). Практически в 90% уровень обструкции желчных протоков был высоким.

Для оценки темпа декомпрессии и эффективности методов желчеотведения, у пациентов с СББД учитывали следующие параметры: суточный дебит желчи по НБД или ЧЧХС и динамику биохимических параметров сыворотки крови.

Суточный дебит желчи у пациентов МЖДГ во многом зависел от характера основного заболевания, уровня поражения желчевыводящей системы, а также методом декомпрессии видом дренажной трубки, исходной билирубинемией и длительностью МЖДГ. Так, у пациентов после ЭПСТ с НБД среднесуточный дебит желчи составил  $381 \pm 53,8$  мл, после ЧЧХС –  $488,1 \pm 93,2$  мл, после холецистостомии –  $324,7 \pm 68,34$  и после наружного дренирования ОЖП –  $428,6 \pm 85,4$  мл.

При развитии СББД у наблюдавшихся 38 пациентов, независимо от вида выполненной декомпрессии желчных путей, на 8-9 сутки постдекомпрессионного периода наблюдались значительные изменения в показателях функционального состояния печени.

Так, исходно у наблюдавшихся пациентов МЖДГ, которым выполнили ЭПСТ с НБД, регистрировались сопоставимые средние значения биохимических маркеров холестаза: общий билирубин –  $302,1 \pm 17,3$  мкмоль/л, прямая фракция (ПФ) –  $204,6 \pm 14,9$  мкмоль/л, непрякая фракция (НФ) –  $97,8 \pm 16,1$  мкмоль/л, АСТ –  $173,5 \pm 8,6$  Ед/л, АЛТ –  $168,1 \pm 6,4$  Ед/л, ЩФ –  $774,7 \pm 72,3$  Ед/л, ГГПП –  $241,4 \pm 27,2$  Ед/л.

Полученные данные биохимического исследования сыворотки крови у больных МЖДГ позволяют констатировать, что некупированная билиарная гипертензия сопровождается цитолитическими процессами в паренхиме печени независимо от этиологического фактора. После ЭПСТ с НБД исследовались показатели биохимии печени на 3, 7 и 9 сутки постдекомпрессионного периода.

В процессе исследования было установлено, что на 7 сутки постдекомпрессионного периода наблюдается достоверный регресс уровня ОБ ( $138,2 \pm 14,3$  мкмоль/л) и НФ ( $51,8 \pm 13,0$  мкмоль/л). За этот же период после ЭПСТ НБД наблюдалось достоверное снижение уровня АЛТ ( $82,7 \pm 6,1$  Ед/л) и ЩФ ( $397,4 \pm 37,5$  Ед/л).

После выполнения ЧЧХС отмечалось достоверное снижение уровня билирубина и печеночных проб на 3-и сутки, что указывало на более раннее развитие СББД у пациентов с МЖДГ.

После выполнения ЧЧХС наблюдалось бесконтрольное, достаточно быстрое отхождение желчи из печени, которое сопровождалось уменьшением диаметров внутрпеченочных желчных протоков, а в ряде случаев и их исчезновением при УЗИ, значительным снижением уровня билирубина и его фракций, а также уровня цитолитических ферментов на 3 и 6 сутки. Неконтролируемое снижение билиарной гипертензии и поступление микробных токсинов через портальное русло вследствие холемии, а также продуктов ишемии, в дальнейшем способствуют вторичному острому повреждению печени,

которое характеризуется повышением уровня билирубина и его фракций и значений цитолитических ферментов.

Клиническое проявление СББД характеризуется 4 главными синдромами, подтверждающимися клинико-биохимическими методами исследования. В 18 (47,4%) случаях отмечался синдром печеночной недостаточности, в 10 (26,3%) случаях отмечался гепато-ренальный синдром. Синдром печеночной энцефалопатии доминировал у 6 (15,8%) больных и в 4 (10,5%) случаях имело место синдром коагулопатии (расстройство гемостаза).

Для понимания сущности патогенеза СББД при МЖДГ у 38 наблюдавшихся больных выполнялась катетеризация пупочной вены для взятия портальной крови и проведения внутривенной инфузионной терапии. Оттекающая из печени кровь забиралась из подключичной вены для изучения функционального состояния печени при СББД.

При МЖДГ, показатели эндотоксемии, продуктов перекисного окисления липидов, а также уровня провоспалительных цитокинов были весьма высокими. Эти вещества оказывают повреждающее действие на гепатоциты, в конечном итоге вызывая дисфункцию эндотелия, выражающуюся в снижении уровня оксида азота до  $16,8 \pm 4,2$  ммоль/л, увеличении эндотелина – 1 до  $1,3 \pm 0,17$  ммоль/мл, ЦДЭК –  $12,8 \pm 2,1$  кл/100 и фактора Виллебранда –  $210,5 \pm 18,7\%$ . Колонизация микробов в кишечнике, вследствие отсутствия желчи, приводит к распаду и большому количеству эндотоксина, о чем свидетельствует увеличение содержания концентрации эндотоксина (ЭТ) до  $324 \pm 7,4$  Ед/мл, МСМ –  $0,53 \pm 0,23$  усл.ед. Так, в постдекомпрессивном периоде у больных с СББД в портальной крови, содержание МСМ составило –  $0,44 \pm 0,2$  усл.ед, концентрации эндотоксина –  $415 \pm 8,2$  Ед/мл, также высоким было содержание МДА –  $4,7 \pm 0,16$ , цитокинов (ФНО $\alpha$  –  $65,3 \pm 3,4$ , ИЛ –  $6 - 3,8 \pm 1,8$  V ml) и эти токсические вещества, повреждая печень вторично приводят к прямому поступлению бактерий и ЭТ, а также продуктов ПОЛ через пространство Диссе в вены печеночных долек – холангиовенозный рефлюкс.

Для изучения печеночного кровотока и характера его изменений при СББД были изучены доплерографические параметры кровотока в портальной вене (таблица 13).

**Таблица 13. - Допплерографические параметры кровотока в воротной вене при СББД (n=38)**

Параметры	МЖДГ (n=38)	СББД (n=38)	p
Диаметр ВВ, мм	$12,02 \pm 2,41$	$11,10 \pm 2,04$	$>0,05$
V <sub>мин</sub> ВВ, см/сек	$17,13 \pm 2,32$	$25,93 \pm 2,67$	$<0,001$
V <sub>мин</sub> СВ, см/сек	$17,97 \pm 2,26$	$26,62 \pm 2,22$	$<0,001$
V <sub>общ</sub> ВВ, мл/мин	$640,4 \pm 36,1$	$1242,1 \pm 42,2$	$<0,001$

*Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между нормой и СББД (по U-критерию Манна-Уитни)*

Показатели портальной гемодинамики при СББД являются средством объективного контроля и прогнозирования развития данного осложнения декомпрессивных вмешательств.

Для прогнозирования риска развития СББД выделили основные предикторы:

-показатели уровня билирубина за счет непрямой фракции в первые 2 суток постдекомпрессивного периода с одновременным снижением альбумина плазмы крови;

- повышение показателей уровня МСМ, ЭТ и продуктов ПОЛ по сравнению с додекомпрессивным периодом;

- повышение маркеров эндотелиальной дисфункции;

- повышение показателей МНО и Д-димеров;

- неадекватное восстановление портального кровотока по данным доплерографии;

- быстрое исчезновение или уменьшение диаметров, расширенных внутрипеченочных желчных протоков по данным УЗИ (на 2-3 сутки).

Проведенное комплексное исследование позволило разработать патогенетическую концепцию СББД (рис. 7).

Разработанная концепция патогенеза СББД при МЖДГ дала основания разработать комплексные лечебно-профилактические мероприятия. Комплексные лечебно – профилактические мероприятия включают в себя:

1. Применение методик декомпрессии желчных протоков, снижающих большую желчепотерю, замедляющую темп желчеотведения (НБД, использование назобилиарного дренажа стандартной длины и диаметра, а также формирование узких, клинических билиодегистивных анастомов).

2. Внутривенное введение (0-20% раствора альбумина).

3. Инфузия гепатопротекторных препаратов.

4. Назначение антиоксидантов и антигипоксантов, а также препаратов энергокорректирующего действия (ремаксол в/в капельно 800 мл).

5. Для лечения дисфункции эндотелия назначался препарат «Тивортин донатор NO (оксида азота)» по 100,0мл в/в капельно 2 раза в сутки.

6. При признаках гепаторенального синдрома – отмена диуретиков, введение раствора 20% альбумина из расчета 1г/кг, внутривенное введение селективных вазоконстрикторов из группы терлипессана до 5000 мкг/сут, введения коллоидов (кристаллоидов) под контролем ЦВД.

7. Применение антибактериальных препаратов при признаках СВР по строгим показаниям, вследствие гепато- и нефротоксичности многих из них.

8. При проявлении симптоматики печеночной энцефалопатии – обеспечение ежедневного стула для полноценной элиминации продуктов аммонийной микрофлоры кишечника, назначение препаратов лактулозы per os и в клизмах, неабсорбируемых антибиотиков из группы риафаксимины per os, инфузия препаратов L – орнитина - L – аспартата.

9. При повышении уровня Д-димеров - высокие дозы ингибитора фибринолиза и применение антикоагулянтов и дезагрегантов с тщательным контролем показателей системы гомеостаза.



**Рисунок 7. - Схема патогенеза СББД.**

При изучении результатов комплексного лечения больных МЖДГ, независимо от вариантов хирургического лечения, важное значение имеет оценка отдаленных результатов и качества жизни пациентов. В этом плане анализ осложнений, которые возникают в виде рецидивов заболевания, развития холангита и других хирургических осложнений, очень велик. В сроки от 6 месяцев до 5 лет были изучены отдаленные результаты у 205 больных (66,1%) основной группы и 72 (60,0%) контрольной группы.

Оценка отдаленных результатов по критерию возврата болезни (рецидивов), холангитов, требующих повторных операций и осложнений со стороны брюшной стенки (грыжи, свищи), позволила выделить следующую характеристику больных:

1. Хорошие отдаленные результаты (нет холангита, рестенозов, рецидивов МЖДГ и других хирургических осложнений);

2. Удовлетворительные отдаленные результаты (атаки холангита, без наличия рестриктур и рецидива МЖ, наличие желчи).
3. Неудовлетворительные результаты (рецидив МЖ), наличие грыжи больших размеров, рестриктуры.

Хорошие отдаленные результаты у больных МЖДГ после мини-инвазивного лечения (n=124) отмечены у 110 (88,7%) больных, удовлетворительные – у 10 (8,1%), неудовлетворительные – у 4 (3,2%). Из 10 больных с удовлетворительными отдаленными результатами, атака холангита, у 6 (4,8%) больных возникали после ЭПСТ, а в 4 (3,2%) после видеолапароскопической ХЭ с холедохотомией. Рецидивы МЖДГ, обусловленные неудовлетворительными отдаленными результатами лечения мини-инвазивным методом, возникли у 4 (3,2%) больных с высокими рубцовыми стриктурами желчных протоков (n=1) и рестриктур БС ДПК.

В основной группе больных, которым выполнялись комбинированные оперативные вмешательства (на первом этапе, мини-инвазивные, на втором традиционные открытые) (n=41), хорошие результаты были отмечены у 32 (78,0%) больных, удовлетворительные – у 5 (12,2%) и неудовлетворительные у 4 (9,8%) пациентов. Необходимо отметить, что атака холангита без наличия МЖ у этих пациентов проходила после проведения комплексной консервативной терапии, в то же время у пациентов с неудовлетворительными результатами они были связаны с наличием рецидивов эхинококковой болезни (n=3) и большой вентральной грыжей (n=1). Во всех случаях потребовалось выполнение повторных оперативных вмешательств.

Изучение отдаленных результатов первично–радикальных оперативных вмешательств, выполненных традиционным способом и удовлетворительным методом, у больных основной группы (n=40) показало, что хорошие отдаленные результаты отмечали у 28 (70,0%) больных, удовлетворительные – 6 (15,0%) и неудовлетворительные еще у 6 (15,0%) пациентов.

Рецидивы холангита и синдрома МЖДГ, являющиеся причинами удовлетворительных и неудовлетворительных отдаленных результатов у этой группы больных были обусловлены сужением ГЭА (n=4), БСДПК (n=2), а также наличием развития больших послеоперационных вентральных грыж (n=6), требующих повторных оперативных вмешательств.

Таким образом, при МЖДГ мини-инвазивные вмешательства, являются патогенетически обоснованными методами лечения, а у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском – альтернативой хирургического внутреннего отведения желчи. В остальных клинических случаях (врожденные кистозные поражение желчных протоков, рубцовые стриктуры желчных протоков и сформированные билиодегистивные анастомозы, при неудачах и осложнениях мини-инвазивных вмешательств) МЖДГ должна быть устранена традиционными открытыми методами.

## ВЫВОДЫ

1. Основными причинами развития МЖДГ в 47,4% случаев являются ЖКБ в сочетании с холедохолитиазом и в 3,5% - ЖКБ, осложненная развитием синдрома Мириizzi, в 18,4% - стеноз БДС ДПК, в 7,2% случаев - рубцовые стриктуры желчных протоков и сформированных билиодигестивных анастомозов, в 11,4% - паразитарная (эхинококковая) желтуха, в 4,4% случаях - билиарный панкреатит, в 1,2% - головчатый псевдотуморозный панкреатит, в 3,7% - врожденные заболевания желчных протоков (болезнь Кароли (n=6) и киста холедоха (n=10)), и в 0,9% случаях - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки с пенетрацией в БДС и общий желчный проток, а также послеоперационная желтуха – в 1,9% случаев.
2. Диагностика МЖДГ должна быть комплексной с применением разработанного диагностического алгоритма, включающего современные клиничко-биохимические и лучевые методы диагностики, а также эндоскопические методы, позволяющие выявить причину и уровень обструкции.
3. По мере прогрессирования тяжести МЖДГ (класс В и С) наблюдаются значительные и выраженные биохимические и морфофункциональные изменения, нарушения кровообращения в печени, прямо коррелирующее с тяжестью печеночной недостаточности.
4. Ведущими механизмами формирования печеночной энцефалопатии при различной степени тяжести МЖДГ являются эндогенная интоксикация, гипоксия, «оксидантная эндотоксемия», нарушения цитокинового профиля и аммонийная интоксикация.
5. Выбор способа и метода миниинвазивного декомпрессивного вмешательства в каждом конкретном случае имеет строго дифференцированный подход и зависит от степени тяжести синдрома механической желтухи, уровня обструкции, причин МЖ, а также наличия или отсутствия выраженности печеночной недостаточности, печеночной энцефалопатии, наличия других осложнений МЖДГ (билиарный сепсис, холангит, абсцессы), возраста пациентов и наличия сопутствующих патологий.
6. Разработанные объективные критерии, основанные на результатах патогенетических механизмов развития МЖДГ, позволяют персонафицировать выбор срока и наиболее патогенетически обоснованного метода миниинвазивного и хирургического лечения, в обязательном порядке сочетающегося с предложенными консервативными мероприятиями.
7. Наличие МЖДГ класса В и С считали показанием к использованию в качестве стартового этапа миниинвазивного вмешательства (ЭПСТ с НБД или ЧЧХС) миниинвазивного эхоконтролируемого вмешательства, которое направлено в основном на ликвидацию патогенетического механизма, приводящего к развитию печеночной недостаточности и воспалению в желчевыводящих путях.

8. При противопоказаниях к ЭПСТ (анатомические особенности билиодуоденальной зоны, перенесенные ранее операции – резекция желудка по Бильрот 2, наличие билиодигестивных анастомозов на длинной петле тонкой кишки и неэффективность транспапиллярных вмешательств), а также при высоких стриктурах желчных протоков и внутрипеченочных доброкачественных поражениях (эхинококковые кисты, болезнь Кароли, кисты холедоха) с развитием механической желтухи, методом выбора первого этапа лечения являются антеградные эхоконтролируемые вмешательства – ЧЧХС под УЗ-контролем и подготовка больных к реконструктивным операциям.

9. При наличии нескольких конкрементов в просвете желчных протоков (сложный холедохолитиаз), невозможности выполнения (отсутствие технических возможностей) или отказе от этапных миниинвазивных вмешательств, безуспешности применения, либо при возникновении осложнений во время проведения миниинвазивных вмешательств, при наличии врожденных и приобретенных кистозных поражений внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, а также при развитии послеоперационной механической желтухи, протяженных стриктур желчных протоков и сформированных билиодигестивных анастомозов, оптимальными методами лечения являются открытые традиционные лапаротомные оперативные вмешательства.

10. Разработанные и усовершенствованные методы хирургического лечения МЖДГ необходимо дополнять и сочетать с комплексной инфузионной терапией, цитокино- и иммунокорригирующей терапией, альбуминовым диализом в сочетании с антиоксидантной и антигипоксической терапией для профилактики и терапии печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии.

11. Строгое применение персонифицированной пациенто-ориентированной хирургической тактики с применением разработанных и усовершенствованных патогенетически обоснованных методов миниинвазивных декомпрессивных вмешательств на желчных протоках и открытых реконструктивно-восстановительных вмешательств способствовало снижению частоты послеоперационных внутрибрюшных и раневых осложнений на 23,9% и летальных исходов на 12,3% по сравнению с пациентами контрольной группы.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для диагностики МЖДГ рекомендуется применение разработанного диагностического алгоритма, позволяющего в ранние сроки установить причину, уровень и локализацию доброкачественной механической обструкции.

2. Для профилактики печеночной недостаточности, снижения эндогенной интоксикации и повышения эффективности лечения МЖДГ целесообразно проведение внутривенной инфузионной терапии, позволяющей вводить лекарственные средства большой концентрации непосредственно в кровеносное русло печени.

3. С целью предоперационной подготовки больных с МЖДГ класса С, осложненной развитием печеночной недостаточности и энцефалопатии, рекомендуется проведение разработанного альбуминового диализа – МАРС в сочетании с антигипоксантной и антиоксидантной терапией.
4. При МЖДГ класса В и С целесообразно хирургические вмешательства выполнять в два этапа с применением на первом этапе ЭПСТ с НБД или эхоконтролируемых пункционно-дренирующих вмешательств, и в последующем, после достижения показателей класса А, выполнять радикальные оперативные вмешательства.
5. С целью профилактики ахоличного синдрома и его осложнений у больных с высокими и протяженными стриктурами целесообразно проведение разработанной антеградной декомпрессии желчных протоков с возвращением желчи в просвет двенадцатиперстной кишки.
6. Оптимальным методом реконструктивного оперативного вмешательства при МЖДГ, обусловленной тубулярной стриктурой ОЖП, первичными или рецидивными стриктурами БС ДПК, является разработанная методика диссоциация желчных и панкреатических протоков.
7. Разработанная методика поперечного холедоходуоденоанастомоза позволяет в значительной степени снизить развитие синдрома «слепого мешка» и «регургитационного холангита».
8. Для снижения частоты синдрома «быстрой билиарной декомпрессии» у больных МЖДГ необходимо применение назобилиарного дренажа со стандартными размерами и дренажных трубок, обеспечивающих медленный темп декомпрессии желчных протоков при гипербилирубинемии выше 180 мкмоль/л, в сочетании с предложенным комплексом лечебно-профилактических мероприятий с учетом разработанной концепции патогенеза СББД при МЖДГ.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Курбонов, К.М. Диагностика и тактика лечения острого гнойного холангита / К.М. Курбонов, Н.М.Даминова, У.Х. Гаюров, К.Р.Назирбоев, С.Муминов// **Журнал Доклады Академия наук Республики Таджикистан**. - 2015. - №3(58), - С.257-261.
2. Курбонов, К.М. Комплексная интенсивная терапия острого гнойного холангита/ К.М. Курбонов, Ф.И.Махмадов, К.Р.Назирбоев, У.Х. Гаюров // **Вестник педагогического университета**. - 2015- №2(63-2). - С. 226-232.
3. Курбонов, К.М. Диагностика и лечение рубцовых стриктур желчных протоков/ К.М. Курбонов, Н.А.Расулов, К.Р.Назирбоев // **Эндоскопическая хирургия**. – 2016. - №2. - С.32-35.
4. Курбонов, К.М. Диагностика и тактика лечения рестриктур желчных протоков и сформированных билиодигестивных анастомозов/К.М. Курбонов, Н.А.Расулов, К.Р.Назирбоев // **Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения**. – 2016. - №4. - С. 48-53.
5. Курбонов, К.М. Хирургическое лечения «свежих» повреждений желчных протоков /К.М. Курбонов, Ф.И.Махмадов, Н.А.Расулов, К.Р.Назирбоев,



- У.У.Мансуров //Материалы XXIII Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». Минск. – 2016. –С. 52-53.
6. Курбонов, К.М. Особенности диагностики и хирургической лечении рубцовых стриктур желчных протоков/К.М. Курбонов, Н.А.Расулов, К.Р.Назирбоев //Материалы XXIII Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». Минск. – 2016. – С. 130.
7. Курбонов, К.М. Оптимизация диагностики и лечения различных типов рубцовых стриктур желчных протоков/К.М. Курбонов, Н.А.Расулов, К.Р.Назирбоев//**Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.** – 2017. - №2. - С. 47-50.
8. Курбонов, К.М. Панкреато-билиарные осложнения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки /К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев // **Журнал здравоохранения Таджикистана.** – 2018. - №1. - С.34-40.
9. Курбонов, К.М. Эндотоксикоз и показатели уровня цитокинов у больных с механической желтухой неопухолевого генеза/К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев // **Новости хирургия.** - 2017. - Т.25. - №4. - С. 359-364.
10. Назирбоев, К.Р. Миниинвазивные дренирующие вмешательства у больных с механической желтухой неопухолевого генеза / К.Р.Назирбоев, К.М. Курбонов, Дж.С.Халимов // **Эндоскопическая хирургия.** -2017.-№2.-С.28-31.
11. Курбонов, К.М. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, осложнённая хроническим индуративным панкреатитом / К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев // **Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.** – 2017. - №4. - С. 41-45.
12. Курбонов, К.М. Возможности применения альбуминового диализа МАРС при лечении тяжелой механической желтухи и билиарного цирроза печени /К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев // Национальный хирургический конгресс совместно с XX юбилейным Съездом Российского Общества Тезисы докладов XVII съезда Российского Общества Эндоскопических Хирургов. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. Москва. – 2017. - №1. - С. 320-321.
13. Курбонов, К.М. Выбор хирургической тактики при рубцовых стриктурах желчных протоков / К.М. Курбонов, Н.А. Расулов, К.Р.Назирбоев // Национальный хирургический конгресс совместно с XX юбилейным Съездом Российского Общества Тезисы докладов XVII съезда Российского Общества Эндоскопических Хирургов. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. Москва. – 2017. - №1. - С. 322-323.
14. Курбонов, К.М. Резекционные и трансплантационные технологии в хирургии высоких посттравматических рубцовых стриктур желчных протоков /К.М. Курбонов, Н.А.Расулов, К.Р.Назирбоев, У.У.Мансуров // **Анналы хирургической гепатологии.** – 2017. - Т.22. - №4, - С.61-65.
15. Курбонов, К.М. Хирургическая тактика при остром холецистите, осложненном холедохолитиазом и механической желтухой /К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев, Р.Х.Саидов, Б.Дж.Султонов // **Вестник Авиценны.** – 2017. - №3. - С.344-348.

16. Курбонов, К.М. Методы миниинвазивной декомпрессии желчных путей при механической желтухе / К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев // **Вестник хирургии им. И.И. Грекова.** - 2018. - №1 (177) - С.74-77.
17. Расулов, Н.А. Малоинвазивные декомпрессионные эхоконтролируемые вмешательства при осложненном холецистите / Н.А.Расулов, К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев, Р.Х.Саидов // **Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения.** - 2017. - №4. - С.88-92.
18. Курбонов, К.М. Оценка иммунного статуса и иммуннокоррекция при доброкачественной механической желтухе / К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев, // **Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения.** – 2018. - №1. - С.15-20.
19. **Назирбоев, К.Р.** Пути улучшения результатов хирургического лечения механической желтухи доброкачественного генеза / К.Р.Назирбоев, К.М. Курбонов // **Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова.** - 2017. - №4. - С.52-55.
20. Курбонов, К.М. Хирургическое лечение болезни Кароли / К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев, Н.А.Расулов // **Материалы XXIV Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии».** Санкт-Петербург. – 2017. – С.49.
21. Курбонов, К.М. Эхоконтролируемые и эндоскопические вмешательства при доброкачественной механической желтухе / К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев // **Материалы XXIV Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии».** Санкт-Петербург. – 2017. – С.124.
22. Курбонов, К.М. Диагностика и тактика лечения кист холедоха / К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев // **Материалы XXIV Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии».** Санкт-Петербург.– 2017. – С.48.
23. Курбонов, К.М. Современные подходы к лечению синдрома Мириizzi / К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев // **Материалы XXIV Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии».** Санкт-Петербург. – 2017. – С.48-49.
24. Курбонов, К.М. Эндоскопические вмешательства при лечении острого холецистита, осложненного холедохолитиазом и механической желтухой / К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев, У.К.Муродов // **Материалы XXIV Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии».** Санкт-Петербург. – 2017. – С.128-129.
25. Расулов, Н.А. Диагностика и лечение холестаза при рубцовой стриктуре желчных протоков / Н.А. Расулов, К.М. Курбонов, Н.Д. Мухиддинов, К.Р.Назирбоев// **Материалы XXIV Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии».** Санкт-Петербург. – 2017. – С.214-215.
26. Назирбоев, К.Р. Значение показателей свободнорадикальных процессов в оценке тяжести механической желтухи доброкачественного генеза/

К.Р.Назирбоев// Национальный хирургический конгресс совместно с XX юбилейным Съездом Российского Общества Тезисы докладов XVII съезда Российского Общества Эндоскопических Хирургов. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. Москва 2017. - №1. - С. 1285.

27. Курбонов, К.М. Тактика хирургического лечения ятрогенных повреждений и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков / К.М. Курбонов, У.У. Мансуров, К.Р.Назирбоев // **Новости хирургия.** – 2018. - Т.26(1). - С. 115-120.

28. Назирбоев, К.Р. Внутренние дуоденохоледохоэальные свищи / К.Р.Назирбоев, К.М. Курбонов // Тезисы Общероссийского хирургического форума с международным участием. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. Москва. 2018. - №1. - С.335-336.

29. Назирбоев, К.Р. Миниинвазивные методы декомпрессии билиарного тракта при механической желтухе /К.Р.Назирбоев// Тезисы Общероссийского хирургического форума с международным участием. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. Москва. 2018. - №1. - С.335-336.

30. Назирбоев, К.Р. Диагностика и лечение внутренних дуоденохоледохоэальных свищей / К.Р.Назирбоев, К.М. Курбонов // **Журнал Здравоохранения Таджикистана.** – 2018. - №1. - С.58-62.

31. Курбонов, К.М. Состояние иммунного статуса при механической желтухе доброкачественного генеза и пути их коррекции / К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев // **Материалы XXIV Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреато-билиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии».** Алма-Ата. – 2018. - С. 32-33.

32. Курбонов, К.М. Диагностика и тактика лечения осложнений миниинвазивных декомпрессивных вмешательств при механической желтухе / К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев // **Вестник последипломого образования в сфере здравоохранения.** – 2018. - №4. - С. 29-35.

33. Курбонов, К.М. Цитокиноterapia в комплексном лечении доброкачественной механической желтухи / К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев // **Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова.** - 2018. - №3. - С.73-78.

34. Курбонов, К.М. Эхинококкоз печени, осложненной паразитарной механической желтухой / К.М. Курбонов, З.А. Азиззода, К.Р.Назирбоев // **Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова.** - 2019. - №1. - С.30-35.

35. Азиззода, З.А. Отдаленные результаты хирургического лечения эхинококкоза печени и его осложнений / З.А. Азиззода, К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев // **Известия Академии наук Республики Таджикистан.** - 2019. - №2(205). - С.101-107.

36. Рузбойзода, К.Р. Результаты декомпрессионных эхоконтролируемых вмешательств у больных доброкачественной механической желтухой / К.Р. Рузбойзода, К.М. Курбонов, Дж.С.Халимов // **Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова.** - 2019. - №4. - С.46-48.

37. Курбонов, К.М. Цитокиноterapia – патогенетически обоснованный метод лечения доброкачественной механической желтухи / К.М. Курбонов, К.Р. Назирбоев, // **Материалы Пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ.** Армения. Ереван. – 2019. – С.78-81.

38. Курбонов, К.М. Механическая паразитарная желтуха при эхинококкозе печени / К.М. Курбонов, К.Р. Назирбоев, Дж.С.Халимов // **Материалы Пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилирных хирургов стран СНГ**. Армения. Ереван. – 2019. – С.76-78.
39. Назирбоев, К.Р. Лечебно-диагностическая тактика при осложнениях после миниинвазивных декомпрессивных вмешательств у больных с механической желтухой / К.Р. Назирбоев, К.М. Курбонов // **Материалы Пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилирных хирургов стран СНГ**. Армения. Ереван. – 2019. – С.99-100.
40. Азиззода, З.А. Неотложная хирургия эхинококкоза печени / З.А. Азиззода, К.М. Курбонов, К.Р. Рузбойзода // **Журнал Проблемы Гастроэнтерологии**. – 2019. - №3. – С. 24-30.
41. Курбонов, К.М. Пути улучшения эхинококкоза печени, осложненной механической паразитарной желтухой и гнойным холангитом / К.М. Курбонов, З.А. Азиззода, К.Р. Назирбоев // **Материалы XXVI Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилирных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии»**. Санкт-Петербург. - 2019. - С. 97.
42. Азиззода, З.А. Острый гнойный паразитарный холангит / З.А. Азиззода, К.М. Курбонов, К.Р. Рузбойзода, Н.М. Даминава // **Тезисы VI – Съезд хирургов Юга России с международным участием, Ростов-на-Дону. Медицинский Вестник Юга России**. – 2019. – С. 35-36.
43. Рузбойзода, К.Р. Миниинвазивные методы в лечении механической желтухи / К.Р. Рузбойзода, К.М. Курбонов, Н.М. Даминава, З.А. Азиззода // **Тезисы VI – Съезд хирургов Юга России с международным участием, Ростов-на-Дону. Медицинский Вестник Юга России**. – 2019. – С. 247-248.
44. Курбонов, К.М. Результаты применения миниинвазивных технология в хирургическом лечении эхинококкоза печени и его осложнений / К.М. Курбонов, З.А. Азиззода, М.Г.Ефанов, К.Р. Рузбойзода // **Вестник Авиценны**. – 2020. - №3. - С.448-454.
45. Азиззода, З.А. Инфузионная терапия доброкачественной механической желтухи / З.А. Азиззода, К.Р. Рузбойзода, И.К. Курбонов // **Журнал Здравоохранения Таджикистана**. – 2020. - №4. - С.5-10.
46. Курбонов, К.М. Хирургическая лечения осложненных форм эхинококкоза печени с учетом показателей эндогенной интоксикации / К.М. Курбонов, З.А. Азиззода, М.Г.Ефанов, К.Р. Рузбойзода // **Вестник Авиценны**. – 2020. - №2. - С.43-49.
47. Гулов, М.К. Причины, диагностика и лечение послеоперационной механической желтухи / М.К. Гулов, К.Р. Рузбойзода // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова**. – 2021. – Т.29. - №2. – С. 257-266.
48. Курбонов, К.М. Хирургическая лечения осложненных форм эхинококкоза печени с учетом показателей эндогенной интоксикации / К.М. Курбонов, З.А. Азиззода, М.Г.Ефанов, К.Р. Рузбойзода // **Анналы хирургической гепатологии**. – 2021. - Т.26. - №1, - С.84-91.
49. Рузбойзода, К.Р. Диагностика и хирургическая тактика при гепатолитиазе / К.Р. Рузбойзода, М.К. Гулзода // **Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова**. - 2021. - №4. - С.46-50

50. Рузбойзода, К.Р. Хирургическая тактика при послеоперационной механической желтухе /К.Р.Рузбойзода// Материалы XXVI Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». Ростов-на-Дону. - 2021. - С. 152-153.
51. Рузбойзода, К.Р. «Трудные» дуоденальные язвы, осложненные механической желтухой /К.Р.Рузбойзода, Дж.С.Халимов// Материалы XXVI Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». Ростов-на-Дону. - 2021. - С. 151-152.
52. Рузбойзода, К.Р. Персонализированный подход к лечению больных с механической желтухой доброкачественного генеза / К.Р.Рузбойзода, М.К.Гулзода, К.Н.Носири // Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». - Душанбе, 2021, стр. 179-180.
53. Гулов, М.К. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе печеночной недостаточности при механической желтухе / М.К.Гулов, К.Р.Рузбойзода, С.М. Абдуллозода, Б.И. Сафаров // **Вестник Авиценны**. – 2022. – Т.25. - №2. – С. 12-18.

#### **Патенты**

1. Курбонов К.М., Назирбоев К.Р. «Способ диагностики острого гнойного холангита у больных с механической желтухой». № ТЈ 952 от 19.11.2018.
2. Гулзода М.К., Рузбойзода К.Р., Сафаров Б.И. «Способ диссоциации желчных и панкреатических протоков при механической желтухе доброкачественного генеза». № ТЈ 1231 от 28.12.2021.
3. Гулзода М.К., Рузбойзода К.Р., Сафарзода А.М., Сафаров Б.И. «Способ профилактики и лечения печеночной недостаточности у больных с механической желтухой доброкачественного генеза». № ТЈ 1230 от 28.12.2021.

#### **Рационализаторское предложение**

1. Курбонов К.М., Расулов Н.А., Назирбоев К.Р. «Способ отведение желчи у больных рубцовым сужением желчных протоков осложнившимся тяжелой». Удост.рац.пред №000099, выданное ГОУ ИПО в СЗ РТ от 07.12.2014.
2. Курбонов К.М., Назирбоев К.Р., Гаюров У.Х. «Способ лечения гнойного холангита. Удост.рац.пред №3382-R579, выданное ТГМУ от 03.06.2014.
3. Гулзода М.К., Рузбойзода К.Р., Сафаров Б.И. «Способ поперечной холедоходуоденостомии». Удост.рац.пред №3445/R833, выданное ТГМУ от 12.11.2021.
4. Гулзода М.К., Рузбойзода К.Р., Халимов Дж.С. «Способ формирования регепатикоеюноанастомоза при рубцовых сужениях гепатикоеюноанастомоза осложненное механической желтухой». Удост.рац.пред №3442/R830, выданное ТГМУ от 12.11.2021.
5. Рузбойзода К.Р., Азиззода З.А., Сафаров Б.И. «Комбинированный миниинвазивный способ лечения механической паразитарной желтухи». Удост.рац.пред №3446/R834, выданное ТГМУ от 12.11.2021.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БДА** – билиодигестивный анастомоз  
**БДС** – большой дуоденальный сосочек  
**БС ДПК** – большой сосочек двенадцатиперстной кишки  
**ГУ ГЦ СМП** – государственное учреждение государственный центр скорой медицинской помощи  
**ДК** – диеновый конъюгат  
**ЖКБ** – желчнокаменная болезнь  
**ИЛ** – интерлейкин  
**ИФА** – иммуноферментный анализ  
**КДО** – консультативно-диагностическое отделение  
**КТ** – компьютерная томография  
**ЛХЭ** – лапароскопическая холецистэктомия  
**МАРС** – Молекулярная Адсорбирующая Рециркулирующая Система  
**МДА** – малоновый диальдегид  
**МЖДГ** – механическая желтуха доброкачественного генеза  
**МРХПГ** – магнитно-резонансная холангиопанкреатография  
**МСМ** – молекула средней массы  
**НБД** – назобилиарное дренирование  
**ОЖП** – общий желчный проток  
**ОКА** – общая концентрация альбумина  
**ПН** – печеночная недостаточность  
**ПОЛ** – перекисное окисление липидов  
**ПЭ** – печеночная энцефалопатия  
**РСЖП** – рубцовая стриктура желчных протоков  
**СББД** – синдром быстрой билиарной декомпрессии  
**СМ** – синдром Мириззи  
**СОД** – супероксиддисмутаза  
**СРБ** – С реактивный белок  
**СТД** – сменный транспеченочный дренаж  
**УЗИ** – ультразвуковое исследование  
**ФНО** – фактор некроза опухоли  
**ХДА** – холедоходуоденоанастомоз  
**ЧЧХГ** – чрескожно-чреспеченочная холангиография  
**ЧЧХС** – чрескожно-чреспеченочная холангиостомия  
**ЭГДС** – эзофагогастродуоденоскопия  
**ЭКА** – эффективная концентрация альбумина  
**ЭПСТ** – эндоскопическая папиллосфинктеротомия  
**ЭРХПГ** – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография  
**ЭУС** – эндоскопическая ультрасонография

Сдано в печать 28.06. 2022 г.  
Подписано в печать 29.06. 2022 г.  
Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная.  
Печать офсетная. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии  
Министерства образования и науки РТ  
г. Душанбе, ул. Лахути 6, 1 проезд