

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН
ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

На правах рукописи

**РУЗИБОЙЗОДА
Кахрамон Рузибой**

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

3.1.9. Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
д.м.н., профессор Гулов М.К.

Душанбе 2022

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. Современные представления об ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ желтухи доброкачественного генеза, особенностях её диагностики и лечения (Обзор литературы).....	16
1.1. Этиопатогенез, классификация механической желтухи доброкачественного генеза	16
1.2. Диагностика и лечение механической доброкачественной желтухи	25
Глава 2. Материал и методы исследования.....	41
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	41
2.2. Методы исследования.....	50
Глава 3. Анализ результатов комплексного клинико-лабораторно- инструментальноГО и современных лучевых методов исследования у больных с механической желтухой доброкачественного генеза	58
3.1. Анализ результатов биохимических показателей и эндотоксемии у больных с доброкачественной механической желтухой	58
3.2. Комплексная лучевая диагностика механической желтухи доброкачественного генеза и ее причины	69
3.2.1. <i>Магнитно – резонансная томография и эндоскопическая сонография в комплексной диагностике механической желтухи доброкачественного генеза.....</i>	<i>77</i>
3.3. Прямые методы контрастной диагностики желчных путей при механической желтухе доброкачественного генеза	86
3.3.1. <i>Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография при механической желтухе доброкачественной этиологии.....</i>	<i>87</i>
3.3.2. <i>Чрескожная чреспеченочная холангиография при механической желтухе доброкачественного генеза.....</i>	<i>91</i>
ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕЗ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА, ОСЛОЖНЕННОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	95
4.1. Изменения клеточного и гуморального иммунитета, при различных классах тяжести механической желтухи и печеночной недостаточности	95
4.2. Состояние перекисного окисления липидов и цитокинового профиля при механической желтухе доброкачественного генеза	104
4.3. Значение нарушения печеночного кровотока в патогенезе механической желтухи на фоне развития печеночной недостаточности.....	108
4.4. Нарушение эндотелиальной функции.....	115

ГЛАВА 5. КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА 127

5.1. Предоперационная подготовка больных механической желтухи доброкачественного генеза .	127
5.1.1. <i>Способ профилактики послеоперационной печеночной недостаточности у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза.....</i>	<i>129</i>
5.1.2. <i>Метод профилактики и лечения печеночной недостаточности у больных с механической желтухой доброкачественного генеза с применением MAPC.....</i>	<i>130</i>
5.2. Персонафицированный подход к выбору методов хирургического лечения у пациентов механической желтухой доброкачественного.....	135
генеза основной группы	135
5.2.1. <i>Персонафицированный подход к выбору методов миниинвазивного и хирургического лечения механической.....</i>	<i>136</i>
<i>желтухи доброкачественного генеза</i>	<i>136</i>
5.2.3. <i>Способ декомпрессии внутрипеченочных желчных протоков при механической желтухе доброкачественного генеза, обусловленной стриктурой общего желчного протока</i>	<i>139</i>
5.2.4. <i>Комбинированный метод миниинвазивного лечения механической желтухе доброкачественного генеза.....</i>	<i>141</i>
5.3. Первичные традиционные хирургические вмешательства при механической желтухе доброкачественного генеза у больных.....	145
основной группы	145
5.3.1. <i>Особенности персонафицированной тактики лечения больных механической желтухой доброкачественного генеза в основной группе.....</i>	<i>146</i>
5.4. Персонафицированное консервативное послеоперационное лечение механической желтухи доброкачественного генеза	153
5.5. Радикальные операции после выполнения на первом-этапе миниинвазивных декомпрессивных вмешательств в основной группе больных механической желтухой доброкачественного генеза ..	161
5.6. Традиционные открытые лапаротомные оперативные вмешательства при механической желтухе доброкачественного генеза у пациентов основной группы	163
5.6.1. <i>Способ диссоциации желчных и панкреатических протоков при механической желтухе доброкачественного генеза.....</i>	<i>164</i>
5.6.2. <i>Способ поперечного холедоходуоденоанастомоза.....</i>	<i>167</i>
5.6.3. <i>Способ формирования регепатикоеюноанастомоза при рубцовых стриктурах желчных протоков, осложненных развитием механической желтухи доброкачественного генеза.....</i>	<i>170</i>
5.6.4. <i>Характер первично радикальных открытых операций при механической желтухе доброкачественного генеза у больных</i>	<i>172</i>
основной группы	172
5.7. Анализ результатов традиционного радикального хирургического лечения механической желтухи доброкачественного генеза у пациентов контрольной группы	178

5.8. Морфологическое исследование биоптатов и удаленных тканей у пациентов основной группы	180
ГЛАВА 6. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА	184
6.1. Непосредственные результаты миниинвазивных оперативных вмешательств у больных основной группы	185
6.2. Непосредственные результаты традиционных открытых оперативных вмешательств у больных основной и контрольной группы	190
6.3. Сравнительная оценка эффективности различных методов хирургического лечения механической желтухи	193
доброкачественного генеза	193
6.4. Особенности клинического проявления и диагностики синдрома быстрой билиарной декомпрессии	195
6.5. Патогенез синдрома быстрой билиарной декомпрессии при механической желтухе доброкачественного генеза	204
6.6. Отдаленные результаты и оценка качества жизни больных после различных вариантов лечения механической желтухи доброкачественного генеза	214
<i>6.6.1. Отдаленные результаты у больных основной группы</i>	<i>215</i>
6.7. Оценка качества жизни больных основной группы	216
6.8. Отдаленные результаты лечения и качества жизни у пациентов контрольной группы	219
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	221
ВЫВОДЫ	244
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	247
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	249

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
РС – рубцовая стриктура
РСЖП – рубцовая стриктура желчных протоков
РТ - Республика Таджикистан
СББД – синдром быстрой билиарной декомпрессии
СМ – синдром Мириizzi
СОД – супероксиддисмутаза
СРБ – С реактивный белок
СТД – сменный транспеченочный дренаж
ТГМУ – Таджикский государственный медицинский университет
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО – фактор некроза опухоли
ХДА – холедоходуоденоанастомоз
ЦНИЛ – центральная научно-исследовательская лаборатория
ЧЧХГ – чрескожно-чреспеченочная холангиография
ЧЧХС – чрескожно-чреспеченочная холангиостомия
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭКА – эффективная концентрация альбумина
ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Патология органов гепатопанкреатобилиарной зоны занимает одно из ведущих мест среди причин механической желтухи доброкачественного генеза (МЖДГ) [2,6,81,145,212]. МЖДГ прогрессирует интенсивно и приводит, главным образом, к прогрессированию печеночной и полиорганной недостаточности [19,61,119,136]. 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 [17,93,229]. 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 [7,100,159]. 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 [75,102,223]. Возникшие холестаза, 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 [43,87,111].

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% [37,50,209]. 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 [16,70, 20,47,132].

Существуют недостатки в комплексном лечении больных с МЖДГ, в частности, в инфузионной терапии и в использовании экстракорпоральных

методов лечения, особенно при наличии энцефалопатии [52,67,114,156]. 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

Проведенные ранее исследования раскрыли некоторые особенности патогенетических механизмов, происходящих в печени при МЖДГ. При этом было доказано, что в печени наблюдаются значительные нарушения ее функции, что обусловлено желчной гипертензией и холестаазом [53,84].

Также отмечено нарушение печеночного кровообращения, возникающее на ранней стадии МЖДГ, и холестатический эндотоксикоз организма, которые доминируют над биохимическими показателями крови.

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 раннее алгоритмы хирургического лечения больных с МЖДГ не полностью отражают весь спектр возможных современных лечебно-диагностических действий [120,133]. Не являясь самостоятельной нозологической единицей, МЖДГ не регистрируются в формах статистического учета заболеваемости населения, что затрудняет изучение клинико-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, иммунологических нарушений и роль экспрессии генов в патологических процессах 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, индивидуальных иммунологических и генетических 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 внутриворотного 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 холедоходуоденоанастомоза (**Рац. удост. №3445/R833 от 12.11.2021**) для профилактики развития синдрома «слепого мешка» и «регургитационного холангита». Разработан способ формирования регепатикоеюноанастомоза при рубцовых сужениях гепатикоеюноанастомоза, 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 декомпресивного миниинвазивного вмешательства при МЖДГ зависит от тяжести желтухи, её причин и уровня обструкции, выраженности печеночной недостаточности, а также от наличия сопутствующих заболеваний. Декомпресивные вмешательства дополняются комплексными консервативными методами лечения.
6. Комплексная персонафицированная 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. Автором лично оформлены заявки на изобретения Республики Таджикистан, все предлагаемые лечебно-диагностические методики внедрены при непосредственном участии диссертанта.

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 ГУ «Комплекс здоровья Истиклол», 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» и кафедре хирургии ГОУ ИПО в СЗ РТ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 59 научных работ, в том числе 32 в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Получены 6 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА, ОСОБЕННОСТЯХ ЕЁ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Наряду с увеличением частоты встречаемости патологий органов гепатопанкреатобилиарной системы возрастает и количество осложнений [3,9,38,41,66,160,169]. Одним из таких осложнений, относящихся к тяжелым, является механическая желтуха, которая может стать причиной развития печеночной недостаточности [30,48,72,141,172].

Если причиной развития желтухи является нарушение желчеоттока по находящимся вне печени желчным протокам, то такую форму желтухи называют механической, или же в ряде случаев именуют как подпеченочная, обструктивная или обтурационная желтуха. Данный вид желтухи усугубляет тяжесть состояния больного, может привести к развитию органной недостаточности, присоединению геморрагического синдрома, развитию сепсиса билиарного генеза, гнойного холангита и т.д. [73,112,122,143,161,234].

При изучении данных, приведенных в мировой литературе, можно встретить результаты исследования причин и распространенности механической желтухи доброкачественного генеза, но, к сожалению, приведенные результаты не охватывают все возможные причины развития обтурационного холестаза, нет четких данных по общему числу клинических наблюдений, затрагивают более узкие вопросы для решения, исследуя один или два способа лечения либо диагностики для проведения сравнительного анализа. В данных работах не приводятся результаты исследования тенденции распространенности и не проводился глубокий анализ нозологической структуры механической формы желтухи доброкачественного генеза.

1.1. Этиопатогенез, классификация механической желтухи доброкачественного генеза

Как было отмечено выше актуальность исследуемой проблемы обусловлена наблюдаемым увеличением частоты встречаемости патологий

доброкачественного характера, способствующих развитию механической формы желтухи, сопровождающихся высокой частотой летального исхода в послеоперационном периоде, которая, по данным разных ученых, варьируется от 4,8 до 45% [5,27,39,96,162,214].

Необходимо отметить, что механическая желтуха – полиэтиологический синдром, одной из ведущих причин которого остаются доброкачественные заболевания гепатопанкреобилиарной зоны. По данным ряда авторов желчекаменная болезнь и холедохолитиаз в 68-92% являются ведущими причинами МЖДГ [22,25,62,163,181,193,243]. Среди других причин, вызывающих механическую непроходимость желчного протока при ЖКБ, следует отметить развитие стеноза большого дуоденального сосочка, частота которой составляет в среднем 25% [64,170,189,220,228,241]. Механическая желтуха калькулезной этиологии, сопровождающаяся активным воспалительным процессом в желчевыводящей системе, эффективно разрешается декомпрессивными методами лечения.

Паразитарные заболевания печени – эхинококкоз и описторхоз являются причиной развития МЖДГ в 7-12% наблюдений. При эхинококкозе печени происходит прорыв эхинококковых кист в сегментарные и долевые желчные протоки с обтурацией их просвета и развитием механической паразитарной желтухи в 5% случаев. В 2% наблюдений отмечается первичное поражение стенок общего желчного протока эхинококкоза с развитием механической желтухи [82,93,112,146].

Во всем мире разными исследователями отмечается увеличение количества оперативных вмешательств на желчевыводящих путях, печени и желудке, которые осложняются ятрогенными повреждениями экстрабилиарных желчных путей с последующим развитием стриктуры желчных протоков и сформированных билиодегистивных анастомозов [15,26,59,108].

Ятрогенная стриктура считается одной из наиболее серьезных патологий внепеченочных желчных протоков, являясь в большинстве случаев предвестником неблагоприятного исхода. Больной, обратившийся к врачу-

хирургу, находясь не в тяжелом состоянии, может надолго утратить свою трудоспособность, а в некоторых случаях и на всю жизнь.

Основной причиной образования стриктуры доброкачественного характера (в более, чем в 80% случаев) являются ятрогенные поражения желчных протоков, как правило, во время выполнения холецистэктомии [39,44,128,164,179,207,263]. Данная патология приводит к длительному страданию больного, при этом часто возникает необходимость проведения повторных хирургических вмешательств. Во многих случаях у таких пациентов наблюдается образование желтухи, развитие гнойного холангита, вторичное развитие патологий печени, утрата трудоспособности, а также летальный исход. Клинические проявления рубцовых стриктур желчных протоков и сформированных билиодегистивных анастомозов, по данным А.Е. Борисова и соавт. [21], в 75,4% наблюдений сопровождались механической желтухой.

Одним из этиологических факторов возникновения МЖДГ является хронический панкреатит билиарного генеза, встречающийся в 43% наблюдений. В основе развития «билиарного» панкреатита часто лежит нарушение желчеоттока по внепеченочным билиарным протокам и нарушение оттока секрета поджелудочной железы по её протокам вследствие образования билиарно-панкреатического рефлюкса. При длительной травматизации слизистой оболочки протоков формируется рубцовая стриктура дистального отдела холедоха с развитием МЖДГ [4,46,80,121,165,210].

Следует отметить, что хронический панкреатит мультифакториальное и полипатогенетическое заболевание. Летальность после верификации диагноза хронического панкреатита равна 20% и она, как правило, связана с развитием обострений панкреатита, МЖДГ, гнойно-септических осложнений и нарушений функции печени и почек.

В настоящее время выделен в особую форму, так называемый хронический головчатый панкреатит (ХГП), он же «псевдотуморозный» или индуративный панкреатит, «панкреатит с воспалительной массой в головке» (inflammatory mass in the head of pancreas). Подобное разделение обусловлено

особенностями этиопатогенеза, клинических проявлений и высокой потребностью таких пациентов в хирургическом пособии [24,107,140]. Под этой формой панкреатита подразумевается панкреатит, который сопровождается такими осложнениями, как механическая желтуха, хроническая абдоминальная боль, портальная гипертензия, обусловленная преимущественно структурной перестройкой (фиброзом и склерозом) паренхимы головки поджелудочной железы.

Этиологическими факторами развития МЖДГ в 2-4% наблюдений являются осложнения язвенной болезни. Наличие низкосидящей пенетрирующей парафатеральной дуоденальной язвы приводит к деформации и развитию стриктуры в зоне большого сосочка двенадцатиперстной кишки с последующим развитием хронического панкреатита и МЖДГ [76,107].

Редкой патологией гепатопанкреатобилиарной зоны доброкачественного генеза, осложняющейся механической желтухой, являются врожденные и приобретенные патологии печени – болезнь Кароли и кистозная трансформация желчных протоков, встречающиеся в 45% наблюдений [58,60,125,144,217]. Обструкция и сужение расширенных кистозных желчных протоков, а также рубцовые изменения в терминальном отделе холедоха, развившиеся вследствие холедохолитиаза или аномального панкреатобилиарного соединения, осложняются механической желтухой и требуют соответствующего лечения. Образование камней в кисте и желчных протоках (холелитиаз) и связанный с этим холангит, абсцедирование печени, а также механическая желтуха являются наиболее частыми осложнениями кист желчных протоков [55,144]. Билиарная обструкция и рецидивирующая инфекция желчных протоков, особенно при внутripеченочном поражении, может привести к развитию вторичного билиарного цирроза печени.

Возникшая вследствие обструкции билиарных протоков механическая форма желтухи способствует образованию холемии и ахолии. В свою очередь, холемия приводит к вазодилатации, уменьшению уровня периферического сопротивления, снижению ОЦК и подавлению функциональной деятельности

ретикулоэндотелиальной системы. Повреждающее воздействие холемии выражается в том, что желчные кислоты и прямая фракция билирубина поражают эндотелиальные клетки, нарушая, тем самым, функции эндотелиальной системы, способствует агрегации тромбоцитов, приводит к продукции свободных радикалов, NO, в результате чего возникает вазодилатация, нарушение свертывающей системы крови, а также возникают микротромбозы и иные расстройства. При ахолии наблюдается ускоренное размножение энтеробактерий, рост которых в нормальных условиях подавляется, благодаря влиянию солей желчных кислот. Большое скопление микроорганизмов в кишечнике, а также продуктов их распада способствует выделению большого числа бактериальных токсических веществ (одна клетка микроорганизма может привести к образованию до 3000000 молекул мукополисахарида – эндотоксина). В результате скопления большого числа бактерий и повышенной проницаемости стенки кишечника в систему воротной вены начинают попадать бактерии и эндотоксины, что приводит к развитию портальной эндотоксемии. Вследствие поражения при ахолии клеток Купфера, последние не могут обеспечить захват большого числа эндотоксинов, в результате чего в системный кровоток проникает множество бактериальных токсинов и провоспалительных цитокинов. Это, в свою очередь, приводит к нарушению функциональной деятельности большинства органов и систем организма, нарушению гемостаза, развитию метаболической формы ацидоза и возникновению системной воспалительной реакции, а в случае инфекционного поражения может развиваться сепсис [34, 52].

Согласно данным А.Л. Яроша (2013), при механической желтухе наблюдаются значительные расстройства в печеночном кровотоке, выражающиеся в уменьшении скорости тока крови по портальной вене, усилении поступления в печень артериальной крови, в результате чего отмечалось увеличение просвета собственной печеночной артерии и усиление кровотока в ней. Во время проведения экспериментальных исследований с перевязкой холедоха наблюдалось значительное уменьшение объемной

скорости местного кровотока в тканях печени с концентрацией АТФ [159]. Следовательно, при развитии механической желтухи возникают значительные структурные и функциональные нарушения в тканях печени, что приводит к уменьшению энергетического статуса печеночных тканей.

Грозным осложнением МЖДГ является печеночная недостаточность. Согласно Х.Х. Мансурову (1987), термин печеночная недостаточность означает наличие расстройств одной либо нескольких функций печени вследствие повреждения печеночной паренхимы [92]. Некоторые ученые под печеночной недостаточностью понимают угнетение компенсаторной способности печени, нарушение регуляции органом процессов гомеостаза и метаболизма.

В свою очередь, Э.И. Гальперин описывает печеночную недостаточность, как состояние, при котором возникает дисбаланс между потребностями тканей организма и способностью печени в реализации данных потребностей. По мнению Д.Е. Кутепова и его коллег [84], печеночная недостаточность выражается в нарушении функциональных способностей печени, в результате которых возникают нарушения со стороны свертывающей системы крови, развитие желтухи и печеночной энцефалопатии.

У пациентов с печеночной недостаточностью, обусловленной развитием механической желтухи, наблюдаются нарушения со стороны антиоксидантной функции печени, процессов обмена веществ и витаминов, подавление поглотительно – выделительной функции печени [36,83,90]. В случае компрессии кровеносных сосудов в 2,0-2,5 раза уменьшается скорость кровотока в печеночных сосудах, возникает перераспределение крови по находящимся в печени коллатеральным путям с образованием так называемого «шунтирования крови», повышается давление в системе воротной вены с уменьшением в ней кровотока, усиливается ток крови по артериальным сосудам, усугубляются спазмы сосудов, на фоне чего происходит сброс крови по находящимся внутри синусов анастомозам, а также по портокопальным анастомозам. Всё это в дальнейшем приводит к развитию микроциркуляторных

расстройств и ослаблению способности печени в очищении крови, идущей от органов пищеварительного тракта.

У таких больных возникают нарушения со стороны антитоксической способности печени, уменьшается её участие во всех обменных процессах [43,61,134]. В результате уменьшения кровотока по системе воротной вены происходит активация процессов ПОЛ и нарушение процессов окислительного фосфолирования. При недостатке кислорода снижается выработка аэробным путем энергии вследствие возникновения расстройств со стороны энерговырабатывающей функции дыхательных элементов митохондрий. Происходит истощение запасов вырабатываемых в организме антиоксидантов и запускаются процессы свободно-радикального окисления. Среди всех патогенетических факторов возникновения печеночной недостаточности отдельная роль принадлежит активации процессов ПОЛ.

При развитии печеночной недостаточности возникают серьезные изменения в печеночном кровотоке, что выражается в изменении показателей линейной и объемной скоростей в системе портальной вены [32,89,253].

Ж.В. Басарбалиева (2015) [19] отметила, что у больных с МЖДГ наблюдается достоверное увеличение показателей максимальной систолической скорости тока крови по общепеченочной артерии в среднем на 38,4%, а в кровотоке чревного ствола этот показатель увеличивается на 9,1%. Показатели конечной диастолической скорости тока крови по общепеченочной артерии увеличиваются в среднем на 15%, средние показатели линейной скорости тока крови по портальной вене снижаются на 14,6%, при этом наблюдается расширение просвета общепеченочной артерии и верхней мезентеральной артерии. Кроме того, авторы обнаружили, что при увеличении концентрации билирубина в крови выше 100 ммоль/л возникают более значительные нарушения со стороны показателей кровотока в системе портальной вены при сопоставлении с таковыми показателями у больных с более низкими показателями уровня содержания билирубина в крови, что позволяет оценить степень тяжести у пациента.

Таким образом, риск развития печеночной недостаточности у больных с МЖДГ коррелирует с тяжестью нарушения кровообращения в печени, выраженностью эндогенной интоксикации, тяжестью воспалительного процесса, наличием «оксидантного стресса», а также обусловлен развитием синдромов гиперметаболизма и гипокоагуляции и когнитивных дисфункций.

Необходимо отметить, что нередким жизнеугрожающим и тяжелым осложнением МЖДГ, сопровождающимся развитием печеночной недостаточности, является печеночная энцефалопатия [83].

Для профилактики развития осложнений в послеоперационном периоде и улучшения результатов терапии пациентов с МЖ, по мнению В.В. Виноградова и Н.П. Напалкова, следует оценивать тяжесть данной патологии. Принято выделять 3 степени желчной гипертензии, тяжесть которой прямо коррелирует с выраженностью увеличения концентрации билирубина в крови, продолжительностью желтухи и нарушением функций других органов по причине эндотоксемии.

При I степени желчной гипертензии уровень давления в желчных протоках вне пищеварительной фазы увеличивается до 190 мм.вод.ст.,

При II степени желчной гипертензии уровень давления увеличивается до 220-250 мм.вод.ст. Но при этом сохраняется компенсированность нарушений желчеоттока в 12-перстную кишку,

При III степени желчной гипертензии показатели давления постоянно находятся на уровне >250 мм.вод.ст., при этом отмечаются признаки функциональной декомпенсации желчеоттока.

Гальперин Э.И. с коллегами для оценки степени тяжести механической желтухи предлагают использовать бальную шкалу по следующим критериям [45]:

- По уровню содержания общего билирубин в сывороточной крови:
 - показатели до 60 мкмоль/л соответствуют 1 баллу;
 - показатели от 60 до 200 мкмоль/л соответствуют 2 баллам;

показатели более 200 мкмоль/л соответствуют 3 баллам.

➤ По уровню содержания общего белка в сывороточной крови:

показатели выше 65 мкмоль/л соответствуют 1 баллу;

показатели от 65 до 55 мкмоль/л соответствуют 2 баллам;

показатели до 55 мкмоль/л соответствуют 3 баллам.

В зависимости от суммы баллов выделяют следующие классы тяжести механической желтухи:

- класс А – сумма баллов не выше 5;
- класс В – сумма баллов составляет от 6 до 12;
- класс С – сумма баллов превышает 16.

Как уже отметили МЖДГ может осложниться печеночной недостаточностью. По классификации, предложенной Р.Т. Панченковым [107], выделяют компенсированную, субкомпенированную и декомпенсированную фазы печеночной недостаточности. Для декомпенсированной фазы печеночной недостаточности характерны четыре стадии течения: первая стадия – легкая (скрытая или латентная), вторая стадия – средняя (или явная), третья стадия – прекоматозная и четвертая стадия – коматозная.

При проведении сравнительного анализа между результатами радиогепатографического исследования и показателями выраженности интоксикации и данными биохимического исследования у больных механической желтухой, С.П. Шаповальянц [154] обнаружил статистически значимые различия в зависимости от тяжести заболевания.

Основываясь на гипотезе того, что выраженность расстройств портального кровообращения зависит от степени нарушения функций печени, Э.И. Гальперин в 1995 году выделил 4 стадии печеночной недостаточности. На проходящем в 2009 году заседании общества хирургов–гинекологов Российской Федерации и государств СНГ было сообщено, что у больных с механической желтухой развитие печеночной недостаточности протекает скрытно и в очень редких случаях у них могут наблюдаться признаки

энцефалопатии в отличие от больных с циррозом печени, осложнившимся развитием печеночной недостаточности. В том же году Э.И. Гальперин предложил использовать классификацию печеночной недостаточности (ПН), в которой приводятся данные о форме (ф) печеночной недостаточности, её стадия (с), причинный фактор развития ПН (п). I - по форме выделяют эндогенную, экзогенную (или портосистемную) и смешанную формы печеночной недостаточности. II – выделяют следующие стадии печеночной недостаточности: 1) скрытая – нарушение функций печени без наличия клинических признаков, при проведении нагрузочных тестов результаты положительные, 2) легкая энцефалопатия (мелкая дрожь, резкое изменение настроения, общая слабость, головная боль, чувство безразличия, бессоница, рассеянность внимания, некоторая пространственно-временная дезориентация, нарушение почерка, психомоторное возбуждение), 3) потеря ориентации в пространстве, кома. III - по причинам печеночной недостаточности (цирроз печени, критический объем резекции печени, механическая желтуха). В свою очередь, А.А. Натальский с коллегами [118] рекомендуют к использованию классификацию ПН, основанную на стадиях течения заболевания (0-IVст.), данных УЗИ, количестве отделяемого внутрипротоковой желчи, данных гистологии и т.д.

Таким образом, многие аспекты патогенеза и классификации механической желтухи по сей день окончательно не изучены, что требует глубокого и всестороннего комплексного исследования. Необходимо и разработка классификации механической желтухи, позволяющий эффективно оценить тяжесть механической желтухи и выбрать оптимальный метод ее лечения.

1.2. Диагностика и лечение механической доброкачественной желтухи

В диагностике МЖДГ на сегодняшний день большую роль играет использование современных миниинвазивных визуализационных методов, к которым относятся эндоскопия, УЗИ, теле-рентгенологические методы, эндовидеохирургические методы и т.д. [8].

При проведении диффдиагностики обтурационных форм желтухи большую помощь оказывает метод цветового доплеровского картирования, позволяющий отобразить трехмерное изображение [82,95,103,168]. Установлено, что чувствительность ультразвукового метода исследования при механической желтухе доброкачественного генеза достигает 90%, а специфичность достигает 85% [29,98,105,250].

Наибольшую информативность этот метод исследования показывает при диагностике холелитиаза, злокачественных поражений печени и аденокарциномы головки поджелудочной железы, компрессионных сдавлений желчных путей увеличенными лимфоузлами. Но при этом, в диагностике холедохолитиаза чувствительность УЗ метода исследования не превышает 68%, специфичность метода не превышает 50%, а точность метода составляет 64%. В ряде исследований было выявлено наличие прямой корреляционной связи между чувствительностью данного метода исследования и величиной камней. Так, при наличии более крупных конкрементов (размерами до 25 мм) чувствительность метода достигает до 80%, при размерах камней до 11 мм чувствительность снижается до 60%, а при более мелких конкрементах (5 мм) чувствительность метода составляет только 26%. Кроме того, было установлено наличие прямой корреляционной связи между чувствительность метода и диаметром общего желчного протока. Так, при диаметре холедоха 27 мм чувствительность метода составляет 85%, при диаметре холедоха 14 мм чувствительно составляет 67%, а при диаметре холедоха 8 мм она снижается до 23% [57,101,117]. УЗИ эффективно позволяет диагностировать природу механической желтухи при паразитарных заболеваниях печени и желчных протоков, а также врожденных и приобретенных кистозных поражений печени и общего желчного протока.

Основным и наиболее значимым преимуществом УЗ метода исследования считается его неинвазивность, отсутствие облучения, возможность перемещения оборудования, при необходимости возможно проведение повторных дублирований полипозиционного исследования, а также

использование УЗИ при проведении других лечебно-диагностических процедур (стентирование, дренирование, чрескожные вмешательства на желчных протоках и др.).

Еще одним неинвазивным методом исследования является спиральная компьютерная томография (СКТ), которая показала свою эффективность при диагностике механических форм желтухи [94], главным образом злокачественного генеза, при опухолевых поражениях печени, желчных протоков, при раке поджелудочной железы, при холецисто- и холедохолитиазе с наличием кальцифицированных камней, при компрессионном сдавлении холедоха головкой поджелудочной железы вследствие её увеличения [85,115]. Стоит отметить, что чувствительность этого метода исследования увеличивается при использовании болюсного контрастирования и составляет 85%, а специфичность метода возрастает до 88%. Однако данный метод исследования нельзя назвать легкодоступным из-за невозможности перемещения оборудования, необходимости применения внутривенного контрастирования, а также при этом методе имеется некоторое облучение.

В диагностике патологий печени и желчных протоков также успешно применяется МРТ-исследование [97,130,149,171]. Этот метод исследования обладает большой разрешающей способностью, небольшой тратой времени для проведения исследования, имеется возможность синхронизации с дыхательными движениями и пульсом больного, что позволяет получить более качественное изображение исследуемых органов и расположенных рядом с ними структур. При проведении магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) можно получить отдельные изображения печеночных и панкреатических протоков, что повышает эффективность диагностики холецисто- и холедохолитиаза, паразитарных и непаразитарных кист, а также стриктурных и опухолевых поражений желчных путей [86,166]. С помощью МРХПГ можно получить 3D изображения печени и поджелудочной железы с их протоками, определить уровень механической преграды для отхождения желчи, а также визуально определить анатомическое

взаиморасположение. Чувствительность у данного метода исследования при патологиях гепатобилиарной зоны выше, чем у других визуализационных диагностических методов исследования [124,138,182]. В выявлении конкрементов, расположенных во внепеченочных желчных путях, диагностическая ценность МРТ-исследования составляет 90%, но в то же время его чувствительность уменьшается при наличии мелких конкрементов.

Применение эзофагогастродуоденоскопического исследования позволяет диагностировать заболевания в области большого дуоденального сосочка [3,79]. Во время проведения данного исследования можно определить характер выделяемой желчи, состояние гепатодуоденальной связки, обнаружить наличие вклинившихся конкрементов, дивертикулов и других патологий в области БС, определить размеры его устья [63].

В диагностике механической желтухи доброкачественного генеза эффективно используется эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) [68,137,247]. Чувствительность данного способа исследования в диагностике холецисто- и холедохолитиаза, стриктурных и опухолевых поражений желчных путей практически не уступает МРХПГ и достигает 82%, специфичность ЭРХПГ составляет 83%, а точность ЭРХПГ составляет 93% [77]. Еще одним достоинством данного метода исследования является возможность взятия бактериальных смывов и материала для проведения гистологического исследования. Кроме того, при проведении ЭРХПГ возможно одновременно выполнить и лечебные вмешательства [86]. Однако, данный метод исследования считается инвазивным и дорогостоящим, имеет некоторую лучевую нагрузку, для его проведения специалист должен обладать достаточными навыками, так как имеется риск возникновения осложнений во время выполнения ЭРХПГ [110].

В 6% случаев РХПГ оказывается слабоэффективной ввиду наличия анатомических особенностей расположения большого дуоденального сосочка, из-за выполненной ранее резекции желудка по Бильрот II и пилоростеноза. Ещё в 10% наблюдениях при наличии в протоках мелких камней на фоне

неувеличенного диаметра холедоха РХПГ показал ложноотрицательный результат. При увеличении давления в желчевыводящих путях возрастает риск развития острого панкреатита, частота встречаемости которого при данной патологии, по данным ряда исследователей, варьируется от 0,8% до 36% [147].

При проведении чрескожной чреспеченочной холангиографии (ЧЧХГ) производится прямая пункция желчных протоков и введение в их просвет контрастного вещества [153,174]. Этот метод является альтернативой ЭРХПГ, но при этом контрастирование желчных протоков выполняется антеградным путем [155]. Данный способ исследования обладает высокой диагностической ценностью, составляющей 98%, высокой чувствительностью, достигающей 92%, высокой специфичностью до 91% и высокой точностью, составляющей 92%. В то же время частота неудовлетворительных результатов составляет 15-20%. Это обусловлено, прежде всего, отсутствием увеличения диаметра внутрипеченочных желчных путей и неопытностью специалиста [190,222,304]. Ценностью этого метода исследования является возможность его сочетания с лечебными процедурами, возможность взятия материала для проведения цитологического и гистологического исследования. Этот метод считается инвазивным и более дорогим по сравнению с УЗИ и КТ методами, имеет некоторую лучевую нагрузку и характеризуется невысоким риском (до 5%) развития таких осложнений, как интраабдоминальное кровотечение, желчеистечение, образование абсцессов в брюшной полости, возникновение наружных желчных свищевых ходов и развитие холангита [71,130,221].

Свою эффективность показал такой метод исследования, как эндоскопическое УЗИ (или сокращенно эндо-УЗИ), которое применяется при наличии дистальной окклюзии неясного генеза и недиагностируемой с помощью УЗИ, МРХПГ, СКТ и ЭРПХГ [86,137]. Этот способ диагностики является достаточно эффективным при патологиях в области большого дуоденального сосочка, при наличии небольших опухолевых образований в дистальных участках холедоха, при наличии мелких конкрементов в просвете общего желчного протока [138]. Данный метод исследования характеризуется

разрешением, не превышающим 1 мм, что достигается путем использования высоких частот до 12 МГц, благодаря чему эндо-УЗИ является сопоставимым с КТ и МРТ-исследованиями. К недостаткам данного метода исследования можно отнести невозможность одновременного проведения лечебных процедур. Чувствительность эндо-УЗИ при холедохолитиазе очень высокая и достигает 100%, специфичность метода составляет 99%, а точность метода составляет 92%.

Проведение операции при механической желтухе сопряжено с высоким риском возникновения различного рода осложнений и летального исхода, частота которых составляет 15-40%. Основной причиной большой частоты летального исхода считается прогрессирующее развитие ПН [49]. Наиболее часто развитие осложнений отмечается после выполнения радикальных операций, выполненных на фоне повышенного уровня содержания билирубина в крови (выше 60 мкмоль/л), при этом частота летального исхода возрастает в 3 раза. Кроме того, что при увеличении концентрации билирубина в крови (выше 200 мкмоль/л) декомпрессионные процедуры на желчных протоках следует выполнять медленно и постепенно, так как при быстрой декомпрессии в течение первых 2-3 суток усугубляются возникшие у пациента печеночно-клеточные нарушения [51].

При проведении широкой лапаротомии часто наблюдаются интенсивные боли, возникают гнойные осложнения, увеличивается риск развития послеоперационной грыжи, увеличивается длительность нахождения больного в стационаре и продолжительность его реабилитации. По данным ряда авторов, частота летального исхода после проведения открытых хирургических вмешательств на желчных протоках составляет 3,3%, а с учетом преобладания числа пациентов пожилого и старческого возраста этот уровень возрастает до 7,81% [78,180,192,219]. С другой стороны, при проведении открытых хирургических вмешательств ниже риск ятрогенных повреждений, имеется возможность выполнения любой манипуляции, направленной на одномоментное восстановление желчеоттока.

Основной целью хирургического пособия при МЖДГ является ликвидация билиарной гипертензии, устранение обструкции, профилактика возникновения и прогрессирования печеночной недостаточности [77,113,116,175,191,238,249].

Следует отметить, что причиной смерти пациентов с МЖДГ наряду с острой печеночной недостаточностью является неправильный выбор лечебной тактики, объема и характера хирургического вмешательства на желчных путях. Вопросы выбора хирургической тактики, способов и последовательности методов декомпрессии при МЖДГ остается актуальным на протяжении всей истории развития билиарной хирургии. Выбор лечебной тактики при МЖДГ – сложная многогранная проблема [2,40,99,139,173,208].

На сегодняшний день в хирургическом лечении пациентов с МЖДГ широко стала использоваться двухэтапная тактика [1,33,178,203,206,232], при этом на первом этапе выполняется декомпрессия билиарных протоков, после чего, на втором этапе выполняются паллиативные либо радикальные операции. При данной тактике хирургического лечения частота развития осложнения в послеоперационном периоде снижается на 27%, а частота летального исхода уменьшается до 2,8%. При проведении первого этапа хирургического вмешательства выполняется декомпрессия печени с применением мининвазивных технологий, что позволяет улучшить общее состояние пациента и затем провести второй этап операции. При проведении эндобилиарных вмешательств с использованием эндоскопического оборудования имеется возможность быстро и результативно выполнить лечебно-диагностические манипуляции, то есть выполнить билиарную декомпрессию либо полностью восстановить желчеотток [10,28,142,185,205,233]. При выборе того или иного способа желчеоттока следует учитывать характер и локализацию обструкции желчных протоков, состояние пациента, наличие сопутствующих патологий и причину МЖДГ [12,35,135,204,230].

Важным преимуществом двухэтапного оперативного вмешательства считается возможность быстрого разрешения МЖДГ, холангита [17,42,151,158,227,254]. Это особенно важно у пациентов с высоким уровнем билирубинемии и длительным течением желтухи. При наличии полиорганной недостаточности в сочетании с нарушением гемостаза, эндотоксикоза необходимо проведение экстренной операции для декомпрессии желчевыводящих путей и восстановления их проходимости. Желчная гипертензия является триггерным механизмом патофизиологических расстройств при МЖДГ. Холестаз, билиовенозный рефлюкс, ахолия приводят к возникновению функционально-морфологических изменений в печени, результатом чего является развитие печеночной недостаточности, нарушение всасывания жиров и витаминов, коагулопатии, иммунодефицит, транслокация микрофлоры и билиарное дерево, эндотоксикоз и энцефалопатия, при этом операцией выбора является декомпрессия желчевыводящих путей миниинвазивным методом.

Наиболее целесообразным в восстановлении желчеоттока является использование эндоскопических транспапиллярных способов. В настоящее время в клинической хирургической практике активно используются эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) с эндоскопической папиллосфинктеротомией (ЭПСТ), а также антеградная ЭХПГ, выполняемые под УЗ-контролем, под рентгенологическим и видеолапароскопическим мониторингом, во время выполнения хирургического вмешательства из мини-доступа [74,148,152,167,187].

Развитие послеоперационных осложнений при выполнении ретроградной эндоскопической папиллосфинктеротомии наблюдается в 2,6-2,8% случаев, а частота летального исхода составляет 2% [54,69,157,186]. На лидирующих позициях в структуре всех осложнений при проведении ЭПСТ стоят панкреатит, кровотечение и ретродуоденальная перфорация [123,150,184,245]. Также у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза может применяться способ назобилиарного дренирования и эндоскопического

протезирования желчных путей, а также антеградные вмешательства [154,183,197,248].

Назобилиарное дренирование, как правило, хорошо переносится пациентами, что позволяет использовать его в течение длительного периода времени, до того момента пока не разрешится желтуха и холангит. Но при этом данный способ дренирования считается технически сложным, его невозможно выполнить при обструктивном поражении участков бифуркации желчных путей и просвета внутripеченочных желчных протоков. Эндоскопическое протезирование холедоха является целесообразным при наличии конкрементов, при рубцовых стенозирующих поражениях желчных путей. Согласно данным некоторых исследователей, эндопротезирование, благодаря невысокой летальности и низкой частоте развития послеоперационных осложнений, можно считать наиболее легким и щадящим способом хирургического лечения пациентов с обструкцией желчных протоков.

Причинами неудовлетворительных результатов и осложнений, в большинстве случаев, являются несовершенство используемых инструментов и способов, технические сложности при выполнении дренирующих процедур, смещение дренажных трубок в послеоперационном периоде [106,177,215,127,258,270]. В структуре причин летального исхода, обусловленного хирургическим вмешательством, превалирует перитонит и развитие внутрибрюшных кровотечений [188,196,261,268].

Для уменьшения количества осложнений, возникающих после ЭПСТ, были усовершенствованы и разработаны новые способы – ЭПСТ и литоэкстракция по способу «*rendez vous*». В последнем случае выполняются одновременно чрескожно-чреспеченочные и ретроградные эндоскопические манипуляции на желчных путях. Эффективность данной методики составляет – 98% [104,129,176,237,260,267].

Альтернативой традиционной и мини-лапаротомной холедохолитотомии многие исследователи считают лапароскопическую холедохолитотомию. При этом удалось решить одну из наиболее серьезных проблем в хирургическом

плане - несоответствие между шириной инвазивного доступа и малым по объему и длительности вмешательством. Многие авторы отмечают, что лапароскопическая холедохолитотомия, выполняемая у больных с холедохолитиазом, является сопоставимой по своей эффективности и частоте развития осложнений с дооперационной ЭПСТ, при этом длительность нахождения больного в стационаре меньше в первом случае [109,194,201,244]. Частота осложнений составляет 3,7-15,8% случаев, а частота летального исхода – 0,6-1% [126,198,242]. Недостатками методики являются ограничение применения методики при рубцово-воспалительных или инфильтративных изменениях в зоне печеночно-двенадцатиперстной связки, трудности извлечения мелких конкрементов, а также крупных камней из холедоха [14,63,96,202,218,257]. Во время выполнения лапароскопической холедохотомии возможно проведение антеградной папиллосфинктеротомии (АПСТ). АПСТ выполнима, когда ЭПСТ безуспешна (дивертикул вблизи БДС, деформация двенадцатиперстной кишки).

Полноценная декомпрессия билиарного тракта, если это возможно, восстановление анатомии желчных путей, адекватная консервативная терапия, направленная на профилактику вторичного поражения печени, предотвращение билиарной гипертензии и развитие холангита, является основной задачей.

При выполнении миниинвазивных вмешательств возникает ряд вопросов, для решения которых не существует единого мнения среди ученых [91,143,211,216,224,262]. Существуют следующие варианты дренирования с целью обеспечения желчеоттока: наружное, внутреннее или наружно-внутреннее. Главным минусом наружного дренирования можно считать постоянная утечка желчи. Для решения данной проблемы используется назоинтестинальное зондирование, позволяющее обеспечить возврат желчи, но при этом значительно снижается качество жизни больного [195,213,227,239]. Третий вид дренирования желчных путей - наружно-внутренний, позволяет использовать антеградный доступ к желчным путям и оптимизировать пассаж желчи в кишечный тракт. Основным минусом данного вида дренирования

является высокий риск развития острого панкреатита по причине повреждения большого дуоденального сосочка во время транспапиллярного дренирования, сложность определения дебета желчи, большая вероятность возникновения рефлюкс-холангита [5,13,42,200,225,259].

Для проведения внутреннего дренирования используются различные виды стентирования желчных путей [12,65,199,256].

До сих пор остаются спорными вопросы относительно необходимости применения дозированной декомпрессии желчных путей. Некоторые ученые полагают, что попытки к быстрому разрешению длительно текущей желтухи могут привести к развитию и усугублению тяжести печеночной недостаточности. С другой стороны, существуют иные мнения о том, что восстановление полноценного желчеоттока в течение первых часов после выполнения хирургического вмешательства позволяет предупредить развитие инфекционных осложнений и случаев истечения желчи в брюшную полость [11,51,226,252,269,271].

При МЖДГ, как известно, в печени и других органах возникают различного рода изменения, которые могут привести к развитию портальной и системной токсемии, функциональным нарушениям органов и систем с развитием их недостаточности – так называемое состояние «мнимой стабильности», и проводимые в таких ситуациях оперативные вмешательства («второй удар») могут стать причиной возникновения смешанной воспалительной реакции, развития сепсиса и множественной органной недостаточности [47,133,251,272].

Следует отметить, что при быстрой декомпрессии в ближайшее время после нормализации оттока желчи снижаются линейная и объемная скорости кровотока вследствие резкого перепада давления в желчных путях, при этом возникают значительные морфологические изменения в печеночных клетках.

В литературе приводятся результаты, в которых отмечается, что при быстром разрешении желтухи наблюдается усугубление состояния пациентов в первые 4-5 дней после проведения декомпрессионных вмешательств на

желчных путях. По мнению Ю.В. Хоронько и коллег (2019) [132], под синдромом «быстрой билиарной декомпрессии» (СББД) понимается общая совокупность патологических изменений, наблюдаемых у некоторых пациентов с механической желтухой после выполнения дренирующих вмешательств на желчных путях. Авторы показали, что ряд показателей крови имеют диагностическую ценность для раннего выявления СББД. К таковым можно отнести следующие признаки: повышение концентрации общего билирубина на 2-5 день на фоне предыдущего её снижения, в первую очередь за счет увеличения непрямой формы. Неблагоприятным признаком является повышение показателей креатинина выше 135 мкмоль/л при параллельном уменьшении суточного диуреза, возрастание показателей МНО свыше 1,5 и показателей Д-димеров свыше 500 мг/мл, а также увеличение калия и натрия в крови.

В своих исследованиях Э.И. Гальперин с коллегами (2011) изучили результаты применения декомпрессионных вмешательств на желчных путях у 185 пациентов с механической желтухой опухолевого генеза. При этом в 85 случаях проводилось назобилиарное дренирование, в 37 случаях выполнялась ЧЧХС, а у 63 больных была выполнена холецистостомия. При изучении темпа оттока желчи исследовали динамические изменения со стороны биохимических показателей крови. Авторами было обнаружено, что при использовании назобилиарного вида дренирования темп желчеоттока был медленным, а после проведения ЧЧХС и холецистостомии темп желчеоттока был быстрым. Обеспечение медленного желчеоттока способствует сокращению числа случаев развития СББД и возникновения таких осложнений, как прогрессирование печеночной и полиорганной недостаточности, и способствует уменьшению частоты летальных случаев в постдекомпрессионном периоде [47].

Для профилактики и лечения СББД Хоронько Ю.В. и соавт. [2019] предлагают применение следующей схемы лечения: 1) 10-20%-й раствор альбумина в/в, 2) применение средств с доказанными гепатопротекторными свойствами, 3) в случае появления признаков развития гепаторенального

синдрома – прекратить применение диуретиков, назначить внутривенно 20% альбумин в дозировках 1,0 г на 1 кг веса пациента, селективные сосудосуживающие препараты из группы герлиплессина в дозировках по 500 мкг/сут, применение коллоидных растворов (кристаллоидных) с учетом показателей ЦВД, 4) в случае развития энцефалопатии – нормализация ежедневного стула с целью улучшения элиминации продуктов аммониегенной флоры кишечника, пероральное и ректальное применение лактулозы, пероральное назначение неабсорбируемых антибактериальных средств из группы рифаксимины, инфузионное введение препаратов L-орнитина L-аспартата.

В настоящее время доказано, что основным способом лечения больных с механической желтухой является оперативное вмешательство. Наличие печеночной недостаточности и энцефалопатии усугубляют течение заболевания и сопровождаются высокой послеоперационной летальностью, достигающая 40-45% [56,119]. В этой связи, наряду с миниинвазивными и хирургическими методами лечения важное значение имеет комплексное консервативное лечение [49,231,265]. Для лечения печеночной недостаточности широкое распространение получили методы экстракорпоральной детоксикации – плазмофорез, плазмасорбция, лимфосорбция [118,236]. Экстракорпоральные способы детоксикации можно применять лишь при стабильном состоянии пациента. В случае развития у больного тяжелой печеночной недостаточности применение данного метода лечения окажется неэффективным [108,240].

Также может применяться альбуминовый диализ, цель которого заключается в элиминации токсинов из печени [83,264]. Применение молекулярной абсорбирующей рециркулирующей системы MAPS, позволяющей вывести водорастворимые и альбуминосвязанные токсические вещества, способствует заметному улучшению результатов терапии данной категории больных.

Учитывая роль нарушений кровообращения в печени в патогенезе печеночной недостаточности, назначение антигипоксантов и антиоксидантов весьма перспективно [31,246,255].

Особые трудности в постдекомпрессионном периоде представляет лечение стриктур желчных протоков и билиодегистивных анастомозов, расположенные высоко в воротах печени и внутри печени, которые требуют особого подхода. При доброкачественных билиарных стриктурах применение находят разнообразные варианты билиодегистивных реконструкций: формирование гепатикоеюно- или холедохоеюноанастомоза с использованием участка кишки, У-образно анастомозированного по методике Ру. Для выбора лечения рубцовых стриктур, а также патологии печени рекомендуют выполнение резекции печени. Эти операции в настоящее время эффективно выполняются видеолaparоскопическими методами [131,150,235,266].

В настоящее время в хирургии индуративного панкреатита и осложненной язвенной болезни [99], сопровождающейся МЖДГ, применяют такие открытые лапаротомные вмешательства, как: диссоциация желчных и панкреатических протоков, операция Фрея и Багера, а также видеолaparоскопические и робот-ассистированные резекции головки поджелудочной железы.

Анализ литературных данных показал, что основными показаниями к выполнению лапаротомных операций при МЖДГ на современном этапе являются: а) отсутствие технической возможности выполнения эндоскопических транспапиллярных вмешательств и чрескожных чреспеченочных манипуляций, б) неэффективность канюляции большого дуоденального сосочка при ЭТПВ (значительный стеноз БДС, дивертикулы в области расположения БДС, аномальные локализации БДС), в) сложный доступ к большому дуоденальному сосочку (в результате проведенной ранее резекции желудка по Бильрот II, выполнения гастрэктомии), г) при безуспешной литотрипсии камней размерами свыше 20 мм, д) развитие осложнений вследствие проведения ЭТПВ и ЧЧХС (кровотечение в области проведенной

папиллотомии в результате недостаточного гемостаза, развитие кровотечения из печени, отрыв в просвет общего желчного протока корзины Dormia, перфорация двенадцатиперстной кишки) [23].

На сегодняшний день в мире широко применяется классификация хирургических осложнений по Clavien–Dindo [139]. Согласно данной классификации выделяют V степеней хирургических осложнений:

- 1) Степень I – наличие патологических изменений в послеоперационном периоде, не требующих проведения консервативной терапии или же выполнения хирургического, эндоскопического и радиологического вмешательства;
- 2) Степень II – требуется фармакологическое лечение другими препаратами, кроме препаратов, применяемых при I степени осложнений, переливание крови и парентеральное питание также включено;
- 3) Степень III – требуются хирургические, эндоскопические или радиологические вмешательства;
- 4) Степень IV – наличие опасных для жизни пациента осложнений, включая осложнения ЦНС;
- 5) Степень V – смерть пациента.

В доступной нам литературе по проблемам МЖДГ и характеру послеоперационных осложнений согласно данной классификации приводятся единичные и противоречивые сведения, что диктует необходимость их изучения.

Резюме

Таким образом, результаты изучения литературных данных свидетельствуют о наличии ряда проблем относительно МЖДГ, требующие их решения. Таковыми проблемами являются:

- высокая частота различных этиологических вариантов МЖДГ;
- отсутствие классификации и лечебно – диагностического алгоритма в зависимости от причин МЖДГ;

- необходимость глубокого и всестороннего изучения патологических механизмов МЖДГ с учетом современных данных;
- целесообразность разработки персонафицированного подхода к выбору миниинвазивных и традиционных хирургических методов лечения МЖДГ;

Все вышеперечисленное явилось основанием для выбора темы настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

Настоящая 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 персонафицированный 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. Наблюдавшихся пациентов в клинике распределяли по полу и возрасту (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных с МЖДГ по полу и возрасту (n=430)

Возраст больных		Группа			Всего больных	
		Основная (n=310)	Контрольная (n=120)	p	Абс.	%
До 35 лет	М	11 (3,5%)	5 (4,2%)	>0,05**	16	3,7
	Ж	21 (6,8%)	29 (24,2%)	<0,001	50	11,6
35-49 лет	М	26 (8,4%)	11 (9,2%)	>0,05	37	8,6
	Ж	65 (21,0%)	40 (33,3%)	<0,01	105	24,4
50-60 лет	М	39 (12,6%)	9 (7,5%)	>0,05*	48	11,2
	Ж	58 (18,7%)	11 (9,2%)	<0,05	69	16,0
61-75 лет	М	19 (6,1%)	3 (2,5%)	>0,05**	22	5,1
	Ж	44 (14,2%)	6 (5,0%)	<0,05*	50	11,6
Более 75 лет	М	15 (4,8%)	2 (1,7%)	>0,05**	17	4,0
	Ж	12 (3,9%)	4 (3,3%)	>0,05**	16	3,7
Всего	М	110 (35,5%)	30 (25,0%)	<0,05	140	32,6
	Ж	200 (64,5%)	90 (75,0%)	<0,05	290	67,4
	p ₁	<0,001	<0,001		<0,001	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера); p₁ – статистическая значимость различия показателей между мужчинами и женщинами (по критерию χ^2)

Среди наблюдавшихся больных с МЖДГ женщин было 290 (67,4%), мужчин – 140 (32,6%) (p<0,001), в основной группе – женщин – 200 (64,5%),

мужчин 110 (35,5%) ($p < 0,001$), в контрольной группе женщин – 90 (75,0%), мужчин – 30 (25,0%) ($p < 0,001$). В основной ($n=32$) и контрольной ($n=34$) группе 66 (%) пациентов были в возрасте до 35 лет, а в возрасте от 35 до 60 лет в основной группе было 188 (60,6%) больных, в контрольной – 71 (59,2%). Пациентов старше 61 года было при этом больные основной группы – 90 (29,0%), контрольной – 15 (12,5%). Таким образом, основной контингент пациентов с МЖДГ был наиболее трудоспособного возраста.

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 2).

Таблица 2 – 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 χ^2 для произвольных таблиц); p_1 – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2)

Нозологическая структура пациентов с МЖДГ была самой разнообразной, что было обусловлено особенностями патологии желчных протоков и печени в Республике Таджикистан (таблица 3).

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 Мирризи.

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 3 – 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 χ^2)

Для выбора персонифицированного подхода к диагностике и лечению пациентов с МЖДГ в клинике разработана клиническая классификация МЖДГ (таблица 4).

Таблица 4 - Клиническая классификация механических желтух доброкачественного генеза

По характеру	По причинам	По происхождению	По тяжести	По уровню блока	Осложнения МЖ
Доброкачественная желтуха	<ul style="list-style-type: none"> • Холедохолитиаз; • Стриктура желчных путей; • Стриктура сформированных билиодигестивных анастомозов; • Первичный склерозирующий холангит; • Панкреатит; • Стриктура и рестриктура БДС; • Аденома БДС; • Экстрахоледохеальные (перихоледохеальные лимфаденит, панкреатит, сдавление холедоха внеорганными образованиями, перивезикальный инфильтрат, синдром Мириззи, внутрипеченочный сегментарный литиаз); • Паразитарные поражение. 	<ul style="list-style-type: none"> • Дооперационные. • Послеоперационные: <ul style="list-style-type: none"> - П/о на печени и ЖВП (ятрогенная перевязка печеночной артерии, синдром недренируемой доли, повреждения ЖП, перегибы дренажей ЖП); - на желудке и 12 перстной кишки (повреждение ЖП, панкреатит); - перевязка и клипирование общего желчного протока; - прочие. 	<p>А. Легкая степени баллы составили от 4 до 5, билирубин до 100 мкмоль/л – 1 балл; уровень белка 64-74 г/л – 2 балла; протромбиновый индекс по Квику 78-88% - 2 балла; отсутствие картины холангита – 0 балла.</p> <p>Б. Средней степени тяжести (6-7 баллы) билирубин 100-200 мкмоль/л – 2 балла; уровень белка 54-64 г/л – 2 балла; протромбиновый индекс по Квику 78-88% - 2 балла и умеренная картина холангита – 1 балла.</p> <p>С. Тяжелый степени (более 9 балла) билирубин более 200 мкмоль/л – 3 балла; уровень белка ниже 54 г/л – 3 балла; протромбиновый индекс ниже 68% - 3 балла и картина выраженного холангита – 3 балла.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Внутрипеченочная обструкция - гепатолитиаз; - кистозные поражение внутрипеченочных желчных протоков и общего желчного протока; - эхинококковое поражение сегментарных и внутрипеченочных желчных протоков; - окклюзия внутрипеченочных протоков • Проксимальные обструкции: <ul style="list-style-type: none"> - рубцовые стриктуры ворот печени и компрессии области бифуркации, печеночных протоков, общего желчного протока. • Дистальные обструкции: <ul style="list-style-type: none"> - поджелудочная железа; - БСДПК. 	<ul style="list-style-type: none"> • Холангит; • Билиарный сепсис; • Холангиогенные абсцессы печени; • Билиарный цирроз печени; • Печеночная недостаточность; <ul style="list-style-type: none"> - компенсация; - субкомпенсация; - декомпенсация (энцефалопатия). • Почечная недостаточность; • Полиорганная недостаточность; • Кровотечение; • Ахолия.

Согласно разработанной классификации МЖДГ по уровню обструкции желчных протоков больных распределили на 3 группы (таблица 5).

Так, в 42 (10%) случаях имела место внутривнутрипеченочная обструкция, обусловленная высокими рубцовыми стриктурами (n=14), гепатолитиазом (n=6), кистозными поражениями внутривнутрипеченочных 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 Миризи (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).

Таблица 5 – Распределение больных с МЖДГ по уровню обструкции желчных протоков, абс (%)

Уровень обструкции	Основная группа (n=306)	Контрольная группа (n=116)	p	Итого (n=422)
Внутрипеченочная	27 (8,8%)	15 (12,9%)	>0,05	42 (10%)
Проксимальная	162 (53,0%)	71 (61,2%)	>0,05	233 (55,2%)
Дистальная	117 (38,2%)	30 (25,9%)	<0,05	147 (34,8%)

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2)

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 (табл. 6).

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 6 – 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 χ^2)

Этиологические факторы выраженности тяжести МЖДГ приведены в таблице 7.

К критериям оценки степени тяжести МЖДГ, также как и в классификации Э.И. Гальперина (2012г.), были отнесены показатели лабораторных исследований (уровень билирубина в крови, содержание белка в сывороточной крови, показатели протромбинового индекса), возникновение осложнений (развитие холангита, органной недостаточности, энцефалопатии, синдрома системной воспалительной реакции, возникновение гастроинтестинальных кровотечений) и причинный фактор (холедохолитиаз, гепатолитиаз, паразитарное поражения, рубцовая стриктура, кистозное поражения, хронический панкреатит, а также стеноз БДС ДПК и послеоперационная желтуха). Выбранным признакам присвоены балльные оценки от 1 до 5. Путем сочетания балльных оценок выявленных признаков определены классы тяжести МЖДГ (А, В, С).

Таблица 7 – Причины МЖДГ в зависимости от степени тяжести желтухи, абс (%)

Характер заболеваний	Степени тяжести МЖДГ			
	Класс А	Класс В	Класс С	Всего
ЖКБ.Холедохолитиаз	82(19,0%)	91(21,2%)	31(7,2%)	204(47,4%)
Синдром Мирризи	2(0,5%)	6(1,4%)	7(1,6%)	15(3,5%)
Стеноз БДС ДПК	50(11,6%)	18(4,2%)	11(2,6%)	79(18,4%)
Рубцовая стриктура желчных протоков и сформированных билиодигестивных анастомозов	10(2,3%)	9(2,1%)	12(2,8%)	31(7,2%)
Эхинококковое поражение желчных протоков	24(5,6%)	14(3,2%)	11(2,6%)	49(11,4%)
Билиарный панкреатит	6(1,4%)	7(1,6%)	6(1,4%)	19(4,4%)
Хронический псевдотуморозный панкреатит	3(0,7%)	2(0,5%)	-	5(1,2%)
Кистозное поражение желчных протоков	6(1,4%)	6(1,4%)	4(0,9%)	16(3,7%)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки с пенетрацией в БДС ДПК	3(0,7%)	1(0,2%)	-	4(0,9%)
Послеоперационная желтуха	2(0,5%)	3(0,7%)	3(0,7%)	8(1,9%)
Всего	188(43,7%)	157(36,5%)	85(19,8%)	430

Пациентов с классом А тяжести механической желтухи доброкачественного генеза было 188 (43,7%) человек, которые поступили в первые 2-4 суток от начала развития заболевания с сопутствующим холангитом или без него и с низкими показателями общего белка - ниже 60 мкмоль/л. Признаки наличия холангита были обнаружены у 69 (16,0%) пациентов. К данному классу также отнесли 159 (37,0%) больных с более длительной желтухой, уровнем общего билирубина сыворотки крови – 60-200 мкмоль/л и при отсутствии холангита.

Больных с классом В тяжести механической желтухи доброкачественного генеза было 157 (36,5%) человек, которые поступили спустя 6-10 дней от момента начала заболевания, с концентрацией общего билирубина в крови от 60 до 200 мкмоль/л, с наличием холангита и второго

осложнения заболевания (синдром системной воспалительной реакции, развитие кровотечений, печеночной недостаточности и др.) или без такового. С учетом выявления второго осложнения к оценке состояния пациентов добавляли 7-12 баллов. Кроме того, к классу В были отнесены больные, которые поступили в стационар спустя 2-5 дней после начала заболевания, с наличием холангита и второго осложнения, вследствие чего к оценке состояния таких пациентов добавляли 6-7 баллов.

Пациентов с классом С тяжести механической желтухи доброкачественного генеза было 85 (19,8%) человек, у которых были диагностированы сепсис, энцефалопатия и моно либо множественная органная недостаточность. Основными показателями течения МЖДГ считали степень выраженности печеночной недостаточности (ПН), для оценки которой проводились следующие методы исследования: лабораторные анализы, данные гемодинамики, суточный диурез, содержание билирубина в сывороточной крови, концентрация мочевины и альбумино-глобулиновый коэффициент (таблица 8).

Таблица 8 – Критерии тяжести печеночной недостаточности у больных с МЖДГ

Критерии	Степень печеночной недостаточности		
	I (компенсация)	II (субкомпенсация)	III (декомпенсация)
Длительность желтухи	0-7 дней	7-14 дней	Более 14 дней
Энцефалопатия	Нет	Снижения аппетита, адинамия, бессонница	Отсутствие аппетита, выраженная адинамия, инверсия сна, эйфория
Гемодинамические показатели	Стабильные	Стабильные	Гипотония
Диурез	Достаточный	Достаточный	Сниженный
Билирубин сыворотки крови, мкмоль/л	Менее 100	100-200	Более 200
Уровень мочевины сыворотки крови	Неизменен	Неизменен	Повышен
Альбумин/глобулиновый коэффициент	>1,2	1,2-0,9	<0,9

Среди наблюдавшихся нами пациентов при МЖДГ в 197 (45,8%) наблюдениях отмечали различную степень выраженности печеночной недостаточности (таблица 9).

Таблица 9 – 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.

Пациентов с МЖДГ также распределили согласно разработанной классификации на дооперационные и послеоперационные (ранние послеоперационные). Дооперационные МЖДГ отмечали у 422 (98,1%) больных, послеоперационные в 8 (1,9%) наблюдениях.

Наличие сопутствующей патологии было отмечено у 182 (42,3%) больных (таблица 10).

Таблица 10 – Сопутствующие патологии у больных с МЖДГ

Характер патологии	Количество б-х	%
Ишемическая болезнь сердца	108	25,1
Гипертоническая болезнь	93	21,6
Сахарный диабет 2 типа	41	9,5
Хронические болезни почек	30	7,0
Дисциркуляторная дистония	25	5,8
Хроническая обструктивная болезнь легких	18	4,2
Ожирение	34	7,9

Примечание: Количество сопутствующих патологий в целом больше, чем наблюдаемые больные, что обусловлено наличием 2-3 патологий у больных МЖДГ

Как видно из таблицы 10, доминировали сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, которые негативно влияли на выбор метода лечения и исход.

Пациентов с МЖДГ также распределили согласно классификации ASA (таблица 11).

Таблица 11 – 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
5	0	0,0
Всего	430	100,0

2.2. Методы исследования

Верификацию диагноза МЖДГ проводили на основании проведения комплексного клиничко-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.

Все биохимические исследования выполнялись в лаборатории ГУ ГЦ Скорой медицинской помощи (заведующая Кувватова Л.), при этом определяли уровень общего прямого и непрямого билирубина в крови (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 Hladocke I.S. в норме показатели ЦЭК составляют $0-4 \times 10^{10}$ л. Показатели, считающиеся маркерами нарушения функции эндотелия, к которым относятся молекулы межклеточной адгезии на эндотелии сосудов, а именно Р- и Е- селектины, определяли с применением специального набора производства Bender Medsystem (Австрия) и производства Biomedical (Канада). Характерные показатели функциональной активности – скорость агрегации (СА), скорость дезагрегации (СД), степень дезагрегации (СтД), функциональную активность тромбоцитов (ФАТ), время активности тромбоцитов (ВАТ) определяли с использованием агрегометра фирмы SOLARAP 2110 (производство Беларусь). Кроме этого, эндотелиальную дисфункцию определяли методом манжетной пробы на эндотелийзависимую

дилатацию плечевой артерии по методу Celermajer D.S. с соавт. Данный метод является ультразвуковым, позволяет оценить состояние сосудодвигательной функции эндотелия во время проведения медикаментозной терапии. С помощью манжеточного теста может получить информацию о степени изменения сосудистого диаметра и скорости тока крови при повышении давления в сосуде – эндотелийзависимая вазодилатация. Во время проведения этого теста у здоровых людей возникает кратковременная гипоксия тканей, которая способствует стимуляцию активности эндотелиальной функции сосудов, в результате чего в кровоток начинают поступать факторы, подавляющие тромбогенную активность: дезагреганты (к таковым относятся простоциклин и подобные ему вещества, NO и т.д.), плазменный белковый фактор антитромбин III, активаторы тканевого плазминогена.

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 элюируемых 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 ковальной 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 $CD4/CD8$. Определение уровня содержания в сывороточной крови фактора некроза опухоли α , IFN_4 , интерлейкинов 2, 4, 6 и 10, а также определение уровня содержания в протоковой желчи фактора некроза опухоли α и интерлейкинов 4 и 6 выполнялось с помощью иммуноферментного анализа. 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).

Микробиологическое исследование желчи и крови проводили на кафедре микробиологии и вирусологии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (зав. каф. – проф. Сатторов С.С.). Проводилось посева на стерильность с определением аэробной и анаэробной флоры. 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 совместно к.м.н. Одинаевым Р.И.

Из числа дополнительных методов исследования проводились УЗИ органов и сосудов абдоминальной полости в отделении функциональной диагностики ГУ ГЦ СМП (заведующий отделением Восиев А.С.) с участием врача функциональной диагностики (к.м.н. Нуров З.Х.). 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. Также проводилось фиброгастродуоденоскопическое исследование. По мере необходимости

выполнялись КТ-исследования, МРПХГ и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

Кроме того, выполнялось импульсное 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» совместно врачом Назифовым С. Контрастирующие методы: чрескожная чреспеченочная 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. (заведующий отделением Восиев А.С.) в ГУ «Комплекс здоровья Истиклол» г. Душанбе. КТ позволяет идентифицировать патологические очаговые изменения в органах гепатопанкреатобилиарной зоны и окружающих их структурах. 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) совместно с врачом Восиевым А.С. и Одинаевым Р. в КДО ГУ ГЦ СМП г. Душанбе. ЭУС проводилась, когда, после УЗИ, эзофагогастродуоденоскопии, МРТ и КТ диагноз МЖДГ оставался сомнительным.

Эндоскопическое исследование в круглосуточном режиме в отделении эндоскопии совместно с врачом Мудиновым С.М. 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 канюляцию 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». Холедохоскопия оказалось наиболее эффективным для диагностики рубцового стеноза БДС, сформированных билиодигестивных анастомозов, а также холедохолитиаза. Холедохоскопия позволяет получить точную информацию и выраженности, и распространенности холангита.

В случае невозможности эндоскопических транспапиллярных вмешательств и канюляции БС ДПК и ОЖП использовался методика «tandervous», заключающейся в предварительной чрескожной пункции и катетеризации общего желчного протока с последующем проведением

инструмента в просвет ДПК и последующей канюляции протока. В другом варианте выполняют ЧЧХС с последующим антиградным проведением дренажа в просвет ДПК и канюляции ОЖП путем проведения папиллотомии.

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 BiategueCorporation. 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 χ^2 , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Различия статистически считались значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО И СОВРЕМЕННЫХ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА

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.

3.1. Анализ результатов биохимических показателей и эндотоксемии у больных с доброкачественной механической желтухой

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 (таблица 12).

Таблица 12 – Некоторые показатели биохимического состава крови у больных с механической желтухой доброкачественного генеза, Me[1Q-3Q]

Показатель	Норма	Тяжесть А (n=188)	Тяжесть В (n=157)	Тяжесть С (n=85)	р
Общий билирубин (мкмоль/л)	12,80 [7,20-17,40]	64,50 [48,60-79,20] p ₁ <0,001	220,60 [202,45-250,60] p ₁ <0,001	369,9 [318,00-434,40] p ₁ <0,001	<0,001
АлАт (ед.л)	34,70 [28,10-39,50]	63,9 [53,50-79,30] p ₁ =0,029	137,50 [111,90-198,70] p ₁ <0,001	210,60 [145,50-252,00] p ₁ <0,001	<0,001
АсАт (ед.л)	24,10 [11,00-29,00]	58,60 [35,60-120,40] p ₁ <0,001	115,20 [95,30-145,80] p ₁ <0,001	162,40 [133,90-213,40] p ₁ <0,001	<0,001

Продолжение таблицы 12

ГГТ (ед.л)	31,50 [12,00-49,00]	46,90 [36,90-58,80] $p_1=0,489$	287,10 [256,10-361,00] $p_1<0,001$	206,30 [180,00-364,80] $p_1<0,001$	<0,001
ЩФ (ед.л)	55,10 [32,0-110,70]	56,90 [44,8-71,33] $p_1=0,894$	339,30 [302,70-426,70] $p_1<0,001$	466,70 [305,80-666,60] $p_1<0,001$	<0,001
Аммиак (мг/ 100 мл)	16,40 [11,00- 17,00]	17,80 [11,95-19,15] $p_1=0,763$	54,94 [52,20-57,00] $p_1<0,001$	71,30 [68,42-78,75] $p_1<0,001$	<0,001
Общий белок (г/л)	72,50 [67,00-80,50]	67,90 [63,80-69,80] $p_1=0,812$	63,00 [57,90-65,90] $p_1<0,001$	59,40 [54,20-61,90] $p_1<0,001$	<0,001
МНО	1,00 [0,80-1,20]	1,00 [0,90-1,20] $p_1=0,939$	1,60 [1,50-1,70] $p_1<0,001$	2,10 [2,00-2,3] $p_1<0,001$	<0,001

Примечание: р - статистическая значимость различия показателей между группами больных (по Н-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме (по U-критерию Манна-Уитни)

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 значимо выше показателей всех остальных исследуемых групп.

По мере прогрессирования тяжести МЖДГ наблюдали выраженное повышение уровня АлАт и АсАт - ферментов, которые синтезируются преимущественно, в гепатоцитах и регистрируются при развитии гепатита и токсического поражения печени. Во всех исследуемых группах пациентов с тяжестью МЖДГ А, В и С было отмечено повышение этих маркеров. У больных с МЖДГ тяжестью А уровень АлАт превышал нормальное значение, однако был значимо ниже, чем у пациентов с тяжестью МЖДГ В и С и составил 63,9 [53,50-79,3] ед/л. У больных с механической желтухой В

тяжести показатель уровня АлАт составил 137,50 [111,90-198,70] ед/л. Более высокие показатели значения АлАт были у больных с МЖДГ с тяжестью С, у которых они составляли в среднем 210 [145,50-252,00] ед/л.

Следует отметить, что АсАт является внутрипеченочным ферментом, который содержится во многих клетках организма, в том числе и в гепатоцитах. Повышение этого маркера напрямую коррелирует с объемом поражения печени. Уровень АсАт во всех наблюдаемых группах было значительно повышенным. Так, при тяжести МЖДГ – А этот показатель был равен 58,60 [35,60-120,40] ед/л и вероятность развития печеночной недостаточности была минимальной. В группе больных с МЖДГ тяжестью В уровень АсАт составил 115,20 [95,30-145,80] ед/л, что значимо превышало нормальные значения и показатели тяжести А, при этом вероятность риска развития печеночной недостаточности была очевидной. У больных с МЖДГ тяжестью С уровень АсАт также был высоким и составил 162,40 [133,90-213,40] ед/л.

Внутриклеточным ферментом, участвующим в обмене аминокислот и увеличивающимся при разрушении клеток, в том числе клеток печени, являются гамма-глутамин-транспептидаза (ГГТ). У больных МЖДГ с тяжестью А этот показатель незначительно был повышен по сравнению с нормальными значениями и составил – 46,90 [36,90-58,80] ед/л ($p=0,489$). Нарастание механической желтухи, желчной гипертензии у пациентов с МЖДГ – тяжести В способствовало повышению уровня этого фермента до 287,10 [256,10-361,00] ед/л. Значительное повышение уровня ГГТ отмечалось у больных с МЖДГ тяжестью С, у которых данное значение составило 206,30 [180,00-364,80] ед/л.

У больных с МЖДГ тяжести А показатель уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) был в пределах названных значений и составил 56,90 [44,8-71,3] ед/л. При нарастании интоксикации, холестаза и на начальных стадиях печеночной недостаточности уровень ЩФ при МЖДГ – В составлял 339,30 [302,70-426,70] ед/л. Высокие цифры ЩФ свидетельствовали об интенсивном

поражении гепатоцитов, Самые высокие значения уровня ЩФ были получены у пациентов с МЖДГ тяжестью С – 466,70[305,80-666,60] ед/л.

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. Прогрессирование МЖДГ, сопровождающееся нарушением портальной гемодинамики, способствовало развитию печеночной недостаточности и резкому повышению уровня аммиака более чем в три раза по сравнению с нормальными значениями. 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.

Для оценки показателей коагуляционного звена гемостаза исследовали Международное нормализованное отношение (МНО). Синтез многих факторов свертывания осуществляется в печени, при снижении функциональной активности у пациентов на фоне МЖДГ проявляется повышенная кровоточивость, обусловленная печеночной недостаточностью. У больных МЖДГ с тяжестью А – вне зависимости от наличия или отсутствия холангита сохранялось нормальное значение МНО, которое составило 1,00 [0,90-1,20]. У больных с МЖДГ с тяжестью В показатель

МНО значимо отличался от нормы и составил 1,60[1,50-1,70]. При МЖДГ с тяжестью С показатель МНО был равен 2,10[2,00-2,30].

Значение уровня лактата крови является важным маркером тканевой гипоксии. Метаболизм лактата преимущественно осуществляется в печени, поэтому косвенно является показателем ее функционального состояния (таблица 13).

Таблица 13 – Показатели гипоксии у больных МЖДГ разной степени тяжести

Показатель	Норма (n=45)	Степень тяжести МЖДГ			Н- критерий К-У
		Тяжесть А (n=60)	Тяжесть В (n=60)	Тяжесть С (n=40)	
Лактат крови ммоль/г белка	1,164±0,11	1,76±0,11 p ₁ <0,001	1,94±0,23 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	2,23±0,09 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Пируват ммоль/г (x10 ⁻¹)	1,262±0,08	1,58±0,08 p ₁ <0,001	2,49±0,08 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	3,14±0,07 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
КГ, у.е.	10,726±0,75	11,12±0,24 p ₁ <0,001	12,14±0,29 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	13,85±0,38 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001

Примечание: p₁ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме; p₂ – по сравнению с группой больных с тяжестью А; p₃ – по сравнению с группой больных с тяжестью В (p₁–p₃ по U-критерию Манна-Уитни)

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±0,11 ммоль/г белка по сравнению с нормой. У больных МЖДГ с тяжестью В показатели уровня лактата крови доходило до 1,94±0,23 ммоль/г белка. Значительное повышение уровня лактата крови было обнаружено у пациентов с МЖДГ тяжести С, где этот показатель составил 2,23±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.

Анализируя уровень основных биохимических маркеров, характеризующих функциональное состояние печени у пациентов с МЖДГ, следует отметить, что на течение патологического процесса оказывает влияние множество факторов.

Для оценки синтетической функции печени у больных с МЖДГ изучали динамику коагуляции (таблица 14)

Таблица 14 - Изменение показателей гемостаза и реологии крови у больных с МЖДГ

Показатели	Здоровые (n=45)	Степень тяжести МЖДГ			Н- критерий К-У
		Тяжесть А (n=60)	Тяжесть В (n=60)	Тяжесть С (n=40)	
Время свертывания крови, мин.	$6,2 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$	$6,1 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$4,1 \pm 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
Фибриноген, г/л	$2,37 \pm 0,2$	$2,35 \pm 0,4$ $p_1 > 0,05$	$2,4 \pm 0,1$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$4,6 \pm 0,2$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
Тромбопластиновая активность, %	$82,2 \pm 1,0$	$82,4 \pm 1,0$ $p_1 > 0,05$	$82,4 \pm 1,1$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$94,2 \pm 1,0$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
Гепарин, ед.мл.	$6,2 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,1$ $p_1 > 0,05$	$6,1 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$4,3 \pm 0,3$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
Антитромбин, %	$92,5 \pm 1,8$	$91,5 \pm 1,8$ $p_1 > 0,05$	$92,4 \pm 1,7$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$63,2 \pm 1,5$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001

Продолжение таблицы 14

Фибринолиз, %	19,4±0,2	19,2±0,4 p ₁ >0,05	19,3±0,5 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	23,1±1,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
ПдФ, мкг/мл	нет	нет	40	Нет	
Агрегация тромбоцитов, мин	6,1±1,0	6,0±1,0 p ₁ >0,05	3,7±1,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	6,0±1,0 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,001	<0,001
Протромбиновый индекс	92,0±2,04	91,2±2,1 p ₁ >0,05	89,2±2,0 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	70,3±5,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001

Примечание: p₁ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме; p₂—по сравнению с группой больных с тяжестью А; p₃—по сравнению с группой больных с тяжестью В (p₁–p₃по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из представленной таблицы, по мере прогрессирования тяжести МЖДГ у пациентов, особенно группы В и С наблюдаются значительные нарушения в показателях коагулограммы.

Следует отметить, что при МЖДГ возникает различной степени выраженности эндогенная интоксикация (таблица 15).

При МЖДГ и тяжести желтухи В и С количество гидрофильных продуктов эндотоксикоза было выше по сравнению с пациентами с тяжестью А и здоровыми. В тоже время количество МСМ, также у пациентов этих групп было достаточно выше – 0,631±0,088 усл.ед., 0,494±0,019 усл.ед. и 0,709±0,018 усл.ед. и 0,586±0,023 усл.ед. Исследование содержания ОКА существенных различий между здоровыми лицами и больными с тяжестью механической желтухи А не было. В тоже время эффективная концентрация альбумина (ЭКА) у пациентов с тяжестью механической желтухи В и С была ниже на 21,92 и 30,39%. Более значительную степень проявления эндогенной интоксикации у больных МЖДГ токсичность отмечали у больных с С степени тяжести, которое составило выше 18,40% (p<0,05), чем у пациентов с В тяжестью желтухи.

Таблица 15 – Некоторые показатели эндогенной интоксикации у больных с МЖДГ в зависимости от тяжести желтухи

Показатели	Норма (n=40)	Степень тяжести механической желтухи			Н-критерий К-У
		Тяжесть А (n=60)	Тяжесть В (n=60)	Тяжесть С (n=40)	
МСМ (≥ 280 мм) усл.ед	0,348 \pm 0,013	0,468 \pm 0,029 $p_1 < 0,001$	0,631 \pm 0,088 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,709 \pm 0,018 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
МСМ (≥ 284 мм) усл.ед	0,024 \pm 0,002	0,016 \pm 0,002 $p_1 < 0,001$	0,49 \pm 0,019 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,586 \pm 0,023 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
Общая концентрация альбумина (ОКА), г/л	53,88 \pm 0,82	48,11 \pm 1,19 $p_1 < 0,001$	45,76 \pm 1,02 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	45,78 \pm 0,94 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	<0,001
Эффективная концентрация альбумина (ЭКА), г/л	46,32 \pm 0,43	37,63 \pm 0,63 $p_1 < 0,001$	29,71 \pm 1,01 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	26,22 \pm 0,62 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
Резерв связывания альбумина, усл.ед	0,860 \pm 0,017	0,782 \pm 0,018 $p_1 < 0,001$	0,649 \pm 0,022 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,573 \pm 0,018 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
Индекс токсичности усл.ед	0,063 \pm 0,006	0,279 \pm 0,014 $p_1 < 0,001$	0,540 \pm 0,015 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,746 \pm 0,015 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001

Примечание: p_1 - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме; p_2 - по сравнению с группой больных с тяжестью А; p_3 - по сравнению с группой больных с тяжестью В (p_1 - p_3 по U-критерию Манна-Уитни)

Более выраженные изменения в показателях эндогенной интоксикации были установлены у больных с МЖДГ, осложненной гнойным холангитом, при этом уровень МСМ достигал 0,820 \pm 0,016 усл.ед. и МСМ (+284) – 0,613 \pm 0,25.

3.1.1. Способ диагностики острого гнойного холангита при механической желтухе доброкачественного генеза

Несмотря на успехи в диагностике и лечении заболеваний билиарного тракта, ОГХ остается достаточно сложной диагностической и далеко нерешенной лечебно-диагностической проблемой. Неослабевающий интерес клиницистов любого профиля к этой проблеме объясняется рядом причин. Во-первых, с каждым годом увеличивается число больных с осложненной формой желчнокаменной болезни, воспалительными и обструктивными заболеваниями желчных путей, среди которых холангит занимает одно из первых мест.

Таким образом, вышеизложенные доводы свидетельствуют о том, что в настоящее время вопросы диагностики и комплексного лечения больных с гнойным холангитом на фоне механической желтухи окончательно не решены.

В связи с этим в клинике для улучшения непосредственных результатов хирургического лечения больных с механической желтухой доброкачественного генеза был разработан способ ранней диагностики острого гнойного холангита (**Патент РТ №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.

В сыворотке крови у пациентов механической желтухой с подозрением на воспаление внепеченочных желчных протоков, исследуется содержание прокальцитонина и интерлейкина-6. Повышение уровня прокальцитонина и интерлейкина-6 свидетельствует о наличии острого гнойного холангита (таблица 16).

Так, показатели ИЛ-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.

Таблица 16 - Показатели прокальцитонина и интерлейкина - 6 у больных с МЖ с ОГХ

Исследуемые группы	Уровень прокальцитонина, нг/мл	Уровень интерлейкина-6, пг/мл
Здоровые (n=12)	$0,1 \pm 0,02$	$2,8 \pm 1,5$
Механическая желтуха без острого гнойного холангита (n=12)	$1,4 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$4,8 \pm 2,2$ $p_1 < 0,001$
Механическая желтуха с острым гнойным холангитом (n=12)	$4,2 \pm 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$12,4 \pm 2,3$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Н-критерий К-У	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание: p_1 - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе здоровых; p_2 – по сравнению с группой больных с МЖ без ОГХ (p_1 – p_2 по U-критерию Манна-Уитни)

Следует также отметить, что исследование уровней содержания прокальцитонина и ИЛ-6 в сыворотке крови позволяет своевременно определить показания к проведению декомпрессии желчных путей и выбрать наиболее оптимальную соответствующую комплексную лечение.

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

Предложенная методика эффективно была использована в диагностике и лечении у 12 больных механической желтухой с острым гнойным холангитом.

Таким образом, предлагаемый способ диагностики острого гнойного холангита у больных с механической желтухой является высокоинформативным и объективным методом, позволяет своевременно установить диагноз и выбрать наиболее эффективный миниинвазивный способ декомпрессии желчных путей, способствуя, тем самым, улучшению результатов оперативных вмешательств при патологиях

гепатопанкреатобилиарной зоны и уменьшению частоты развития послеоперационных осложнений, снижению прогрессирования послеоперационной печеночной недостаточности и других ранних послеоперационных осложнений.

Пример: Больная Л., 59 лет. Госпитализирована для проведения комплексного лечения с диагнозом «Желчнокаменная болезнь. Острый калькулезный холецистит. Холедохолитиаз. Механическая желтуха. Холангит». Из анамнеза в последнее 2 недели периодически появлялись острые приступообразные боли в правом подреберье, желтушность кожных покровов, повышение температуры тела до 38° С. При ультразвуковом исследовании в просвете желчного пузыря имеются конкременты размерами 0,8х1,2см, стенки утолщены, холедох расширен до 1,8см, в дистальном отделе имеется конкремент размером 1,2см. Результаты лабораторных исследований: общий билирубин – 224,0 мкмоль/л, общий белок – 52,0 г/л, прокальцитонин - 4,1нг/мг, интерлейкин-6 - 11,7 пг/мл, также имеется незначительное изменение в печеночных пробах. На первом этапе операции был выполнен миниинвазивное вмешательство - чрескожно-чреспеченочное дренирование общего печеночного протока под УЗ-контролем, при этом было отмечено выделение гнойной желчи. На 8-е сутки после проведения антибактериальной, гепатопротекторной, антиоксидантной, инфузионной терапии в условиях реанимационного отделения и нормализации показателей общего билирубина и других биохимических показателей крови, а также улучшения общего состояния больного был проведен второй этап операции – лапаротомия, холецистэктомия от шейки, холедохолитотомия, интраоперационная холедохоскопия, дренирование холедоха по методу Робсона. Подпечёночное пространство дренировано полихлорвиниловой трубкой с выведением в правой подреберной области. Швы на рану. На 7-е сутки после операции проведено контрольное ультразвуковое исследование, в подпеченочном

пространстве и брюшной полости патологические жидкостные скопления не выявлены, внутрипеченочные желчные ходы не расширены, после чего подпеченочная дренажная трубка была удалена. На 10-сутки после операции проведена контрольная фистулография посредством холедохостомы, при этом прохождение контрастного вещества в дуоденум было адекватным. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений, заживление первичным натяжением. На 12-е сутки после контрольного проведения ультразвукового исследования и оценки биохимических анализов крови, больная выписана домой в удовлетворительном состоянии.

3.2. Комплексная лучевая диагностика механической желтухи доброкачественного генеза и ее причины

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

Обзорная рентгеноскопия и рентгенография органов грудной и брюшной полости в клинике проводили всем 430 (100%) пациентам основной и контрольной группы.

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 связки, БСДПК и головки поджелудочной железы и печени.

Наличие холедохолитиаза, как причины МЖДГ, характеризовалось наличием различных размеров конкрементов в желчном пузыре и желчном протоке и расширением внутрипеченочных желчных протоков (рисунок 1, 2).

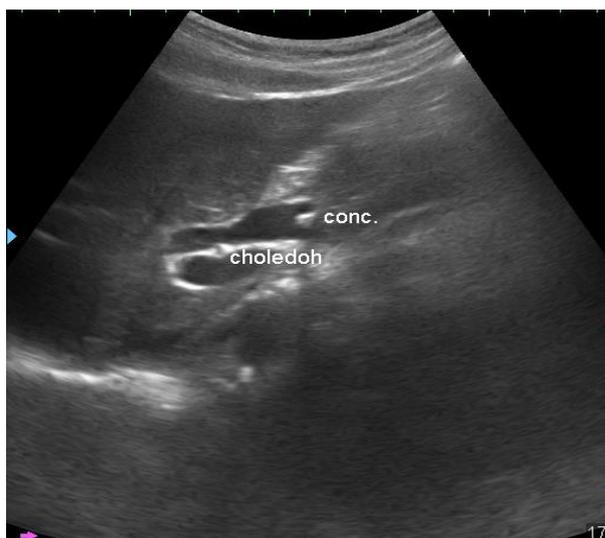


Рисунок 1 – УЗИ. Холедохолитиаз



Рисунок 2 – УЗИ. Расширение внутрипеченочных желчных протоков

При проведении УЗИ общий желчный проток удалось визуализировать практически у всех пациентов с МЖДГ, но только у 42 больных удалось осмотреть его на всем протяжении. Его диаметр в среднем составлял $8,1 \pm 3,9$ см (от 3,7 до 25 мм).

МЖДГ сопровождалась билиарной гипертензией с наличием сонографических признаков - увеличение диаметров внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков. Комплексное УЗИ позволило диагностировать и определить уровень обструкции билиарного дерева. Обструкция на уровне сегментарных протоков, долевых, на уровне конfluence характеризовались различными УЗ – признаками. Наиболее

демонстративная УЗИ картина наблюдалась при низкой билиарной обструкции, при этом в 89% наблюдений было выявлено расширение гепатикхоледоха, долевых и сегментарных протоков. Несколько сложной оказалась диагностика высокой билиарной обструкции, при которой в 87% наблюдений наблюдалось расширение гепатикхоледоха, долевых и сегментарных протоков.

Характер патологии печени и желчевыводящих путей оказывал прямое влияние на частоту выраженности УЗ – признаков МЖДГ.

Так, при проведении УЗИ у больных с эхинококкозом печени, осложненным механической паразитарной желтухой, в 39 (12,5%) наблюдениях диагностировали прорыв эхинококковой кисты в желчные протоки (рисунок 3).



Рисунок 3 – УЗИ. Прорыв эхинококковой кисты в желчные протоки

У пациентов с МЖДГ, обусловленной стриктурой магистральных желчных протоков или сформированных билиодегистивных анастомозов, УЗИ позволило выявить причины их возникновения (рисунок 4) и уровень обструкции.



Рисунок 4. – УЗИ. Расширение верхней трети ОПП, камень в области супрастенотического расширения

По данным УЗИ брюшной полости признаки синдрома Мириззи были заподозрены у 5 больных с МЖДГ. Это были больные с синдромом Мириззи II гена (рисунок 5).



Рисунок 5. – УЗИ. СМ II типа. Расширенные общий печеночный и долевые протоки и определяется крупный конкремент в проксимальных отделах холедоха

При кистозных поражениях печени и желчных протоков, УЗИ позволило в 14 наблюдениях эффективно диагностировать заболевание. В проекции анатомического хода общего желчного протока определялось кистозное образование, частью которого являлись стенки протока (рисунок 6).

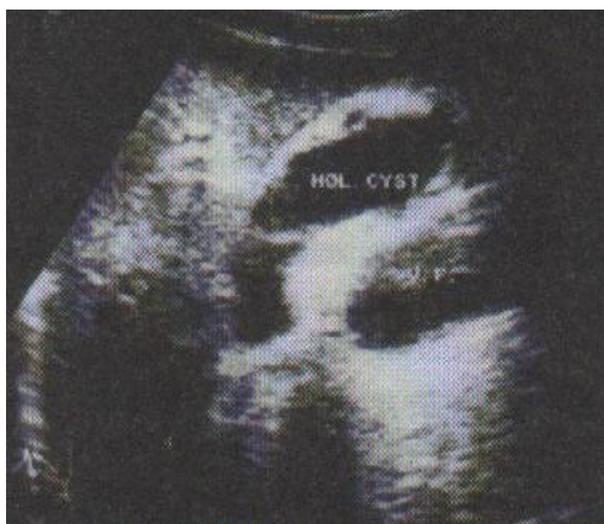


Рисунок 6 – УЗИ. Киста общего желчного протока

Кистозное расширение внепеченочных желчных протоков достигало 1,5 см – 10 см в диаметре (средний диаметр 48 мм). Внутри и/или внепеченочный холедохолитиаз был отмечен у 2 пациентов. Наличие кистозного расширения внутрипеченочных желчных протоков – болезнь Кароли при УЗИ отмечалось у 5 больных (рисунок 7).



Рисунок 7 – УЗИ. Болезнь Кароли

В структуре этиологии билиарного панкреатита наиболее частыми причинами, приводящими к МЖДГ, являются: злоупотребление алкоголем (25-35%) и ЖКБ (40-70%). Холедохолитиаз является обязательным в развитии билиарного панкреатита, что обусловлено преимущественной локализацией камней в дистальных отделах холедоха, особенно

множественных и мелких, что часто сопровождается нарушением оттока желчи в ДПК, билиарной гипертензией, желтухой и холангитом.

При билиарном панкреатите у всех пациентов основной и контрольной группы выполнялось УЗИ. Характерными УЗ–признаками билиарного панкреатита являлись: неоднородность эхоструктуры поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки, изменение контуров и размеров поджелудочной железы, наличие жидкостных скоплений в ее структуре, увеличение диаметра холедоха более 8 мм, холедохолитиаз. Хронический индуративный (головчатый) панкреатит в 5 наблюдениях являлся причиной МЖДГ у наблюдавшихся нами пациентов (рисунок 8).



А

Б

Рисунок 8 – УЗИ. Холедохолитиаз. Билиарный панкреатит. Изменение эхогенности и наличие микролитов в паренхиме поджелудочной железы (А). Дилатация главного панкреатического протока на фоне увеличения головки железы - (головчатый) индуративный панкреатит (Б)

Одним из тяжелых и опасных осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, является пенетрация язвы в головку поджелудочной железы или в БДС ДПК, выводные протоки поджелудочной железы с последующим развитием хронического индуративного панкреатита и МЖДГ. При проведении УЗИ диагностировали не только язву, но и наличие индуративного панкреатита в – случаях (рисунок 9).



Рисунок 9 – УЗИ, Хронический индуративный панкреатит при пенетрирующей дуоденальной язве

Следует отметить, что комплексное УЗИ с доплерографией сосудов печени и брюшной полости при различной степени выраженности МЖДГ было проведено у 74 больных основной группы, результаты будут приведены в следующей 4 главе.

Диагностика МЖДГ включает два основополагающих момента: подтверждение обтурационного характера обструкции и определение конкретной причины нарушения проходимости внепеченочных желчных протоков.

В настоящее время высокоинформативным способом верификации причин обструкции билиарного протока и МЖДГ является КТ, мультиспиральная компьютерная томография с применением болюсного контрастного усиления, а также магнитно – резонансная томография (МРТ) и магнитно – резонансная холангиопанкреатография.

Современные лучевые методы диагностики МЖДГ, определения её причин, уровня обструкции применялись у 93 (33,2%) пациентов из основной группы.

Компьютерная томография (КТ) для комплексной диагностики МЖДГ проводилась 25 пациентам из 93. 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 (рисунок 10).



Рисунок 10 – КТ. Холедохолитиаз, Гнойный холангит

При прорыве эхинококковых кист в магистральные желчные протоки с развитием механической паразитарной желтухи и паразитарного холангита, наряду с расширением внепеченочных желчных протоков, диагностировали спадание напряженности эхинококковых кист в печени по данным УЗИ и КТ в 12 наблюдениях. КТ позволила в 7 случаях эффективно диагностировать кистозное поражение желчных протоков (рисунок 11).



Рисунок 11 – КТ. Образование стенки расширенного общего желчного протока при кисте общего желчного протока

Комплексная КТ позволила в 9 наблюдениях эффективно диагностировать наличие хронического индуративного панкреатита, обусловленного холедохолитиазом и пенетрирующей дуоденальной язвой. (рисунок 12).



Рисунок 12 – КТ. Хронический индуративный панкреатит при пенетрирующей дуоденальной язве

КТ является высокоэффективным неинвазивным методом диагностики МЖДГ и её этиологии. Она позволяет точно оценить состояние внепеченочных желчевыводящих протоков, органов и магистральных сосудов гепатопанкреатобилиарной зоны. Однако эффективность МСКТ в диагностике холангитолитиаза не столь высока, так как лишь в 20% случаев конкременты в протоках имеют интенсивное гомогенное усиление, а в 50% - прочность сходную с прочностью мягких тканей, вследствие чего выявить их затруднительно.

На современном этапе развития высоких технологий МРТ является высокоинформативным неинвазивным методом диагностики МЖДГ и её причин.

3.2.1. Магнитно – резонансная томография и эндоскопическая сонография в комплексной диагностике механической желтухи доброкачественного генеза

МРТ является ведущим методом диагностики заболеваний органов гепатобилиарной системы. Указанный метод эффективно применялся у 68

пациентов с различными этиологическими происхождениями МЖДГ. Данный метод исследования позволяет получить отдельное изображение желчных протоков и протоков поджелудочной железы при МРХПГ в сочетании со стандартным протоком МРТ имеет точность диагностики билиарного блока неопухолевого генеза до 98%, в связи с тем МРХПГ служит безопасней, неинвазивной альтернативой ЭРХПГ. Существенным преимуществом МРХПГ перед ЭРХПГ является возможность визуализации протоков до и после места их обструкции, а также возможность оценить структуру органов гепатопанкреатодуоденальной зоны.

При множественном холедохолитиазе, который имел место у 18 больных (2 и более) в просвете общего желчного протока выявили конкременты (рисунки 13-14).

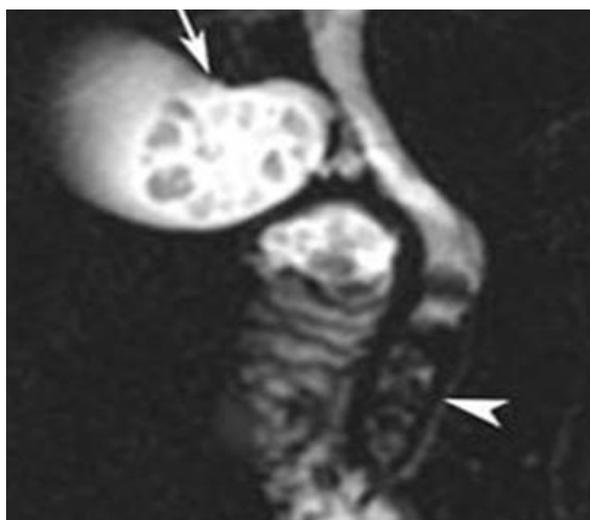


Рисунок 13 – МРХПГ. Расширенный общий желчный проток с множеством конкрементов. Конкременты желчного пузыря

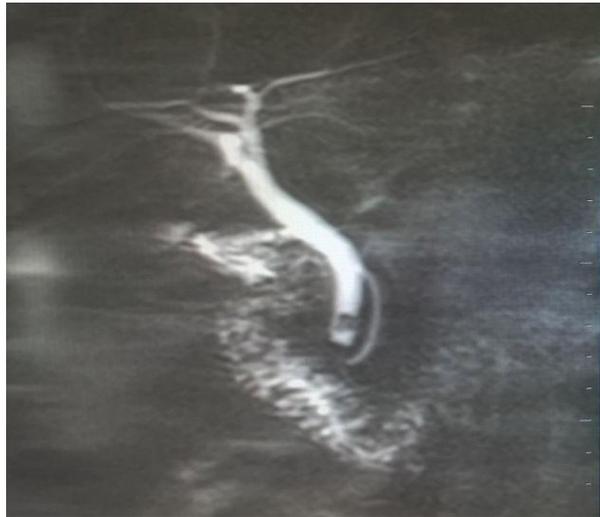


Рисунок 14 – МРХПГ. Конкремент дистального отдела холедоха

Использование трехмерной МРГ и МРХПГ позволило не только выявить конкременты в желчевыводящий путях, оценить их количество и предположительный состав, но и воссоздать объемное виртуальное изображение билиарного дерева, выявить особенности его строения и взаимоотношения с соседними анатомическими структурами в 12 случаях.

МРХПГ позволила в 14 случаях диагностировать комплекс конкрементов в дистальном отделе холедоха, а также наличие рубцовой стриктуры БСДПК (рисунки 15-16).



Рисунок 15 – МРХПГ. Конкременты в просвете печеночного протока (гепатолитиаз)

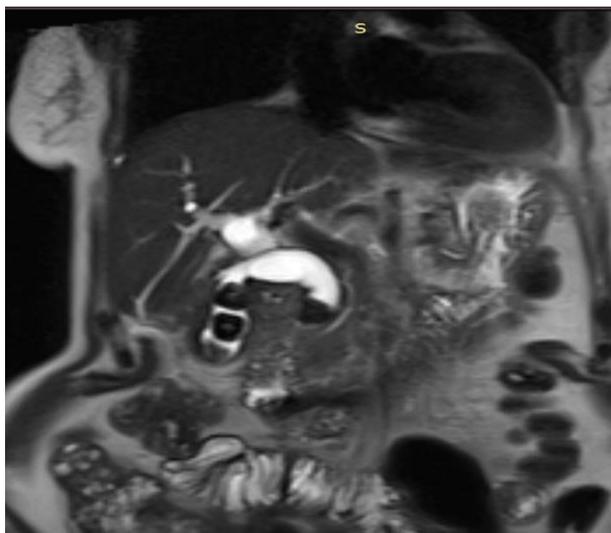


Рисунок 16 – МРХПГ. Холедохолитиаз со стриктурой терминального отдела общего желчного протока

При наличии билиарного панкреатита, осложненного МЖДГ, в 2 наблюдениях наряду с конкрементами общего желчного протока при МРХПГ диагностировали и конкременты главного панкреатического протока (рисунок 17).



Рисунок 17 – МРХПГ. Холедохолитиаз и вирсунголитиаз

Комплексное проведение МРТ и МРХПГ-исследований позволило определить причины механической паразитарной желтухи и кистозных поражений желчных протоков (рисунки 18-20).

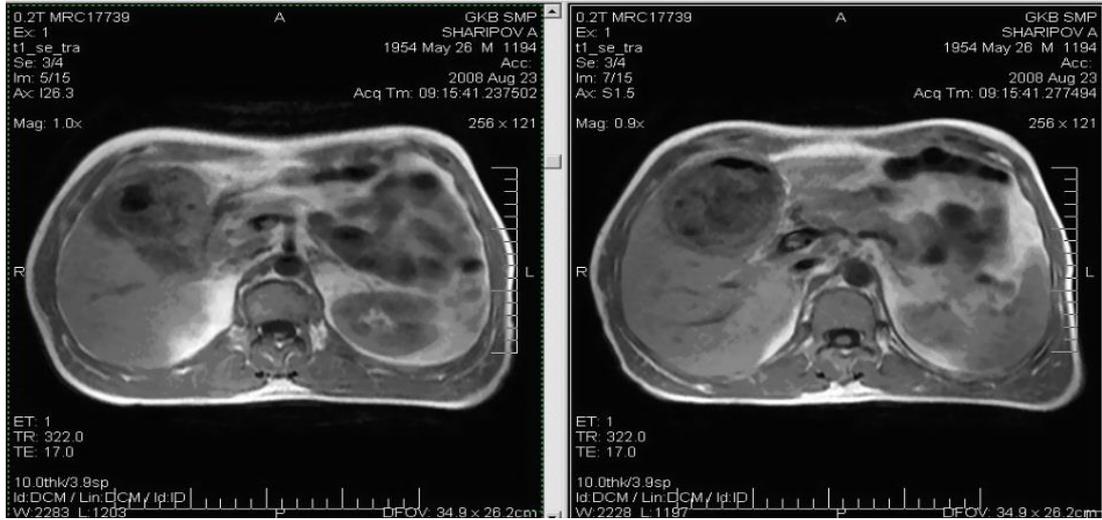


Рисунок 18 – МРТ. Эхинококкоз правой доли печени. Гипоинтенсивный сигнал от хитиновой оболочки, перегородчатых структур, двухслойность капсулы

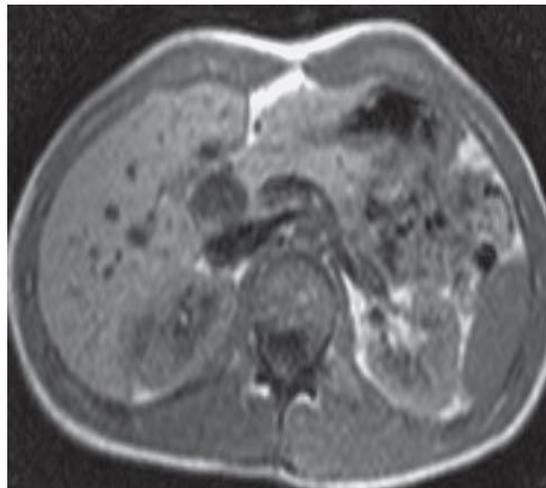


Рисунок 19. – МРТ – холангиограмма. Киста общего желчного протока

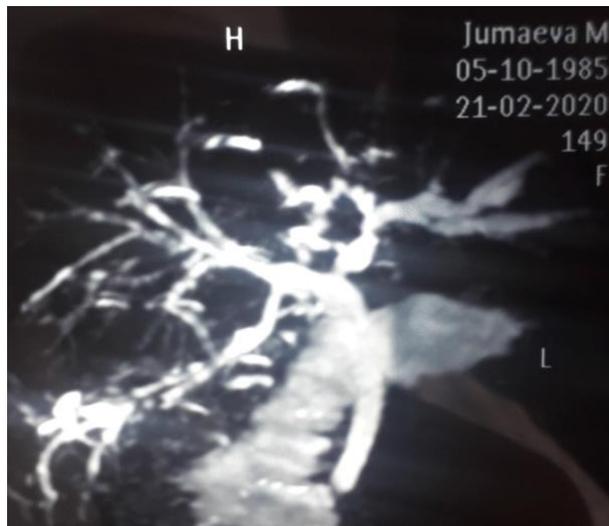
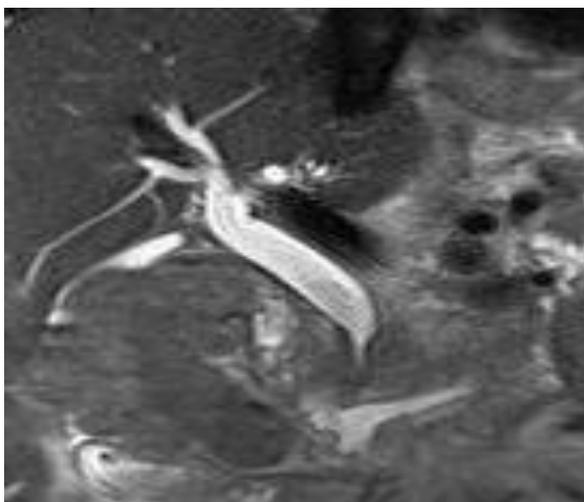


Рисунок 20 – МРХПГ. Болезнь Кароли

Причины развития МЖДГ могут быть самыми разнообразными, в том числе рубцовые стриктуры желчных протоков и сформированных билиодегистивных анастомозов. В наших исследованиях для выявления уровня протяженности стриктуры и их причин особое место было отведено МРХПГ, которая выполнялась у 12 больных (рисунки 21-23).



**Рисунок 21 – МРХПГ. Стеноз терминального отдела желчного протока.
Расширение внутри и внепеченочных желчных протоков. МЖДГ**



**Рисунок 22 – МРХПГ. Протяженная стриктура терминального отдела
общего желчного протока. Хронический индуративный панкреатит**

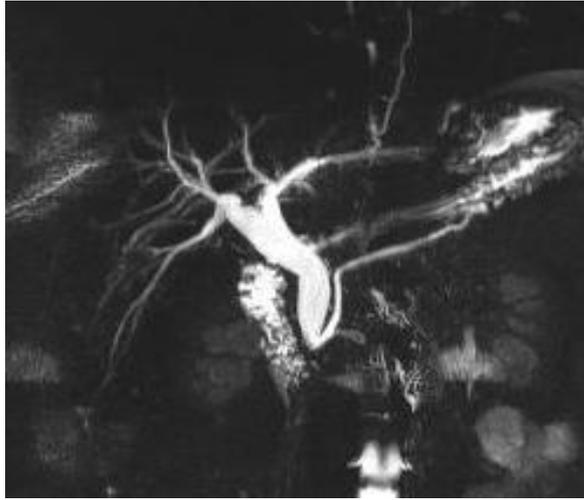


Рисунок 23 – МРХПГ. МЖДГ. Стриктура терминального отдела холедоха

Особую группу составили больные с послеоперационной желтухой, основными причинами которой во всех 8 наблюдениях являлись технические и тактические врачебные ошибки. Для их диагностики в 4 случаях проводилась МРХПГ (рисунки 24-26).

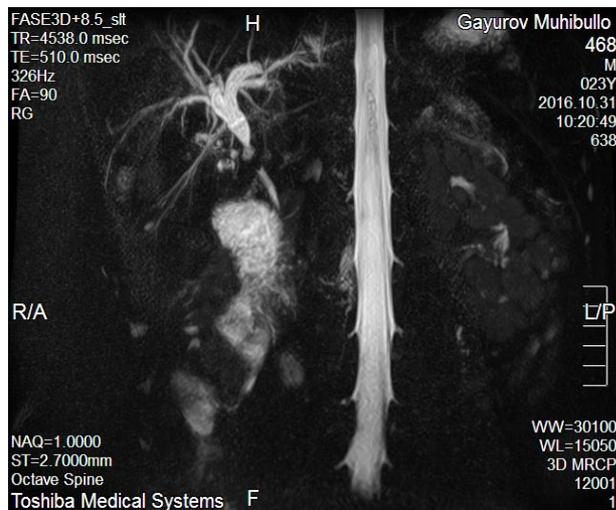


Рисунок 24 – МРХПГ. Послеоперационная желтуха. Полная окклюзия ОЖП



Рисунок 25 – МРХ. Послеоперационная желтуха. Блок общего желчного протока. Повреждение общего печеночного протока



Рисунок 26 – МРХПГ. Рестриктура БСДПК и расширение главного панкреатического протока

Таким образом, современные лучевые методы диагностики МЖДГ являются высокоинформативным методом диагностики причин ее возникновения.

МРТ и МРХПГ для диагностики индуративного панкреатита, осложненного МЖДГ, было проведено в 3 наблюдениях. Основными изменениями поджелудочной железы, являлись атрофия и изменение интенсивности сигнала от паренхимы органов, дилатация панкреатических протоков, в том числе в сочетании сегментарных расширений и локальных

сужений, наличие дефектов их наполнения, а также выявление кальцинатов и псевдокист поджелудочной железы.

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 (рисунок 27).

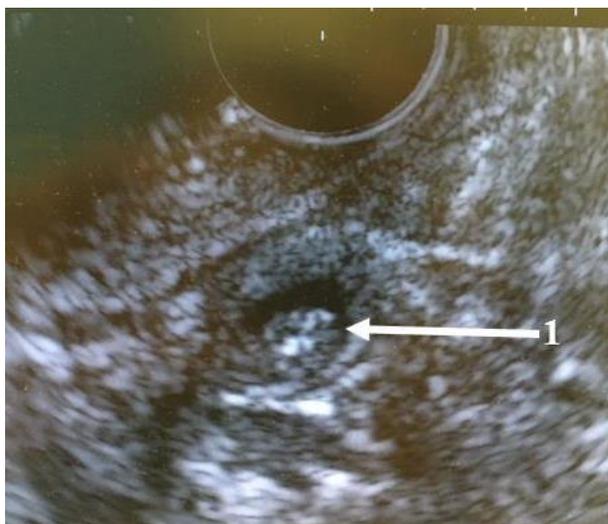


Рисунок 27 – ЭУС. Наличие конкремента общего желчного протока

Основные изменения, развивающиеся как в протоковой системе, так и в паренхиме поджелудочной железы при хроническом панкреатите по данным ЭУС представлены на рисунке 28.

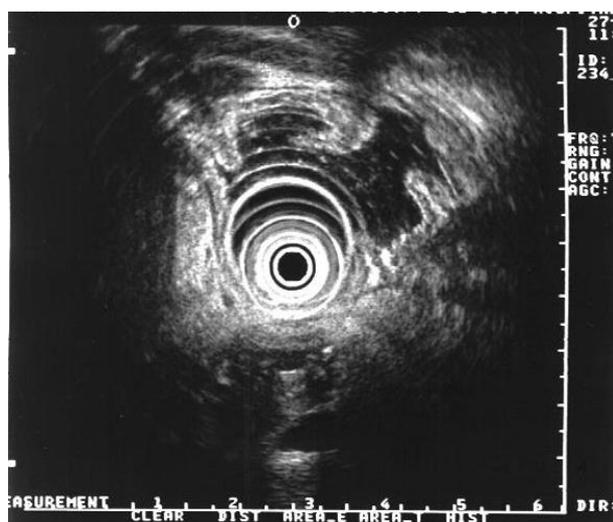


Рисунок 28 – Наличие дилатации главного панкреатического протока и вирсунголитиаз

Таким образом, МРТ, МРХПГ и ЭУС в настоящее время являются высокоинформативными неинвазивными методами диагностики причин МЖДГ. Наряду с лучевыми методами диагностики МЖДГ при неубедительных данных лучевых методов диагностики и отсутствии соответствующей аппаратуры весьма эффективными являются прямые методы контрастирования желчных путей.

3.3. Прямые методы контрастной диагностики желчных путей при механической желтухе доброкачественного генеза

Для верификации причин развития, уровня обструкции и ее протяженности при МЖДГ наиболее значимыми являются прямые методы рентгеноконтрастирования желчного дерева. К прямым методам контрастирования относятся: эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ), чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХ) и фистулохолангиография. Необходимо отметить, что указанные выше методы обладают операционным риском и небезопасны в плане развития осложнений, которые встречаются в 3-5% наблюдений, а летальность достигает 0,2%. В этой связи, применение прямых методов

контрастирования желчных путей целесообразно на завершающем этапе диагностического алгоритма.

3.3.1. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография при механической желтухе доброкачественной этиологии

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.

Результаты контрастирования желчных протоков у 116 больных приведены в таблице 17.

Таблица 17 – Изменения, выявленные при ЭРХПГ (n=136)

Характер изменений при ЭРХПГ	Кол-во	%
Нерасширенный желчный проток (диаметр 0,6см)	9	6,6
Дилатация общего желчного протока (более 0,6см)	52	38,2
Дилатация внутрипеченочных протоков	41	30,1
Рубцовая стриктура общего желчного протока	19	14,0
Внутрипеченочный литиаз	5	3,7
Дилатация главного панкреатического протока	8	5,9
Сужение интрапанкреатогептической части общего желчного протока	2	1,5

Как следует из этой таблицы, дилатация общего желчного протока выявлено у 52 (38,2%) пациентов, внутрипеченочных протоков у 41 (30,1%).

Среди пациентов с дилатацией проанализировали количество больных в зависимости от выраженности расширения общего желчного протока (таблица 18).

Таблица 18 – Распределение пациентов в зависимости от выраженности расширения общего желчного протока при ЭРХПГ (n=52)

Диаметр общего желчного протока	Кол-во	%
До 1 см	7	13,5
От 1,1 до 2,0 см	31	59,6
От 2,1 до 3,0 см	8	15,4
От 3,1 и более см	6	11,5

Так, в 31 (59,6%) случае по данным ЭРХПГ диаметр общего желчного протока от 1,1 до 2,0 см, у 14 (26,9%) она была более 2,0 см и у 7 (13,5%) до 1 см.

Во время ЭРХПГ в 112 (82,4%) наблюдениях из 136 определяли различные по размерам конкременты в просвете желчных протоков (таблица 19).

Таблица 19 – Распределение по количеству конкрементов по данным ЭРХПГ (n=112)

Количество конкрементов	Кол-во	%
1 конкремент	50	44,6
1-3 конкремент (единичный холедохолитиаз)	30	57,7
Более 3-х конкрементов (множественный холедохолитиаз)	32	61,5
Всего	112	100,0

В 50 (50/112, 44,6%) наблюдениях в просвете общего желчного протока было обнаружено по 1 конкременту, в 30 (30/112, 57,7%) – от 1 до 3 конкрементов, и в 32 (32/112, 61,5%) – множественный холедохолитиаз. (рисунки 29-30).



Рисунок 29 – ЭРХПГ. Множественный холедохолитиаз



Рисунок 30 – ЭРХПГ. Послеоперационная желтуха. Наличие металлического клипса в общем желчном протоке

ЭРХПГ – позволило в 15 наблюдениях диагностировать рубцовые сужения желчных протоков, сформированных билиодегистивных анастомозов, которые осложнились МЖДГ (рисунки 31-33).



Рисунок 31 – ЭРХПГ. Рубцовая стриктура бигепатикоеюнального анастомоза

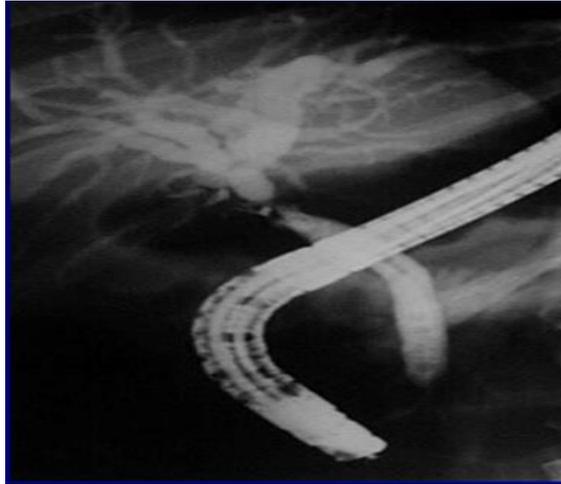


Рисунок 32 – ЭРХПГ. Стриктура внепеченочных желчных протоков «+1»

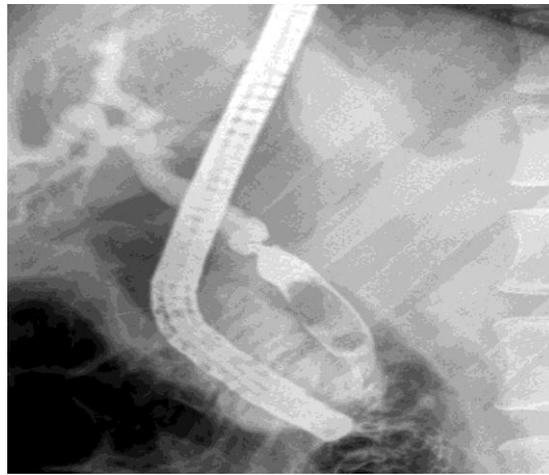


Рисунок 33 – ЭРХПГ. Рубцовая стриктура желчных протоков.

Камень над зоной стриктуры

При невозможности выполнения ЭРХПГ в 2 наблюдениях выполнялась антеградная холангиография (рисунки 34, 35).

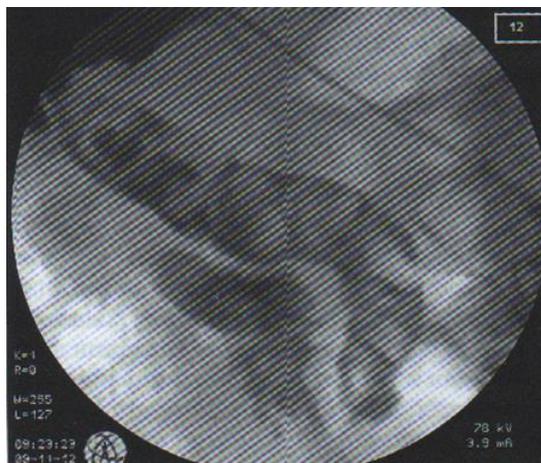


Рисунок 34 – АХГ. Определяется холедохозктазия, конкременты в средней и нижней трети общего желчного протока

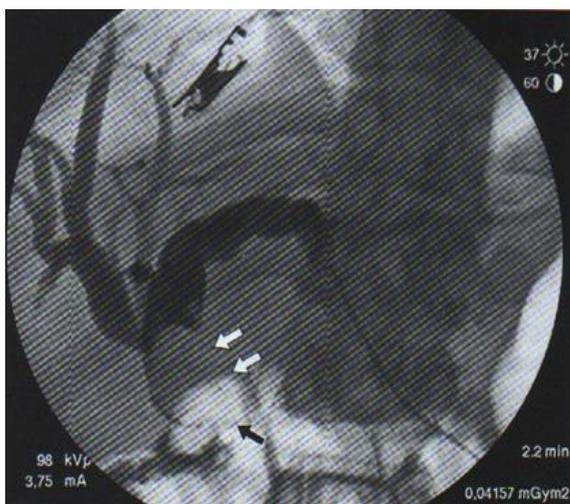


Рисунок 35 – АХГ. Конкременты в средней и нижней трети холедоха

ЭРХПГ – также эффективно использовали для диагностики кистозных поражений желчных путей и хронического панкреатита (рисунок 36).

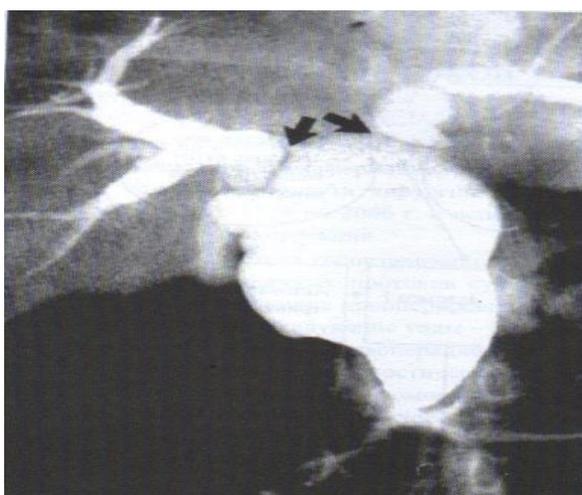


Рисунок 36 – ЭРХПГ. Кистозная трансформация желчных протоков 1 типа

3.3.2. Чрескожная чреспеченочная холангиография при механической желтухе доброкачественного генеза

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. ЧЧХ – метод прямого антеградного контрастирования билиарного тракта, достигаемого путем пункции внутрипеченочного желчного протока. Он позволяет выявить причину и уровень доброкачественной обструкции билиарного тракта. Основным недостатком данного метода является невозможность канюляции билиарного тракта при недостаточном расширении желчных протоков. Еще недостатком метода является его инвазивность и риск развития осложнений, связанных с чреспеченочной пункцией желчных протоков (кровотечение, желчеистечение, желчный перитонит, образование свищей), а также непереносимость контрастного вещества, нарушение свертывающей системы крови.

Следует отметить, что ЧЧХ выполняли для диагностики причин МЖДГ, обусловленное холедохолитиазом, рубцовыми стриктурами желчных протоков, а также при кистозных заболеваниях печени и желчных путей (рисунки 37-38).



Рисунок 37 – ЧЧХ. Стриктура общего желчного протока «0»



Рисунок 38 – ЧЧХ. Стриктура билиодегистивного анастомоза

Фистулохолангиография для диагностики МЖДГ была выполнена 9 пациентам.

Проведение комплексной многофакторной персонифицированной диагностики МЖДГ и ее причин с применением клиничко – 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 39).

Согласно разработанному диагностическому алгоритму все больные с МЖДГ подвергаются тщательному клиническому осмотру, собираются жалобы и выполняется биохимическое исследование крови с определением уровня общего билирубина.

В дальнейшем выполняется трансабдоминальное УЗИ независимо от наличия и отсутствия билиарной гипертензии, больным выполняются неинвазивные лучевые методы исследования в зависимости от уровня обструкции (КТ, МРТ, МРХПГ и ЭУС). При неэффективности неинвазивных лучевых методов диагностики выполняется инвазивное исследование ЧЧХГ и ЭРХПГ.



Рисунок 39 – Алгоритм диагностики МЖДГ

РЕЗЮМЕ

Таким образом, комплексная диагностика МЖДГ, основанная на результатах современных клиничко-биохимических и лучевых методов диагностики, а также эндоскопических методик позволяет определить персонафицированный пациенто-ориентированный подход к выбору методов и объема хирургического лечения синдрома МЖДГ.

ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕЗ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА, ОСЛОЖНЕННОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Механическая желтуха доброкачественного генеза – это симптомокомплекс, наблюдаемый при различных патологиях доброкачественного характера органов гепатопанкреатобилиарной зоны, которые приводят к прогрессирующей обструкции желчных путей. Течение патологии при механической желтухе доброкачественного генеза имеет быстро прогрессирующий характер, при этом возникает холестаза, увеличивается давление в желчных протоках, возникает ахолия, что приводит в результате к нарушению функций митохондрий печеночных клеток, с нарастанием степени тяжести печеночной и множественной органной недостаточности. Развившийся при МЖДГ в зависимости от степени выраженности механической желтухи эндотоксикоз и нарушение кровообращения в печени, очевидно, приводят к различным иммунологическим дисбалансам и цитокиновым сдвигом.

4.1. Изменения клеточного и гуморального иммунитета, при различных классах тяжести механической желтухи и печеночной недостаточности

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.

Клеточный и гуморальный иммунитет были изучены у 90 больных основной группы с разными классами МЖДГ (таблица 20).

Таблица 20 – Состояние клеточного иммунитета у больных с МЖДГ, Me[1Q-3Q]

Среднее значение нормы	Тяжесть МЖДГ		
	Класс А (n=30)	Класс В(n=30)	Класс С (n=30)
Лейкоциты (10 ⁹ /л) 5,70[4,82-7,47]	6,81[6,05-7,00] p=0,712	12,79 [11,52-13,01] p<0,001	14,51 [12,88-17,33] p<0,001
Лимфоциты (%) 38,2 [32,2-44,9]	12,32[11,65-13,70] p<0,001	20,33[15,34-21,12] p<0,01	18,05 [13,05-20,85] p<0,001
Лимфоциты(10 ⁹ /л) 2,05[1,52-3,44]	0,74 [0,7-0,92] p<0,001	1,95 [1,74-2,19] p=0,624	2,46[2,07-3,26] p=0,550
CD3+(%) 66,50 [60,08-72,00]	34,06 [34,03-35,03] p<0,001	19,50 [17,20-24,70] p<0,001	18,00 [12,50-27,07] p<0,001
CD3+ (10 ⁹ /л) 1,19[0,94-2,46]	0,27 [0,25-0,32] p<0,001	0,52 [0,33-0,69] p<0,001	0,39[0,25-0,70] p<0,001
CD4+(%) 45,00[34,05-48,75]	40,15 [34,65-44,05] p=0,327	15,32 [9,36-20,11] p<0,001	12,00 [6,54-18,62] p<0,001
CD4+(10 ⁹ /л) 0,70[0,50-1,76]	0,90 [0,25-1,41] p=0,314	0,33 [0,20-0,68] p=0,216	0,31 [0,16-0,643] p=0,058
CD8+ (%) 27,0 [20,00-33,75]	27,41 [22,70-29,96] p=0,410	19,00 [18,36-24,70] p=0,101	13,00 [0,15-0,55] p=0,072
CD8+(10 ⁹ /л) 0,50[0,30-1,11]	0,21 [0,17-0,45] p=0,536	0,36 [0,34-0,72] p=0,820	0,27 [0,15-0,55] p=0,072
CD16 (%) 20,00[17,00-23,00]	36,01 [28,87-135,57] p<0,001	12,50 [2,28-20,16] p=0,052	13,00 [6,74-13,96] p<0,001
CD16(10 ⁹ /л) 0,38[0,26-0,85]	0,27 [0,25-0,45] p=0,229	0,28 [0,19-0,64] p=0,50	0,32 [0,13-0,54] p=0,254
CD19+ (%) 13,50 [9,03-15,75]	30,07 [28,85-35,57] p<0,001	17,50 [8,50-24,90] p=0,352	14,05 [5,51-29,08] p=0,094
CD19 (10 ⁹ /л) 0,25[0,15-0,57]	0,22 [0,20-0,34] p=0,782	0,33 [0,19-0,77] p=0,730	0,31 [0,19-0,77] p=0,094

Продолжение таблицы 20

CD25 ⁺ (%) 22,00[14,0-32,03]	31,14 [30,50-40,86] p=0,411	16,30 [14,28-19,90] p=0,089	8,00 [6,11-19,27] p=0,058
CD25 (10 ⁹ /л) 0,45[0,21-1,10]	0,22[0,21-0,39] p=0,0334	0,22[0,11-0,36] p=0,097	0,23 [0,13-0,41] p=0,081
CD72 ⁺ (%) 27,00 [15,60-34,20]	52,20 [37,14-54,8] p<0,001	15,00 [1,72-19,40] p=0,079	8,00 [2,23-15,23] p<0,001
CD72 (10 ⁹ /л) 0,55[0,24-1,17]	0,39 [0,27-0,51] p=0,320	0,28 [0,20-0,43] p=0,208	0,19 [0,07-0,33] p=0,072
CD95 ⁺ (%) 8,01 [6,30-10,10]	10,63 [7,31-14,31] p=0,754	11,48 [6,14-12,00] p=0,721	0,20 [0,07-0,28] p<0,001
CD95 ⁺ (10 ⁹ /л) 0,16 [0,09-0,34]	0,07 [0,06-0,11] p=0,092	0,17 [0,12-0,33] p=0,721	0,20 [0,07-0,28] p=0,349
HLA – DR ⁺ (%) 15,00[12,00-20,00]	4,15 [4,00-7,5] p<0,001	3,02 [2,04-8,14] p<0,001	4,28 [2,12-7,05] p<0,001
HLA – DR ⁺ (10 ⁹ /л) 0,26[0,17-0,68]	0,04 [0,036-0,057] p<0,001	0,09 [0,05-0,016] p<0,001	0,09 [0,04-0,15] p<0,001

Примечание: p₁ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме (по U-критерию Манна-Уитни)

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]×10⁹/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]×10⁹/л). Показатели иммунорегуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺) находились в пределах нормы вследствие равномерного уменьшения показателей CD4⁺ и CD8⁺ клеток. При исследовании показателей состояния

гуморальной 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 $12,79 \cdot 10^9/\text{л}$ [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 $14,51 \cdot 10^9/\text{л}$ [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 $(0,39[0,25-0,70] \cdot 10^9/\text{л})$, а также относительного (12,00[6,54-19,62]%) и абсолютного $(0,31[0,16-0,64] \cdot 10^9/\text{л})$ числа CD4⁺ клеток, это указывало на угнетение хелперной активности лимфоцитарных клеток. Также отмечалось уменьшение абсолютного $(0,2[0,15-0,55] \cdot 10^9/\text{л})$ и относительного количества CD8⁺ 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 схеме лечения. Наблюдалось выраженное уменьшение абсолютного ($0,19 \cdot 10^9/\text{л}$ [0,07-0,33]) и относительного (8% [2,25-15]) количества CD72⁺ клеток, а также клеток, участвующих в экспрессии антител на главный комплекс гистосовместимости (HLA – DR⁺ клетки).

Согласно полученным данным исследования показателей лимфоцитарных клеток можно сделать вывод, что у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза параллельно отмечается увеличение показателей билирубина и нарастание воспалительных маркеров, свидетельствующих о развитии холангита, септического состояния. Признаками иммуносупрессии является значительное уменьшение концентрации в крови CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD25⁺ клеток.

Значительные сдвиги были выявлены в клеточном звене иммунитета (таблица 21) у больных класса В и С.

Таблица 21. – Состояние клеточного звена иммунитета у больных класса В и С м МЖДГ, Me[1Q-3Q]

Среднее значение нормы	Класс В (n=30)	Класс С (n=30)	p
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$) 5,70[4,82-7,47]	12,79 [11,52-13,01] p ₁ <0,001	14,51 [12,88-17,33] p ₁ <0,001	>0,05
Лимфоциты (%) 38,2 [32,2-44,9]	20,33[15,34-21,12]p ₁ <0,01	18,05 [13,05-20,85]p ₁ <0,001	<0,05
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$) 2,05[1,52-3,44]	1,95 [1,74-2,19] p ₁ =0,624	2,46[2,07-3,26] p ₁ =0,550	<0,05
CD3 ⁺ (%) 66,50 [60,08-72,00]	19,50 [17,20-24,70]p ₁ <0,001	18,00 [12,50-27,07]p ₁ <0,001	>0,05
CD3 ⁺ ($10^9/\text{л}$) 1,19[0,94-2,46]	0,52 [0,33-0,69] p ₁ <0,001	0,39[0,25-0,70] p ₁ <0,001	<0,05

Продолжение таблицы 21

СД4 ⁺ (%) 45,00[34,05-48,75]	15,32 [9,36-20,11]p ₁ <0,001	12,00 [6,54-18,62]p ₁ <0,001	<0,05
СД4 ⁺ (10 ⁹ /л) 0,70[0,50-1,76]	0,33 [0,20-0,68] p ₁ =0,216	0,31 [0,16-0,643] p ₁ =0,058	>0,05
СД8 ⁺ (%) 27,0 [20,00-33,75]	19,00 [18,36-24,70]p ₁ =0,101	18,05[13,05-27,26] p ₁ =0,072	>0,05
СД8 ⁺ (10 ⁹ /л) 0,50[0,30-1,11]	0,36 [0,34-0,72] p ₁ =0,820	0,27 [0,15-0,55] p ₁ =0,072	>0,05
СД16 (%) 20,00[17,00-23,00]	12,50 [2,28-20,16]p ₁ =0,052	13,00 [6,74-13,96]p ₁ <0,001	>0,05
СД16(10 ⁹ /л) 0,38[0,26-0,85]	0,28 [0,19-0,64] p ₁ =0,50	0,32 [0,13-0,54] p ₁ =0,254	>0,05
СД19 ⁺ (%) 13,50 [9,03-15,75]	17,50 [8,50-24,90]p ₁ =0,352	14,05 [5,51-29,08]p ₁ =0,094	<0,05
СД19 (10 ⁹ /л) 0,25[0,15-0,57]	0,33 [0,19-0,77] p ₁ =0,730	0,31 [0,19-0,77] p ₁ =0,094	>0,05
СД25 ⁺ (%) 22,00[14,0-32,03]	16,30 [14,28-19,90]p ₁ =0,089	18,05 [13,05-20,85] p ₁ =0,058	<0,05
СД25 (10 ⁹ /л) 0,45[0,21-1,10]	0,22[0,11-0,36] p ₁ =0,097	0,23 [0,13-0,41] p ₁ =0,081	>0,05
СД72 ⁺ (%) 27,00 [15,60-34,20]	15,00 [1,72-19,40]p ₁ =0,079	8,00 [2,23-15,23] p ₁ <0,001	<0,001
СД72 (10 ⁹ /л) 0,55[0,24-1,17]	0,28 [0,20-0,43] p ₁ =0,208	0,19 [0,07-0,33] p ₁ =0,072	>0,05
СД95 ⁺ (%) 8,01 [6,30-10,10]	11,48 [6,14-12,00]p ₁ =0,721	8,00 [6,11-19,27] p ₁ =0,349	<0,01
СД95(10 ⁹ /л) 0,16 [0,09-0,34]	0,17 [0,12-0,33] p ₁ =0,721	0,20 [0,07-0,28] p ₁ =0,349	>0,05
HLA – DR ⁺ (%) 15,00[12,00-20,00]	3,02 [2,04-8,14] p ₁ <0,001	4,28 [2,12-7,05] p ₁ <0,01	<0,05
HLA – DR ⁺ (10 ⁹ /л) 0,26[0,17-0,68]	0,09 [0,05-0,16] p ₁ <0,001	0,09 [0,04-0,15] p ₁ <0,001	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами больных МЖДГ класса В и С (по U-критерию Манна-Уитни); p₁ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме (по U-критерию Манна-Уитни)

При МЖДГ у пациентов класса В и С диагностирована тяжелая степень иммуносупрессии, отмечалось выраженное уменьшение абсолютного ($0,9 \cdot 10^9/\text{л}$ [0,07:0,33]) и относительного (0,28% [11,72:19,40]) количества CD72 лимфоцитарных клеток, а также клеток, принимающих участие в экспрессии антитела главного комплекса гистосовместимости (HLA – DR⁺ клетки).

В группе больных с классом С наблюдались наиболее выраженные изменения со стороны показателей иммунологического статуса, в которых отмечалось ещё и уменьшение абсолютного и относительного количества Т – клеток. У больных класса В и С, у которых был установлен высоким риск возникновения печеночной недостаточности и отмечались признаки холангита, было обнаружено выраженное снижение показателей CD72⁺ клеток, что свидетельствует о подавлении активности В – системы иммунитета.

Исследование уровня иммуноглобулинов у больных с МЖДГ показало, что у больных класса А независимо от присутствия или наличия еще холангита показатели IgA были сопоставимыми с нормой. При наличии тяжести МЖДГ класса В уровня IgA составил 5,06[3,66:5,36]г/л. Однако, у пациентов с МЖДГ класса С уровня IgA составил 4,34[3,10:7,0], что в значительной мере отличалось от значений нормы.

При исследовании уровней концентрации иммуноглобулинов в крови у больных класса А, В и С было установлено значимое изменение только со стороны показателей Ig A, при этом не наблюдались заметные изменения со стороны IgM и IgG.

Таким образом, повышение концентрации в крови уровня IgA и увеличение количества лейкоцитов на фоне уменьшения количества Т – лимфоцитов, Т – хэлперов, Т – супрессоров и В – лимфоцитов можно считать прогностическим маркером неблагоприятного течения МЖ.

При МЖДГ по мере прогрессирования заболевания отмечались выраженные изменения в показателях уровня цитокинов. Полученные

результаты иммунологического и цитокинового статуса при поступлении следующее (таблица 22).

Таблица 22. – Содержание уровня цитокинов у больных с МЖДГ при различных классах, Me[1Q-3Q]

Среднее значение нормы	Тяжесть МЖДГ по классам			p
	Класс А (n= 30)	Класс В (n=30)	Класс С (n=30)	
IL-2 1.10 [0.50-3.05]	7.33 [4.80-9.10] p ₁ <0,001	7.52 [5.05-10.40] p ₁ <0,001	8.00 [5.38-12.75] p ₁ <0,001	>0,05
ФНО α 0.54 [0.38-0.87]	45.00 [6.40-87.45] p ₁ <0,001	72.20 [40.30-79.80] p ₁ <0,001	33.10 [30.90-50.05] p ₁ <0,001	<0,001
IL-10 1.60 [0.15-2.10]	2.60 [1.15-5.15] p ₁ <0,001	9.00 [7.85-9.88] p ₁ <0,001	3.00 [1.55-6.90] p ₁ <0,001	<0,001
IL-18 278.10 [87.30-1000.00]	89.30 [56.10-257.80] p ₁ <0.229	79.10 [71.45-82.34] p ₁ <0,001	82.20 [72.15-97.55] p ₁ <0,001	<0,01
IL-4 7.00 [5.60-7.80]	0.15 [0.05-2.10] p ₁ <0,001	1.26 [0.75-1.49] p ₁ <0,001	0.4 [0.50-3.55] p ₁ <0,001	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами больных МЖДГ (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме (по U-критерию Манна-Уитни)

Значимое снижение IL – 2 отмечалось во всех наблюдаемых группах, с наибольшей выраженностью в группе пациентов с классами В и С. Кроме того, уровень IL – 2 был увеличенным и у больных с наличием проявлений холангита. При этом выраженность степени увеличения билирубина в крови и риск возникновения печеночной недостаточности особо не влияли на изменение данных показателей, о чем свидетельствует тот факт, что IL – 2 главным образом продуцируется Т – хэлперы 1 типа, и что данный цитокин является индуктором Ras/MARK, JAK/Stat1 PI3K/Akt сигнальных путей,

кроме того происходит активация цитотоксических Т – лимфоциты, которые участвуют в воспалительных процессах.

Показатели фактора некроза опухоли, а были увеличенными у больных с наличием воспалительных поражений (с развитием холангита, абсцессов и с септическим осложнением), наиболее выраженное увеличение данных показателей наблюдалось у больных с классами А и В. Однако у пациентов класса С содержание ФНО α было значительно ниже, чем у пациентов с классами А и В. ФНО α в основном вырабатывается моноцитами и макрофагами, при этом фактора некроза опухоли, а способствует стимуляции интерлейкинов 1, 6 и 8, а также интерферона – гамма. Интерлейкин – 10 провоспалительного характера продуцируется CD4⁺ клетками, лимфоцитарными клетками, моноцитами, макрофагами, Данный цитокин снижает выработку ФНО α , Т – лимфоцитами и продукцию всех цитокинов провоспалительного характера. Выявленное увеличение данного показателя отмечалось в группе пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза класса А и В, это было связано с развитием воспалительной реакции и недостаточностью иммунной системы. Ещё более значимое снижение IL – 10 наблюдалось в группе пациентов с МЖДГ класса С в виду выраженного иммунодефицита.

IL-18 способствует усилению процессов дифференциации Т – хэлперов, стимулирует активацию провоспалительного фактора транскрипции NF κ B. Во всех случаях у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза показатели IL-18 были ниже по отношению к нормальным значениям, чем и обусловлено расстройство дифференцировки клеток и уменьшение количества Т – хэлперов, в результате чего отмечалось уменьшение и иммунорегуляторного индекса.

В продукции IL-4 принимают участие активированные CD4⁺ Т-лимфоцитами (Th2) и эозинофилы. Данный цитокин играет немаловажную роль в процессах пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, способствует активации Т-лимфоциты и угнетению макрофагов и

моноцитов. Общее количество $IL-4$ в крови у пациентов с МЖДГ всех классов оказалось ниже нормы. При этом максимальные значения этого показателя отмечались у больных класса С $1,26[0,75;1,49]$ ($p=0,01$).

Следовательно, уровень концентрации провоспалительных цитокинов в крови у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза характеризовал не только выраженность воспалительного поражения на фоне развития холангита и сепсиса, но и способность организма обеспечения ответной иммунной реакции. Наибольшая активность со стороны цитокинов наблюдалась в группе больных МЖДГ класса С. У тяжелого больного класса С с наличием интенсивного воспалительного процесса в организме, усиление активности со стороны провоспалительных цитокинов оказалось не столь значимым, чем обусловлена продолжительность течения патологического процесса и истощенность реактивности организма у данных пациентов.

На фоне тяжелого течения механической желтухой доброкачественного генеза у многих пациентов отмечалось значительное снижение уровня лимфоцитов в крови.

У больных с МЖДГ класса В и С наблюдалось угнетение иммунной системы, что выражалось в значительном уменьшении в крови этих больных абсолютного и относительного числа $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD25^+$ лимфоцитов. Также отмечалось уменьшение функциональной активности лимфоцитов, что отражалось на снижении плотности $HLA - DR^+$, также было обнаружено увеличение концентрации в периферической крови IgA лейкоцитов и уменьшение числа Т – лимфоцитов, Т – хэлперов, Т – супрессоров и В лимфоцитах. Данные изменения говорили о неблагоприятном течении заболевания и выключении в терапии МЖДГ иммунокоррекции и цитокинотерапии.

4.2. Состояние перекисного окисления липидов и цитокинового профиля при механической желтухе доброкачественного генеза

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 портального кровотока приводит к стимуляции процессов ПОЛ и гипоксии тканей (таблица 23).

Таблица 23. – Показатели уровня продуктов ПОЛ и воспалительных цитокинов у больных с МЖДГ (n=90)

Показатель	Здоровые (n=30)	Тяжесть МЖДГ			P
		Класс А (n=30)	Класс В (n=30)	Класс С (n=30)	
ДК, оп.пл/мг ед.	1,5±0,05	1,32±0,12 p ₁ <0,05	1,78±0,17 p ₁ <0,05	1,97±0,10 p ₁ <0,001	<0,001
МДА, нмоль/л	2,24±0,01	3,7±0,10 p ₁ <0,001	4,8±0,16 p ₁ <0,001	5,4±0,22 p ₁ <0,001	<0,001
ФНОα, пг/мл	32,0±1,5	39,4±4,8 p ₁ <0,05	65,3±3,4 p ₁ <0,001	70,2±2,14 p ₁ <0,001	<0,001
IL-6, U/ml	2,4±0,6	5,1±1,18 p ₁ <0,001	6,95±1,28 p ₁ <0,001	7,2±1,12 p ₁ <0,001	<0,05
Лактат крови, моль/л	1,0±0,1	1,8±0,02 p ₁ <0,001	2,5±0,02 p ₁ <0,001	3,1±0,04 p ₁ <0,001	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами больных МЖДГ (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из представленной таблицы, по мере прогрессирования тяжести МЖДГ, обусловленной повышением уровня общего билирубина, наблюдается повышение уровня ДК, особенно при тяжести МЖДГ класса В и С (1,78±0,17 ол.пл/мг.ед и 1,97±0,10 оп.пл/мг.ед) и МДА (4,8±0,16 нмоль/л и 5,4±0,22 нмоль/л). Кроме этого, значительное нарушение кровообращения в печени вследствие билиарной гипертензии и эндотоксемии способствует повышению локального синтеза цитокинов, особенно при наличии холангита, при этом в печени снижается NO₂, активируются эндотелиальные

клетки, усиливается экскреция межклеточной адгезии на эндотелиальных клетках сосудов, возникает цитокиновый каскад, что приводит к повышенной продукции активных форм кислорода и усугублению повреждения местных тканей. Так, 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 лаутата крови ($2,5 \pm 0,02$ ммоль/л и $3,17 \pm 0,04$ ммоль/л), что указывало на выраженное гипоксии печени.

Анализ результатов исследования также показало, что у пациентов с МЖДГ по мере прогрессирования гипербилирубинемии, длительности желтухи и присоединения осложнений (холангит, абсцесс, сепсис) в значительной степени повышаются маркеры эндотоксемии и тяжести механической желтухи. Так, уровень общего билирубина при легкой степени (класс А) достигал до 60 мкмоль/л, тогда как у больных МЖДГ средней (класс В) тяжелой (класс С) степенью она составил 60-200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л. У больных со средней тяжестью МЖДГ наблюдалась тенденция к снижению уровня общего белка ($55 - 64$ г/л и меньше 55 г/л) протромбинового индекса (60-80% и меньше 60%) и, наоборот, повышению показателей уровня цитолитических ферментов (АсАт – $0,82 \pm 0,2$ мкмоль/л и $0,97 \pm 0,5$ мкмоль/л, АлАт – $0,96 \pm 0,5$ мкмоль/л и $1,12 \pm 0,7$ мкмоль/л). Прогрессирование МЖДГ как уже отмечали сопровождается повышением уровня МСМ и провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ – 6, ИЛ – 4) не только в крови, но и в желчи (таблица 24).

Так, содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови при классе В и классе С было в 2,5 раза выше по сравнению с нормой больных с МЖДГ класса А и во многом зависело от выраженности глубины воспалительного процесса в общем желчном протоке (катаральный,

флегмонозный) и изменений желчи (гной). Так у больных с МЖДГ класса В и С содержание ФНО α в желчи составило – 101,9 \pm 2,4 пкг/мл и 121,7 \pm 5,23 пкг/мл, что соответствовало катаральной и флегмонозной форме гнойного холангита. Уровень ФНО α в желчи у пациентов с МЖДГ класса А и В в среднем составил 76,5 \pm 4,7 пкг/мл, т.е. было меньше по сравнению с показателями класса В и С.

Таблица 24 – Показатели уровня цитокинов и функции печени у больных с МЖДГ в крови и желчи

Показатель	Биосреда	Норма	Тяжесть МЖДГ			p
			Класс А (n=30)	Класс В (n=30)	Класс С (n=30)	
Общий билирубин мкмоль/л	Сыворотка крови	20,5 \pm 0,5	64,8 \pm 3,6 p ₁ <0,001	152,4 \pm 12,3 p ₁ <0,001	270,0 \pm 19,3 p ₁ <0,001	<0,001
Протромбиновый индекс, %	Сыворотка крови	92,0 \pm 2,04	91,1 \pm 2,06 p ₁ >0,05	78,2 \pm 2,2 p ₁ <0,001	59,3 \pm 3,2 p ₁ <0,001	<0,001
АсАТ, мкмоль/л	Сыворотка крови	0,49 \pm 0,4	0,64 \pm 0,6 p ₁ >0,05	0,82 \pm 0,2 p ₁ <0,01	0,97 \pm 0,5 p ₁ <0,001	<0,05
АлАТ, мкмоль/л	Сыворотка крови	0,58 \pm 0,3	0,69 \pm 0,6 p ₁ >0,05	0,96 \pm 0,5 p ₁ <0,001	1,12 \pm 0,7 p ₁ <0,001	<0,05
Фибриноген ,г/л	Сыворотка крови	2,37 \pm 0,2	2,4 \pm 0,4 p ₁ >0,05	2,47 \pm 0,2 p ₁ >0,05	4,65 \pm 0,3 p ₁ <0,001	<0,001
МСМ, усл.ед	Сыворотка крови	0,24 \pm 0,01	0,27 \pm 0,02 p ₁ >0,05	0,44 \pm 0,04 p ₁ <0,001	0,53 \pm 0,23 p ₁ <0,001	<0,001
ФНО α , пкг/мл	Сыворотка крови	40,7 \pm 1,6	92,01 \pm 4,3 p ₁ <0,001	104,4 \pm 7,6 p ₁ <0,001	124,6 \pm 11,3 p ₁ <0,001	<0,01
	Желчь	-	76,5 \pm 4,7	111,3 \pm 4,2	121,7 \pm 5,23	<0,001
ИЛ – 6, пкг/мл	Сыворотка крови	18,2 \pm 1,2	23,1 \pm 3,2 p ₁ <0,05	32,4 \pm 2,8 p ₁ <0,001	70,3 \pm 12,1 p ₁ <0,001	<0,001
	Желчь	-	5,6 \pm 1,4	19,5 \pm 3,0	72,8 \pm 5,9	<0,001
ИЛ- 4, пкг/мл	Сыворотка крови	28,07 \pm 1,7	28,1 \pm 1,5 p ₁ >0,05	31,6 \pm 4,2 p ₁ >0,05	61,2 \pm 11,7 p ₁ <0,001	<0,001
	Желчь	-	32,4 \pm 3,7	45,6 \pm 9,2	63,1 \pm 9,8	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами больных МЖДГ (по Н-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме (по U-критерию Манна-Уитни)

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 в желчи у пациентов с МЖДГ класса А был на 27% выше нормы, а у больных МЖДГ класса В на 67,8%. В начальных стадиях воспалительного процесса в желчевыводящей системе (катаральная форма) отмечали повышение уровня этого цитокина в 1,8 и 2,1 раза. Однако, при исследовании содержания ИЛ – 4 в желчи ее

уровень оказался повышенным в начальных стадиях заболевания по сравнению с пациентами с МЖДГ класса В.

Таким образом, исследование процессов ПОЛ и уровня цитокинов у больных с МЖДГ позволило установить, что в патогенезе заболевания важное значение имеет явление вторичного иммунодефицита, повышение продуктов ПОЛ и наличие выраженного сдвига цитокинового статуса, ключевым моментом которых является нарушение кровообращения в печени при различных типах МЖДГ.

4.3. Значение нарушения печеночного кровотока в патогенезе механической желтухи на фоне развития печеночной недостаточности

При МЖДГ заболевание нередко осложняется печеночной недостаточностью, в основе которой лежат значительные нарушения печеночной гемодинамики. Известно, что при билиарной гипертензии, наблюдаемой при развитии МЖДГ, повышается давление в системе воротной вены, уменьшается кровоток по воротной вене, увеличивается артериальный кровоток, усиливается спазм сосудов, происходит сброс крови по экстрасинусоидальным и портокавальным анастомозам. Наблюдаются изменения со стороны биохимических показателей, при этом могут развиваться предшествующие сосудистые изменения, характеризующиеся нарушением кровообращения в печени. Важным и необходимым является изучение характера кровообращения в печени в зависимости от тяжести МЖДГ до операции и в послеоперационном периоде. Для этого было исследовано наличие связи между спектральными показателями доплерографического исследования и уровнем билирубина.

Комплексное доплерографическое исследование гемодинамики печени проводилось у 74 больных с различными классами тяжести МЖДГ.

Дооперационное исследование гемодинамики печени на высоте механической желтухи оценивали по методике дуплексного сканирования, с применением цветное доплеровское картирование. С помощью

импульсноволновой доплерографии оценивали состояние воротной вены и общепеченочной артерии. Исследовали диаметр сосудов, скорость тока крови по ним с определением минимальных и максимальных показателей, а также усредненную максимальную линейную скорость кровотока (табл. 25).

Таблица 25 – Показатели параметров портального кровотока у больных с МЖДГ

Показатель кровотока в v.portae	Норма	Тяжесть МЖДГ			p
		Класс А (n=30)	Класс В (n=30)	Класс С (n=30)	
D	10,66±0,26	9,9±0,23 p ₁ <0,01	11,4±0,2 p ₁ <0,01	11,8±0,18 p ₁ <0,001	<0,001
V lim	27,3±0,52	27,1±0,68 p ₁ >0,05	26,3±0,44 p ₁ <0,05	22,8±0,8 p ₁ <0,001	<0,001
TAMX	25,03±0,62	24,5±0,7 p ₁ >0,05	18,7±0,9 p ₁ <0,001	17,9±0,97 p ₁ <0,001	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами больных МЖДГ (по Н-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме (по U-критерию Манна-Уитни)

Диаметр портальной вены у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза составляло 8,9-12,3 (при среднем значении 10,72±0,3мм), 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 средней по времени максимальной скорости тока крови (ТАМХ) прямо коррелировали с показателями максимальной скорости (p<0,001). В группе пациентов с МЖДГ класса В и С средние показатели ТАМХ в портальной вене оказались в 1,17 раза (на 14,5.5%) и 1,22 раза (на 18%) ниже, чем в группе пациентов с

МЖДГ класса А и контрольной группе. 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%). Анализируя динамику V_{lin} у наблюдаемых больных установлено, что показатели скорости кровотока и диаметр воротной вены коррелируют с показателями уровня гипербилирубинемии в ранние сроки развития МЖДГ и свидетельствуют о возможном развитии печеночной недостаточности.

Достоверные межгрупповые отличия у больных с высоким уровнем билирубина были выявлены при МЖДГ класс В и С, где уровень ТАМХ в воротной вене и показателей нормы ТАМХ у больных с гипербилирубинемией меньше 100 мкмоль/л статистически заметно не отличался от показателей нормы, тогда как у пациентов с МЖДГ класс В и С и уровень гипербилирубинемии более 100 мкмоль/л ТАМХ была статистически значимо меньше, чем показатели нормы.

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 – $r=-0,7$ ($p<0,001$).

Более интересные данные были получены при анализе спектральных характеристик у больных МЖДГ в зависимости от тяжести желтухи – А, В и С (таблица 26).

Таблица 26 – Допплерографические параметры кровотока в общей печеночной артерии при МЖДГ

Показатели доплерографии и	Контр.	Тяжесть МЖДГ			p
		Класс А (n=20)	Класс В (n=20)	Класс С (n=20)	
V _{max}	83,7±1,2	92,7±1,8 p ₁ <0,01	127±1,32 p ₁ <0,001	129,6±1,05 p ₁ <0,001	<0,001
V _{min}	22,0±0,26	22,1±0,49 p ₁ >0,05	26,6±0,77 p ₁ <0,05	27,7±0,49 p ₁ <0,05	<0,05
D	0,5±0,002	0,58±0,007 p ₁ >0,05	0,64±0,0007 p ₁ <0,05	0,66±0,007 p ₁ <0,05	<0,05
RI	0,73±0,004	0,76±0,003 p ₁ >0,05	0,77±0,006 p ₁ >0,05	0,78±0,003 p ₁ >0,05	>0,05
PI	1,9±0,018	1,23±0,01 p ₁ <0,01	1,35±0,05 p ₁ <0,01	6,26±0,05 p ₁ <0,001	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами больных МЖДГ (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Так при тяжести МЖДГ класса В и С и гипербилирубинемии выше 100 ммоль/л наблюдались наибольшие изменения кровотока в общей печеночной артерии, а именно показатели V_{max} в данном сосуде были в 1,3 (на 29%) и в 1,52 раза (51,7%) выше, чем в группе контроля. Показатели конечной диастолической скорости тока крови (V_{diast}) в группе пациентов класса В и С были в 1,263 раза (на 25,9%) выше, чем в группе контроля и в группе пациентов с уровнем билирубина в крови ниже 100 ммоль/л. Показатели V_{min} также были выше таковых значений в группе контроля.

Показатели диаметра общепеченочной артерии в группе пациентов класса А и В были выше контрольных значений в 1,32 (на 32%) раза. У больных с гипербилирубинемией выше 100 ммоль/л (класс А и В) отмечалось изменение пульсационного индекса при прогрессировании тяжести МЖДГ, при этом пульсационный индекс в группе апциентов класса С был выше контрольных показателей в 5,26 раза. Индекс резистентности

достоверно был выше при тяжести МЖДГ А, В, С, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

Показатели V_{\max} в а. hepatica communis у пациентов с уровнем билирубина в крови не выше 100 ммоль/л (класс А) оказались на 21,9% выше контрольных значений. Показатели V_{diast} также были выше таковых в группе контроля. Отмечались достоверные различия и в показателях пульсационного индекса по отношению к контрольным значениям, а также и в показателях диаметра сосуда, который был на 10% выше ($p < 0,001$). Было установлено наличие сильной положительной корреляционной связи между степенью тяжести МЖДГ (классы А, В, С), уровнем увеличения билирубина в крови и показателями диаметра а. hepatica communis - $0,7 < 0,886 < 1$ ($p < 0,001$).

Таким образом, при доплеровском исследовании сосудов печени отмечалось уменьшение максимальной усредненной линейной скорости кровотока по портальной вене с застойными явлениями в зависимости от степени тяжести МЖДГ. Также отмечается нарушение кровотока по селезеночной, общей печеночной артерии и чревном стволе по мере прогрессирования тяжести желтухи.

Показатели доплерографии сосудов печени при МЖДГ являются ранними предикторами выявления развития печеночной недостаточности при МЖДГ. Исследование показывает, что сперва при МЖДГ происходят патофизиологические нарушения в билиарной и сосудистой системе печени, приводящей в последующем к биохимическим изменениям показателей крови, а не наоборот.

Характер гемодинамики печени нами были изучены во время выполнения экстренных операций по поводу МЖДГ в 36 случаях при тяжести желтухи В и С. Гемодинамические изменения и кровообращения в печени изучали интраоперационно с применением дуплексного сканирования портальной вены, а также чревного ствола и ее ветвей (рис. 40).

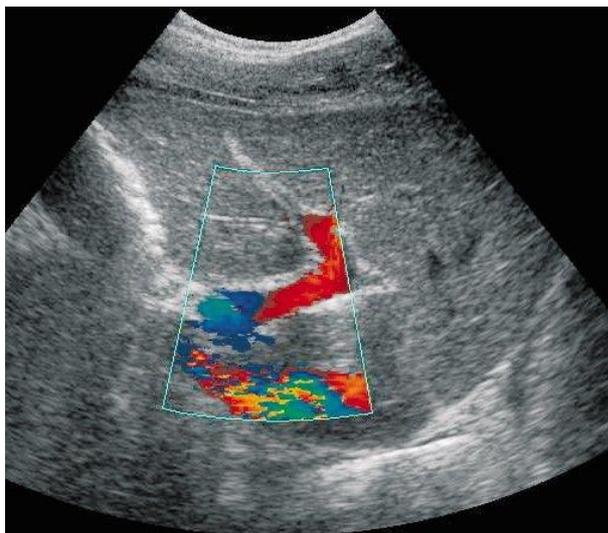


Рисунок 40 – Исследование периферического кровообращения печени в постдекомпрессированном периоде

МЖДГ приводит к возникновению различного рода патологических изменений как на местном, так и на системном уровне, включая расстройства в печеночном кровообращении, в чревном стволе и отходящих от него сосудов, а также в воротной вене. Большую роль играет исследование гемодинамических показателей в портальном и печеночном кровотоке. С целью оценки характера нарушений гемодинамики было проведено ультразвуковое триплексное сканирование во время операции при urgentных операциях по поводу МЖДГ (таблица 27).

Показатели проведенного во время операции триплексного сканирования чревного ствола и отходящих от него сосудов показали, что по мере прогрессирования тяжести МЖДГ и гипербилирубинемии свыше 100 ммоль/л наблюдаются значительные нарушения кровообращения в паренхиме печени, характерное для печеночной недостаточности и ее дисфункции. Показатели артериального кровообращения печени по сосудам чревного ствола с увлечением тяжести МЖДГ сопровождалось увеличением диаметра печеночной, общей печеночной артерии с повышением линейной и объемной скоростей кровотока на свидетельствует и о наличии портально – артериальной инверсии.

Таблица 27 – Показатели интраоперационного кровотока в чревном стволе и ее ветвях при МЖДГ (n=36)

Показатели гемодинамики	Группы	Чревной ствол	Общая печеночная артерия	Печеночная артерия
Диаметр, мм	Норма	0,65±0,004	0,5±0,002	0,61±0,002
	МЖДГ класс В	0,65±0,005	0,62±0,006***	0,6±0,01
	МЖДГ класс С	0,66±0,07	0,67±0,007***	0,7±0,003***
	р	>0,05	<0,001	<0,001
V _{max} , мл/м	Норма	124,7±1,4	83,7±1,2	130,6±1,29
	МЖДГ класс В	135,4±1,3***	127,1±1,32***	125,0±0,92***
	МЖДГ класс С	138,4±0,6***	129,6±1,07***	135,1±0,8***
	р	<0,01	>0,05	<0,001
V _{min} , мл/м	Норма	35,1±0,75	26,2 ±0,26	23,1±0,4
	МЖДГ класс В	39,9±0,92***	24,4±0,47***	23,7±0,53
	МЖДГ класс С	43,8±0,98***	28,5±0,45***	25,1±0,4*
	р	<0,01	<0,001	<0,05
RI	Норма	0,72±0,04	0,73±0,03	0,82±0,04
	МЖДГ класс В	0,72±0,007	0,77±0,005	0,84±0,093
	МЖДГ класс С	0,69±0,003	0,78±0,006	0,82±0,003
	р	>0,05	>0,05	>0,05
PI	Норма	1,13±0,013	1,19±0,016	1,4±0,007
	МЖДГ класс В	1,07±0,02**	1,37±0,02***	1,3±0,01
	МЖДГ класс С	1,06±0,01**	6,28±0,03***	1,3±0,01
	р	>0,05	<0,001	>0,05

Примечание: р - статистическая значимость различия показателей между группами больных МЖДГ (по U-критерию Манна-Уитни); *р<0,05, **р<0,01, ***р<0,001 - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме (по U-критерию Манна-Уитни)

При интраоперационном исследовании кровообращения в печени у больных МЖДГ более выраженные нарушения отмечали в показателях портального кровообращения (таблица 28).

Таблица 28 – Интраоперационные гемодинамические показатели портального кровообращения при триплексном сканировании у больных МЖДГ (n=36)

Показатель	Норма	Тяжесть МЖДГ		р
		Класс В (n=18)	Класс С (n=18)	
Диаметр ВВ, мм	10,64±0,26	11,2±0,2	11,8±0,3*	>0,05
V _{lin}	27,3±0,52	26,3±0,64	20,6±0,83***	<0,001
TAMX	25,03±0,61	23,4±0,73	17,8±0,95***	<0,001

Примечание: р - статистическая значимость различия показателей между группами больных МЖДГ (по U-критерию Манна-Уитни); *р<0,05, **р<0,01, ***р<0,001 - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме (по U-критерию Манна-Уитни)

При интраоперационном исследовании показателей портальной гемодинамики отмечали снижение показателей линейной скорости тока крови по портальной вене по мере прогрессирования тяжести МЖДГ и гипербилирубинемии свыше 100 ммоль/л.

Резюме

Таким образом, проведенное комплексное дооперационное исследование и интраоперационное исследования характера кровообращения в печени при МЖДГ показало наличие прямой зависимости между спектральными показателями кровотока, выраженностью МЖДГ (у больных с классом В и С) и показателями уровня билирубина в крови, степенью уменьшения показателей скорости кровотока в портальной вене и степенью увеличения показателей V_{max} в общепеченочной артерии.

Кроме того, наблюдалось увеличение показателей диаметра а. hepatica communis и чревного ствола, считающиеся своеобразными маркерами развития и усугубления течения печеночной недостаточности.

4.4. Нарушение эндотелиальной функции

При развитии печеночной недостаточности на фоне МЖДГ, возникшей вследствие обструктивного поражения желчных путей, наблюдается холемия и ахолия. В свою очередь, холемия приводит к увеличению диаметра сосудов, уменьшению периферического сопротивления, угнетению функциональной активности ретикулоэндотелиальной системы. Результаты исследования показали, что среди всех неблагоприятных последствий развития холемии, наиболее серьезным является повреждающее воздействие на эндотелиоциты желчных кислот и прямой фракции билирубина, что приводит к нарушению функции эндотелия: возникает тромбоцитарная агрегация, выделяются свободные формы радикалов NO, в результате чего происходит вазодилатация, нарушение свертывающей системы крови и иные расстройства, которые в конечном итоге приводят к развитию печеночной недостаточности.

В возникновении нарушений эндотелиальной функции у больных с МЖДГ может играть роль и ахолия, которая приводит к активному размножению микроорганизмов кишечной микрофлоры, их распаду с выделением большого числа эндотоксина. В дальнейшем попадая по портальной системе в печень, способствует прорыву эндотоксинов и провоспалительных цитокинов в системный кровоток с развитием эндотелиальной дисфункции. В случае присоединения к МЖДГ и гнойного холангита, ситуация становится критической.

Гемодинамические нарушения, возникающие в печени и ее сосудах, доказанные дооперационными и интраоперационными исследованиями методом доплерографии, также свидетельствуют о нарушении функции сосудистого эндотелия печени в возникновении и развитии печеночной недостаточности при МЖДГ.

Известно, что эндотелий состоит из ряда уплощенных клеток, располагающихся в различных органах и тканях организма, в основном они располагаются на внутренней поверхности сосудов. Биологически активные вещества, участвующие в регуляции структуры и функции эндотелия, вырабатываются как правило тромбоцитами и тучными клетками. Сама эндотелиальная клетка также способна вырабатывать большое количество биологически активных веществ, оказывающих влияние на сосудистый тонус, гемостатические процессы, а также процессы фибринолиза и ангиогенеза. Одной из главных функций сосудистого эндотелия является контроль процессов свертывания крови и активация процессов репарации в случае повреждения сосудистой стенки.

Стоит подчеркнуть, что в эндотелии происходит выработка вазодилататоров и вазоконстрикторов. Вазодилатация обусловлена прежде всего влиянием таких эндотелиальных факторов расслабления, как NO, эндотелиального гиперполяризирующего фактора и простаглицлина.

Эндотелиальная дисфункция понимается как патологическое состояние, при котором возникает дисбаланс между выработкой

вазодилаторов, ангиопротекторов и вазоконстриктивных протромбических факторов с их преобладанием.

Функциональное состояние эндотелия у больных МЖДГ, были изучены у 68 пациентов с различной тяжестью механической желтухи.

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 29).

Таблица 29 – 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
ЦДЭ кл/100мкл	4,7±0,1	6,2±0,2 p ₁ <0,001	8,6±0,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	12,8±2,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	<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); p₁ - по сравнению с таковыми в норме, p₂ - по сравнению с таковыми у больных МЖДГ класса А; p₃ - по сравнению с таковыми у больных МЖДГ класса В (p₁ - p₃- 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 α – $106,5 \pm 2,7$ 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.

Кроме этого, о дисфункции эндотелия при МЖДГ свидетельствует, как уже отмечали повышение уровня в 1,8 раза в крови эндотелина – 1 являющейся мощным вазоконстриктором. Развитие МЖДГ и печеночной недостаточности сопровождалось уменьшением концентрации оксида азота в 1,36 раза и показателей тромбомодулина в 1,52 раза по сравнению с таковыми значениями в группе пациентов с МЖДГ класса А и в контрольной группе.

Результаты исследования состояния эндотелиальной функции у пациентов с МЖДГ показали, что выраженность эндотелиальной дисфункции усугубляется при прогрессировании механической желтухи, присоединении инфекции и развитии печеночной недостаточности, которая проявляется повышенной выработкой эндотелием вазоконстрикторных веществ (эндотелин 1 типа) и молекул адгезии на фоне уменьшения концентрации NO, который обладает вазодилатирующим и антитромбиновым действием.

Присоединение холангита при МЖДГ, способствовало более выраженным изменениям в показателях маркеров эндотелиальной дисфункции и эндотоксемии приводящее к печеночной недостаточности (таблица 30).

Таблица 30 – Показатели маркеров эндотелиальной дисфункции и эндотоксемии у больных МЖДГ, осложненной печеночной недостаточностью и холангитом (n=60)

Показатель	Норма	МЖДГ (n=20)	МЖДГ + печен-я недост- сть (n=20)	МЖДГ + гноный холангит (n=20)	Р
МСМ, усл.ед	0,372±0,3	0,624±0,5 p ₁ <0,05	0,973±0,68 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	0,1274±0,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	<0,001
ДК, опт.пл/мг	1,5±0,05	1,32±0,12 p ₁ >0,05	1,58±0,17 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	1,97±0,10 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	<0,01
МДА, нмоль/мг	2,24±0,01	3,7±0,11 p ₁ <0,001	3,9±0,12 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	4,8±0,16 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
СРБ, мг/мл	0,9±0,03	31,2±1,8 p ₁ <0,001	104,4±4,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	158,2±7,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
ФНОα, пг/мл	32,0±1,5	39,4±1,8 p ₁ <0,001	43,7±2,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	65,3±3,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
ИЛ – 6, ЈУ/мл	2,4±0,06	5,1±0,18 p ₁ <0,001	6,25±0,14 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	7,2±0,12 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Лактат крови, моль/л	1,0±0,01	1,8±0,02 p ₁ <0,001	2,1±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	2,5±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001

Продолжение таблицы 30

Эндотелин – 1, ммоль/мл	0,5±0,04	0,9±0,02 p ₁ <0,001	1,2±0,07 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,4±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	<0,001
ЦДЭ, кл/100/мл	4,7±0,1	6,1±0,04	8,4±0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	13,9±1,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Концентрация эндотелина (ЭТ), ед/мл	0,2±0,01	170,1±6,3 p ₁ <0,001	280,4±5,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	318,2±8,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Оксид азота, кммоль/л	27,9±1,3	24,8±1,2 p ₁ <0,05	19,2±1,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	16,4±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±6,2 p ₁ >0,05	78,6±5,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	53,4±4,3 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); p₁ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме, p₂ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе больных с МЖДГ; p₃ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе больных с МЖДГ+печен-я недостат-сть (p₁ - p₃ - по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно, вследствие МЖДГ развития ахолии, транслокации бактерии эндотоксемии, а также развития печеночной недостаточности и холангита, показатели маркеров эндотоксемии в значительной степени повышались в периферической крови превосходили аналогичные показатели нормальных значений у больных МЖДГ без осложнений. Так уровень МСМ у больных МЖДГ и ПН составило 0,973±0,68 усл.ед. и при наличии холангита – 0,1274±0,7 усл.ед. ДК составили 1,58±0,17 оп.пг/мг и 1,97±0,10 оп.пг/мг. МДА – 3,9±0,12 и 4,8±0,16 нмоль/мг. Значительно повышенным оказалось уровень СРБ, которое составило 104,4±4,2 мг/мл и 158,2±7,2 мг/мл.

Прогрессирование МЖДГ, эндотоксемии, а также нарушений печеночной гемодинамики способствовало повышению локального синтеза цитокинов, а также при наличии гнойно – воспалительных процессов во внутрипеченочных желчных протоках, билиарной гипертензии ФНО – а активизирует эндотелиальные клетки сосудов печени, увеличивает экскрецию межклеточной и сосудисто-клеточной адгезии на поверхность этих клеток, приводит к активации цитокинового каскада, способствуя, тем самым, повышенной продукции активных форм кислорода, в результате чего вместе с желчными кислотами они оказывают более агрессивное повреждающее влияние на местные ткани печени.

Выраженные и прогрессирующие нарушения печеночной гемодинамики и эндотоксиновая агрессия в последующем способствует возникновению дисфункции эндотелия у этого контингента больных. В результате возникновения дисфункции эндотелия у больных МЖДГ осложненное печеночной недостаточностью и холангитом, характеризовалось значимым повышением ЦДЭ, достигающее – $8,4 \pm 0,1$ кл/100/мл и $13,9 \pm 1,2$ кл. 100/мл при МЖДГ осложненной 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. С другой стороны, медиаторы клеточного иммунитета (фНО₂ и ИЛ-6) способны индуцировать апоптоз эндотелиоцитов.

Содержание ведущего триггера патологического состояния – эндотелиального эндотоксина (ЭТ) грамотрицательных микроорганизмов у больных МЖДГ осложненной печеночной недостаточностью и острым холангитом превышали показатели нормы на 280 – 318%. У наблюдавшихся больных отмечали снижение уровня оксида азота, составляющее $19,2 \pm 1,3$ кммоль-л и $16,4 \pm 1,4$ кммоль/л и уровня тромбомодулина $78,6 \pm 5,4$ пг/мл и $53,4 \pm 4,3$ пг/мл соответственно. При распространенном повреждении эндотелия, имеющее место при МЖДГ, осложненной печеночной

недостаточностью и холангитом, резко уменьшается выработка оксида азота и простаглицлина, в результате чего возникает значительный спазм периферических сосудов, уменьшается их резистентность к тромбообразованию, увеличивается тромбоцитарная агрегация, происходит активация сосудисто-тромбоцитарного звена процессов гемостаза и расстройство реологических свойств крови.

Возникшая при МЖДГ, осложненной печеночной недостаточностью и холангитом, дисфункция эндотелия сопровождается еще и более выраженными нарушениями кровообращения по воротной вене (таблица 31).

Таблица 31 – 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±0,12	1,02±0,03 p ₁ >0,05	1,921±0,02 p ₁ <0,001	<0,001
Линейная скорость кровотока, мл/мин	16,4±1,2	19,8±1,3 p ₁ <0,05	25,1±1,4 p ₁ <0,001	<0,001
Объемная скорость кровотока, мл/мин	1124±120	1321±124 p ₁ <0,001	1647±140 p ₁ <0,001	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами больных (по U-критерию Манна-Уитни); p₁ - при сравнении с таковыми в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, дисфункция эндотелия у больных МЖДГ, осложненной печеночной недостаточностью и холангитом характеризовалось усилением синтеза эндотелием эндотелина – 1 до 1,2±0,17 ммоль/мл и 1,4±0,15 ммоль/мл и ЦДЭ – 8,4±7,2кл.100/мл и 13,9±1,2 кл.100/мл при одно и 16,4±4,1 кммоль/л, а также уровня тромбомодулина - 78,6±5,4 пг/мл и 53,4±4,3 пг/мл, соответственно. 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.

Гистологическое исследование биоптатов печени при различных тяжестях МЖДГ показало, что прогрессирование гипербилирубинемии свыше 100 мкмоль/л при тяжести МЖДГ класса В и С морфологические изменения выглядят более выраженные (рисунок 41).

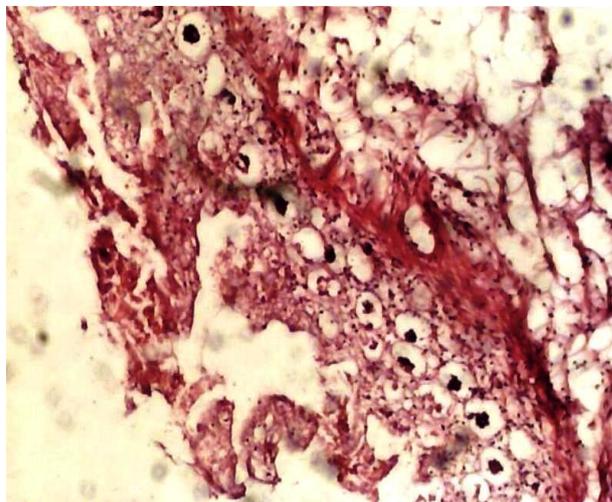


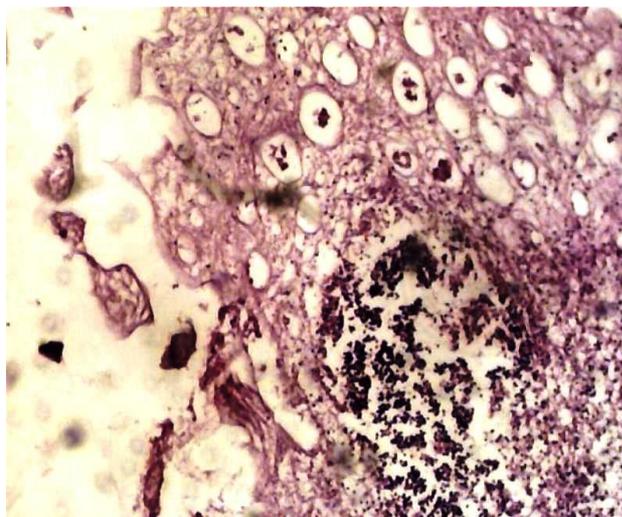
Рисунок 41 – Микрофото. Механическая желтуха.

Расширение канальцев. Наличие желчных тромбов.

Окраска гематоксилин-эозином (увх280)

Так, в биоптатах печени было обнаружено наличие признаков билирубиностаза в печеночных клетках, купферовских клетках и канальцах, наблюдались признаки пролиферации и десквамации эпителия билиарных протоков, «пористая дегенерация» печеночных клеток. Наличие билирубиностаза отмечалось не только в мелких желчных протоках, но и в центральных участках долек, а также около портальных трактов, где наблюдались массы загустевшей желчи оливково–зеленоватого и зеленовато–коричневого цвета. Также отмечалось наличие желчных тромбов в канальцах, которые соединяют мелкие желчные протоки с перилобулярными желчными протоками. Вместе с тем, в цитоплазме гепатоцитов было обнаружено наличие желчного пигмента в виде мелких зерен или более крупных глыбок, почти полностью вытесняющих цитоплазму.

При МЖДГ тяжести класс С наблюдались морфологические изменения в эпителиоцитах, которые были несколько полиморфными с признаками дегенерации, при этом не отмечались некротические изменения. В группе больных с МЖДГ класса В наблюдалась лимфоцитарно-гистиоцитарная инфильтрация по ходу желчных путей, что являлось признаком развития восходящего бактериального холангита (рисунок 42).



**Рисунок 42 – Микрофото. Лимфоцитарно-гистиоцитарная инфильтрация вокруг пролиферирующих желчных протоков (холангит).
Окраска гематоксилин-эозином (увx200)**

На основании проведенных глубоких и всесторонних исследований в клинике разработана новая концепция патогенеза печеночной недостаточности при МЖДГ (рисунок 43).

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.

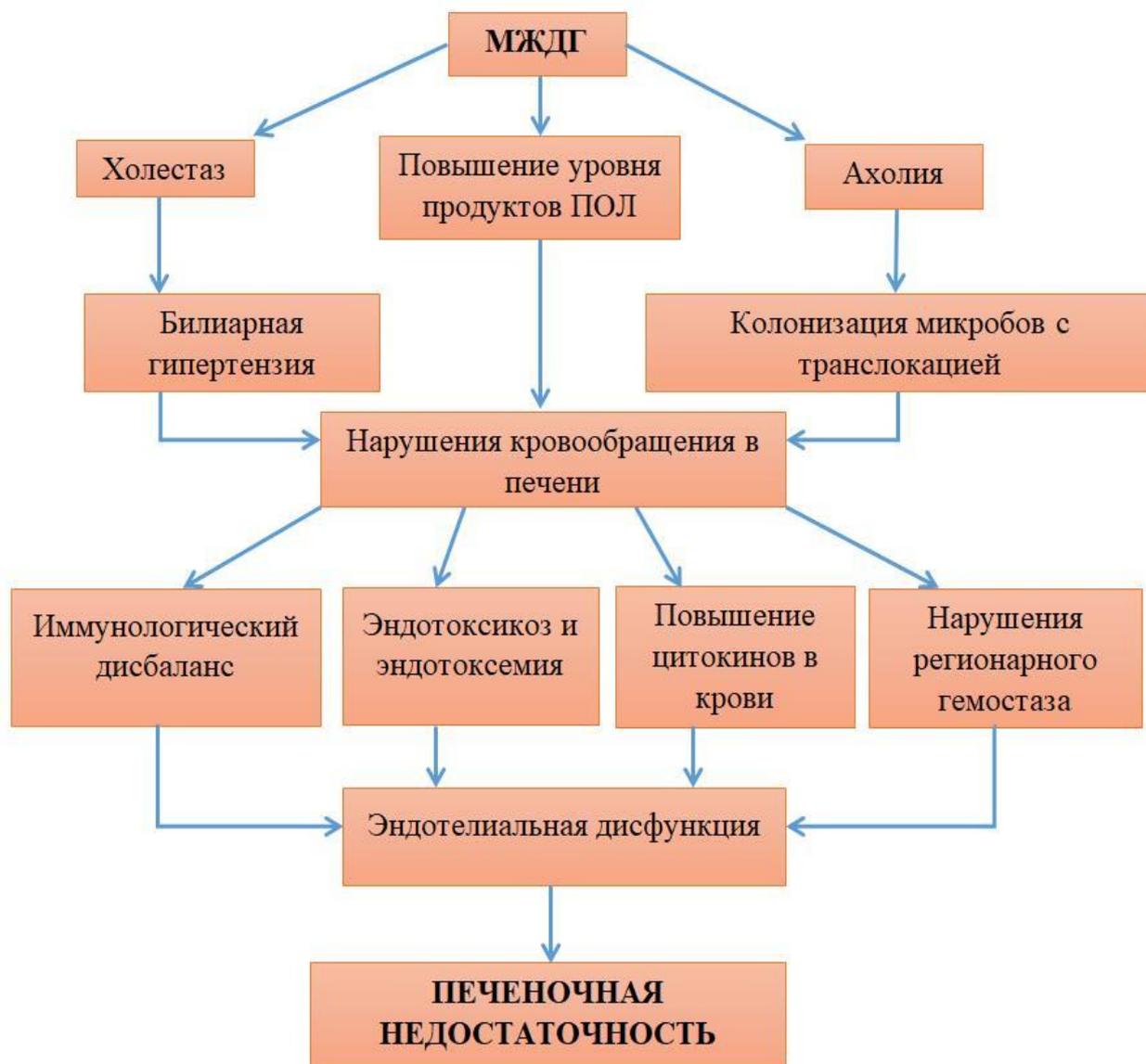


Рисунок 43 – Схема патогенеза печеночной недостаточности при МЖДГ

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.

Резюме

В результате проведенных исследований по изучению патологических механизмов развития печеночной недостаточности и ПЭ при МЖДГ в основе их развития определяющим является нарушения печеночного кровообращения вследствие билиарной гипертензии, холемии и ахолии. От прогрессирования тяжести МЖДГ и гипербилирубинемии в дальнейшем зависит возникновение и развитие печеночной недостаточности и ПЭ, чем и обусловлена необходимость в разработке новых патогенетически обоснованных способов профилактики и терапии данных осложнений.

Таким образом, доминирующими проявлениями прогрессирующей печеночной недостаточности и ПЭ при МЖДГ является «холестатический» и «оксидантный» эндотоксикоз, обусловленный высокой концентрацией продуктов ПОЛ в периферической и отекающей из головного мозга крови, увеличением концентрации аммиака, уровня содержания ненасыщенных жирных кислот, молочной кислоты, пирувата, увеличением концентрации билирубина и желчных кислот, повышенным содержанием продуктов аутолиза и ферментативного распада тканей, увеличением концентрации протеолитических ферментов и ароматических аминокислот.

ГЛАВА 5. КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА

Сложность лечения пациентов с МЖДГ, прежде всего, связана с степенью тяжести исходного состояния больных. Доказано, что при развитии холестаза, увеличении давления в желчных протоках, а также при ахолии возникают тяжелые функционально-морфологические нарушения печени, что в конечном итоге приводит к развитию и быстрому прогрессированию печеночной недостаточности.

Во многих случаях у больных с наличием механической желтухи невозможно выполнить радикальные хирургические вмешательства, которые могут сопровождаться возникновением различных осложнений и даже летального исхода. В настоящее время при лечении МЖДГ применяются двухэтапные миниинвазивные декомпрессивные вмешательства. Тем не менее, выполнении до операции дренирования желчных путей не приводит к достоверному сокращению частоты развития послеоперационных осложнений и летальности. В этой связи важное значение имеет сочетанное применение декомпрессивных вмешательств на желчных протоках в сочетании с комплексом медикаментозной терапии имеющейся печеночной недостаточности.

5.1. Предоперационная подготовка больных механической желтухи доброкачественного генеза

Больным основной группы – 310 с МЖДГ после установления факта причины, тяжести и выраженности печеночной недостаточности вступает в совместное действие хирургов и анестезиологов по выбору объема проводимой предстоящей предоперационной подготовки.

Предоперационная подготовка больных с МЖДГ основной группы заключалась в применении лекарственных средств, действующих на различные звенья механизмов развития заболевания:

1. Инфузионная введение коллоидов и кристаллоидов в пропорциях 5:1 до тех пор, пока уровень диуреза не составит 50-70 мл/ч;
2. Внутривенное применение препаратов из группы гепатопротекторов (гепамерц в дозировке по 10-15 мг/сут);
3. Эмпирическая антибактериальная терапия – применение цефалоспоринов из последнего поколения;
4. Назначение в качестве мембраностабилизатора дексаметазона (в дозировке по 12 мг/сут);
5. Назначение гистопротекторных средств, к которым относятся аскорбиновая кислота, меглюмина-Na- сукцинат (реамберин), токоферол (витамин Е) и цитофлавин;
6. Применение антиоксидантных и антигипоксантных средств с целью подавления окислительного стресса - назначение витамина С в дозировке по 20-30 мг, токоферола по 20-50 мг и инфузии ремаксолв в объеме 400-800 мл/сут);
7. Борьба с метаболического ацидоза – внутривенное введение натрия гидрокарбоната в объеме по 200-400 мл в сутки с учетом выраженности метаболических нарушений, а также инфузии реамберина;
8. Применение экстракорпоральной детоксикации с целью элиминации токсинов и подавления активности ферментов печени (при условии оценки состояния пациента как стабильное);
9. Иммунокорректирующая терапия (имунофан);
10. Цитокиноterapia (ронколейкин, рекомбинантный ИЛ-2 человека) в сочетании с 400 мл физиологического раствора натрия хлорида.

Таким образом, у пациентов основной группы наряду с выполнением миниинвазивных и традиционных вмешательств до их применения в обязательном порядке параллельно проводили комплексную консервативную терапию, которое направлено прежде всего на снижение частоты развития послеоперационной печеночной недостаточности, печеночной энцефалопатии и летальных исходов.

5.1.1. Способ профилактики послеоперационной печеночной недостаточности у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза

Результаты комплексного обследования больных с МЖДГ показало, что при тяжести желтухи класс В и С профилактические и лечебные мероприятия, направленные на предотвращения постдекомпрессионных и постоперативных вмешательств целесообразно начинать одновременно до, во-время и послеоперационном периоде.

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. Нами был разработан способ внутривенного введения медикаментозных препаратов у больных с МЖДГ (рац. удост. №3395/R610 от 01.04.2014) (таблица 32).

Таблица 32 – 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 лекарств-х средств	После в/в-ного введения лекарств-х 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, мкмоль/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, моль/л	3,2±0,3	1,2±0,1	<0,001

Примечание: р - статистическая значимость различия показателей до и после внутривенного введения лекарственных средств (по Т-критерию Вилкоксона)

При данном методе до или после проведения миниинвазивных манипуляций под местным обезболиванием выполняли кожный разрез на

уровне 2-3 см выше пупка. Выполнялось выделение пупочной вены из круглой связки печени, затем с использованием пуговчатого зонда проводили подключичный катетер в проксимальном направлении, который фиксировали капроновой нитью. Через установленные катетеры в портальное русло вводили антибиотики 1мл + гемасол 200мл + ремаксол 200мл. Удаляли катетер после снижения эндотоксемии, гипербилирубинемии и восстановления функции печени на 6-7 сутки.

Комплексное внутриворотальное введение лекарственных препаратов у больных МЖДГ с явлениями печеночной недостаточности позволило эффективно снизить эндотоксемию и улучшить показатели функционального состояния печени на 2-3 сутки. Уровень АсАт - $0,49 \pm 0,02$ ммоль/л и АлАт - $0,35 \pm 0,01$ ммоль/л. Подобные изменения также наблюдались в динамике параметров эндотоксемии. Дополнительное применение внутриворотальной инфузии препаратов у пациентов с МЖДГ на этапе их дооперационной подготовки позволяет заметно улучшить эффективность терапии.

5.1.2. Метод профилактики и лечения печеночной недостаточности у больных с механической желтухой доброкачественного генеза с применением МАРС

Данные литературы и полученные в ходе исследования результаты показали, что при МЖДГ, особенно возникший на фоне выраженных морфофункциональных изменений в печени обусловленное поражениями сопровождается снижением массы функционирующих клеток. Оставшийся участок паренхимы печени легко подвергается обстрелом токсическими веществами и бактериальными токсинами при развитии механической желтухи. При этом увеличение содержания в организме пациентов с МЖДГ токсичных продуктов обмена веществ может привести к развитию и прогрессированию острой печеночной недостаточности. В то же время гидрофобные вещества попадают в системный кровоток в форме комплексов с альбумином и продуктами окислительного стресса. К таковым относятся: неконъюгированный (непрямой или свободный) билирубин, желчные

кислоты, среднепечочные триглицериды, препараты из группы бензодиазепинов, триптофан.

Наиболее значимую роль в развитии печеночной недостаточности играют отмеченные выше альбуминосвязанные токсины (АСТ), а также продукты ПОЛ.

Стоит подчеркнуть, что у больных с МЖДГ при развитии печеночной недостаточности наблюдается увеличение в крови как водорастворимых (аммиак), так и АСТ. Кроме этого, повышенная концентрация токсинов в крови приводит к нарушению функций оставшихся клеток печени и тормозит процессы регенерации пораженных гепатоцитов. Вследствие этого возникают функциональные нарушения в головном мозгу, нарушения кардиоваскулярной и мочевыделительной системы и печени, в результате возникает синдром полиорганной недостаточности (ПОН).

С целью выведения из организма больных с МЖДГ, осложненной печеночной недостаточностью, патогенетически обоснованным является удаление АСТ и продуктов ПОЛ. В качестве метода лечения применялась МАРС-терапия или альбуминовый диализ в комбинации с антиоксидантными и антигипоксантами лекарственными средствами (**Патент РФ №1230 от 28.12.2021**).

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.

Методика МАРС в сочетании с применением антигипоксантов и антиоксидантов. Для проведения МАРС применялось гемодиализное

оборудование «искусственная почка» F-4008E (фирмы Fresimus, ФРГ) с использованием монитора MARS (фирмы Gambro, Швеция). В экстракорпоральный контур вводили 20% раствора альбумина в объеме 600 мл. Помимо этого, в систему воротной вены (посредством пупочной вены) капельно вливали ремаксол в объеме 200 мл. всего проводилось 12 курсов МАРС терапии с комбинированным применением противоксидантных и противогипоксических средств. Средняя длительность одного сеанса составляла $6,3 \pm 1,5$ ч. Каждый последующий сеанс проводился спустя 12-48 часов.

С целью обеспечения постоянного доступа к сосудам при проведении МАРС-терапии выполнялась катетеризация одной из центральных вен (подключичная вена либо внутренняя яремная вена).

Комбинированное применение МАРС-терапии + антигипоксанта-антиоксидантной терапии у больных МЖДГ класс С с явлением печеночной недостаточности позволило эффективно купировать проявления возникшего осложнения (таблица 33).

При исследовании в динамике спустя двое суток от начала применения МАРС-терапии в сочетании с противогипоксантами и противоксидантными средствами наблюдалось уменьшение показателей АсАт, АлАт, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы, что являлось признаком наличия цитолитических и холестатических процессов. Так, к этому времени показатели АсАт уменьшились на 17%, показатели АлАт - на 12,2%, а показатели щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы на 15,9% и 26%. Также, спустя 7 суток от начала терапии наблюдалось уменьшение показателей всех фракций билирубина. При этом показатели общего билирубина уменьшились на 56% относительно исходных значений.

При применении МАРС-терапии отмечалось заметное улучшение гемостатических показателей, а именно, уровень тромбоцитов повысился на 25,5% относительно исходных величин. Также на 4-8 сутки от начала

терапии отмечалось снижение показателей АЧТВ, что являлось признаком улучшения синтетической функции печени и гемостаза.

Таблица 33 – Динамика показателей гомеостаза при использовании альбуминового диализа – МАРС в сочетании антигипоксанта-антиоксидантной терапией (n=6)

Показатели	До лечения	Сроки исследования, сутки				p
		2	4	8	10	
Синтетическая функция						
Холестерин, ммоль/л	2,61±0,133	2,68±0,142	2,73±0,136	2,76±0,140	3,18±0,110	>0,05
Альбумин, г/л	27,4±0,51	28,0±0,51	29,0±0,50	29,6±0,56	31,0±1,19	>0,05
Цитолиз и холестаза						
АсАт, ед/л	236±20,5	196±17,3	163±13,9	149±12,9	89±12,2	<0,001
АлАт, ед/л	207±14,5	183±13,1	157±10,7	137±10,0	73±8,6	<0,001
ЩФ, ед/л	214±20,1	178±16,7	160±14,4	124±12,0	100±10,9	<0,001
ГГТ ед/л	300±45,2	231±34,7	202±29,3	155±21,7	94±11,8	<0,001
Пигментный обмен						
Общий билирубин, мкмоль/л	304±18,4	278±17,1	253±15,5	229±13,9	127±19,9	<0,001
Прямой билирубин, мкмоль/л	179±12,6	162±11,4	147±10,0	136±9,4	76±12,6	<0,001
Непрямой билирубин, мкмоль/л	128±17,2	117±10,2	110±9,7	95±7,7	50±8,2	<0,001
Гемостаз						
Тромбоциты, чис.	137±12,6	141±13,0	142±12,4	143±11,9	171±12,6	>0,05
АЧТВ, с.	64±2,3	55±2,3	53±2,4	51±2,5	43±2,7	<0,05
МНО	2,26±0,102	2,11±0,102	1,95±0,092	1,92±0,089	1,91±0,094	>0,05
Фибриноген, г/л	2,20±0,095	2,28±0,107	2,45±0,118	2,58±0,132	2,88±0,171	>0,05
Перекисное окисление липидов (ПОЛ)						
ДК, оп мл/мг	1,92±0,07	1,74±0,08	1,63±0,04	1,5±0,03	1,2±0,01	<0,01
МДА, нмоль/мг	4,2±0,08	3,7±0,04	3,5±0,22	3,4±0,21	3,1±0,18	<0,05
МСМ, усл.ед	0,1156±0,054	0,947±0,018	0,828±0,032	0,428±0,062	0,328±0,081	<0,001
Лактат крови, ммол	3,2±0,04	2,9±0,07	2,4±0,10	2,0±0,06	1,9±0,04	<0,01

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей в динамике (по критерию Фридмана)

Включение в комплекс МАРС-терапии антигипоксической и антиоксидантной внутрипортальной терапии, позволило в значительной степени снизить уровень «оксидантной токсемии» и «эндотоксемии». Начиная с 8-20 суток исследования отмечали снижения уровня ДК до

1,5±0,03 опт.пг/мл и 1,2±0,01 оп. пг/мл и МДА - 3,4±0,21 ммоль/мг и 3,1±0,18 ммоль/мг. Снижались также показатели уровня лактата крови за этого же период до 2,0±0,6 ммоль и 1,9±0,4 ммоль соответственно.

Таким образом, применение МАРС-терапии в сочетании с противогипоксическими и антиоксидантными средствами в лечении пациентов с МЖДГ, осложнившейся развитием печеночной недостаточности, показало свою высокую эффективность, отсутствие неблагоприятных и побочных эффектов, которые могут наблюдаться при развитии послеоперационных осложнений.

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.

Изложенное выше находит своё подтверждение в следующем клиническом наблюдении.

Больной М., 47 лет. Госпитализировано на проведение оперативного вмешательства с диагнозом «Стриктура дистального отдела холедоха. Механическая желтуха». После предварительной предоперационной подготовки больного с учетом до- и интраоперационной находкой проведено операция – лапаротомия, формирования терминолатерального холедохоеюноанастомоза на изолированной по Ру участке тощей кишки, с наложением межкишечный анастомоз бок в бок между Ру петлей и ДПК с последующем заглушкой по Шалимову на Ру петлю с двухсторонней стволовой ваготомией с пилоропластикой, дренирование подпечёночного пространства полихлорвиниловой трубкой выведенной в правой подреберной области. Швы на рану. В послеоперационном периоде получала соответствующую комплексную консервативную терапию. На 5-е сутки

после операции после проведения контрольного ультразвукового исследования удалена подпеченочная дренажная трубка. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений, заживление первичным натяжением. На 10-е сутки после контрольного проведения ультразвукового исследования и оценка биохимических анализов крови, больная выписана домой в удовлетворительном состоянии.

5.2. Персонифицированный подход к выбору методов хирургического лечения у пациентов механической желтухой доброкачественного генеза основной группы

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 34).

Таблица 34 – 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 традиционной методикой.

5.2.1. Персонализированный подход к выбору методов миниинвазивного и хирургического лечения механической желтухи доброкачественного генеза

При прогрессировании и увеличении сроков продолжительности течения желтухи на фоне неустранимой причины обструктивного поражения желчных протоков наблюдается постепенное увеличение качественных показателей со стороны всех систем организма.

Таким образом, причина, вызывающая МЖДГ, отступает на «задний план», выступая в роли «пускового», «стартового» механизма, а последствия ее является самым критическим состоянием для больных.

Последние годы значительно изменились подходы к выбору способа и объёма миниинвазивных и хирургических методов лечения МЖДГ.

На основании проведенного комплексного многофакторного обследования и изучения патогенетических механизмов развития МЖДГ, а также индивидуальных особенностей проявления и течения заболевания у каждого конкретного пациента в клинике придерживались персонализированному подходу к введению больных МЖДГ и ее осложнений.

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 35).

Таблица 35 – 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 желчный 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 персонафицировать 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 персонифицированного вмешательства и сроки выполнения этапов миниинвазивной коррекции у пациентов основной группы (таблица 36).

Таблица 36 – 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 класс 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

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 классы 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

5.2.3. Способ декомпрессии внутрипеченочных желчных протоков при механической желтухе доброкачественного генеза, обусловленной стриктурой общего желчного протока

Среди осложнений оперативных вмешательств на гепатобилиарной зоне и двенадцатиперстной кишки наиболее тяжелым и опасным является рубцовая стриктура желчных протоков и сформированных билиодигестивных анастомозов, которые сопровождаются еще и такими осложнениями как МЖДГ, холангит и печеночная недостаточность. Сегодня общепринятой тактикой коррекции МЖДГ вследствие рубцовых стриктур желчных протоков является двухэтапный подход. Включает в себя декомпрессию билиарного тракта двумя доступами антеградным и ретроградным с последующим выполнением реконструктивного вмешательства. При локализации рубцовых стриктур в дистальных отделах желчного протока – эффективен ретроградный способ. При высоких, проксимальных и протяженных стриктурах весьма перспективным является антеградная антиградный метод, т.е. ЧЧХС.

Однако применение ЧЧХС сопровождается неконтролируемой потерей желчи, что сопровождается нарушением электролитного баланса, расстройством процессов переваривания и всасывания жиров, подавлению фибронилитической и каликренин кининовой системы крови. При этом возникает необходимость в целесообразности возвращения желчи в пищеварительный тракт, для улучшения физиологических процессов. Обратный возврат желчи лучше всего должен выполняться в просвет ДПК через тонкий интестинальный зонд или же путем его перорального введения, однако, при данной процедуре у пациентов частот наблюдаются неприятные ощущения, может возникнуть рвота, в результате чего пациенты часто отказываются от дальнейшего приёма желчи. Выходящая наружу желчь

должна в полном объеме возвращаться в кишечник с целью избежания ахолии. В литературе имеются различные методы возвращения желчи в пищеварительный тракт. Наиболее оптимальной в техническом плане и эффективной считается методика возврата желчи в кишечный тракт, включающая наружное дренирование двенадцатиперстной кишки через микрогастростому. Но, при использовании данной методики происходит инфицирование желчных путей, повышается риск развития (до 30%) местных гнойных осложнений, а также выпадения стом.

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 44).

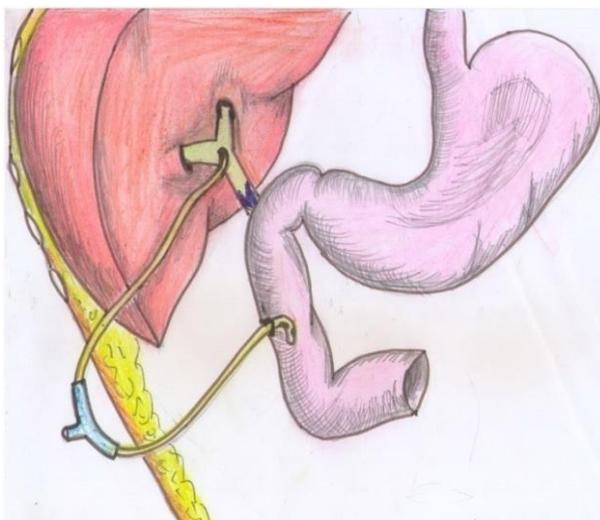


Рисунок 44 – ЧЧХС и ЧЧДС. Отведение желчи в просвет ДПК

Суть разработанной методики заключается в следующем. После выполнения УЗИ в операционной и обнаружения признаков наличия билиарной гипертензии (увеличение диаметра внутрипеченочных желчных путей) производят ЧЧХС, наружный конец дренажного катетера фиксируют к коже двумя лигатурами. После выхождения начальной инфицированной порции желчи, выполняют следующий этап миниинвазивного вмешательства. Производится чрескожная микродуоденостомия под УЗ-мониторингом, наружный конец катетера фиксируется к коже. После этого

проксимальные концы обоих дренажных катетеров соединяют друг с другом, вследствие чего выходящая из внутривенных желчных путей желчь начинает поступать в двенадцатиперстную кишку.

По разработанной методике оперировано 4 больных с РСЖП осложненной МЖДГ, она позволило эффективно снизить гипербилирубинемии, нормализовать уровень цитолитических ферментов и выполнить оперативные вмешательства в благоприятных для пациентов условиях.

5.2.4. Комбинированный метод миниинвазивного лечения механической желтухе доброкачественного генеза

Эхинококкоз печени тяжелое паразитарное заболевание в Республике Таджикистан. В последние годы наблюдается тенденция к росту числа пациентов с осложненными его формами.

Среди осложнений ЭП МПЖ является тяжелой и жизнеугрожающей патологией. Главной её причиной является прогрессирование деструктивных процессов в эхинококковой кисте и ее оболочках вследствие нагноения кист. При этом у больных наряду с МПЖ отмечается септический гнойный очаг – источник поступления токсинов, фрагментов хитиновой оболочки и элементов паразита, способствующее прогрессированию печеночной недостаточности, паразитарного гнойного холангита, а также МПЖ.

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

В клинике разработано методика комбинированного миниинвазивного лечения МПЖ, осложненной печеночной недостаточностью и паразитарном холангитом (**Рац. удост. №3446/R834 от 12.11.2021**).

По разработанной методике предварительно выполняли УЗИ для определения паразитарной обструкции желчных протоков, первичной

локализации источника (кисты) печени, его размеры. Оценивали толщину фиброзной капсулы, степень его обызвествления. Выбор комбинированного чрескожно-чреспеченочного дренирования эхинококковых кист (ЧЧДЭК) и ЭПТ методов лечения МПЖ, осуществляли на основании на основании следующих критериев:

- Доминирование эндогенной интоксикации или гипербилирубинемии с явлением печеночной недостаточности;
- Уровень обструкции желчных протоков (внутрипеченочные, проксимальные и дистальные);
- Размеры и локализации эхинококковых кист в печени;
- Выраженностью признаков билиарной гипертензии (расширение внутрипеченочных желчных протоков);
- Общим состоянием пациентов согласно ASA;
- Состояния БС ДПК и характером перенесших ранее операций.

Учитывая все эти особенности, на первом этапе выполняли ЧЧДЭК для снижения непрерывного выброса содержимого кисты в магистральные желчные протоки и прогрессирования МПЖ. На втором этапе выполняли ЭПСТ.

Наличие гипербилирубинемии выше 100 ммоль/л, печеночной недостаточности, гнойный холангит, а также дистальный блок, давало основание начинать оперативное вмешательства от эндоскопических транспапиллярных вмешательств.

ЧЧДЭК выполняли под местным обезболиванием с использованием 2% раствора лидокаина либо 0,5% раствора новокаина с предварительной премидикацией путем внутримышечного введения 1,0 мл 2% раствора промедола, 0,1% раствора атропина и 1% раствора димедрола 1,0 мл. ЧЧДЭК проводили двухэтапными и одноэтапными методами чрескожной пункции нагноившейся ЭК печени. Вначале при обоих способах проводилась или тонкоигльная пункция с помощью иглы Chiba диаметра 20-22Cr, или же

непосредственно в полость ЭК пункционным методом проводили катетер с по типу «Pig tail» (фирмы Huisman, «Putorix», DLAW) либо прямой катетер по типу «Argule» размером от 6 до 9 Pr, что зависело от диаметра ЭК и выбранного пути дренирования. Далее производили аспирацию кистозного содержимого с помощью вакуум-отсоса, в результате чего удавалось снизить давление и степень напряжения в полости ЭК и её спадание. Добытое гнойное или кистозное содержимое отправляли на проведение бактериологического и морфологического анализа. Наружный конец катетера фиксировали к коже лигатурными швами, создавался пассивный отток кистозного содержимого в герметичный контейнер. После этого выполняли противопаразитарную санацию остаточной полости с использованием 90° спирта и раствора декасана. С целью ревизии остатков паразита и мониторинга герметичности желчевыводящих путей, выполняли УЗИ и видеоскопическое исследование остаточной полости. В ходе выполнения ЧЧДЭК решались следующие важные задачи:

- Верификация диагноза нагноения эхинококковой кисты как причины МПЖ;
- Профилактика возможного обсеменения абдоминальной полости, возникновения перитонита и аллергической реакции;
- Уменьшение выраженности эндотоксемии;
- Оптимальная и безопасная противопаразитарная санация полости ЭК;
- Снижение поступления фрагментов эхинококковой кисты или её элементов в магистральные желчные протоки;
- Подготовка к радикальной операции.

Этапы ЧЧДЭК представлены на рисунке 45.

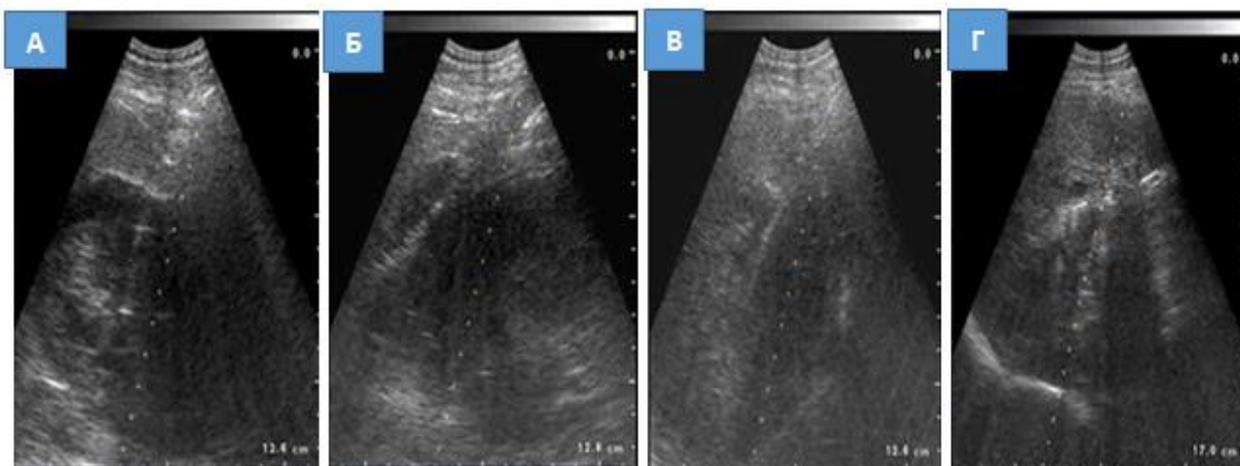


Рисунок 45. – ЧЧДЭК под УЗ-контролем. А – проведение дренажной трубки; Б – дренажная трубка в полости нагноившийся ЭК; В – уменьшение размеров ЭК в процесс аспирации; Г – щелевидная полость после операции

В дальнейшем для купирования МПЖ и явлений паразитарного холангита выполняли дуоденоскопию с ЭПТ и экстракцией элементов и фрагментов эхинококковой кисты и хитиновой оболочки с последующей ее НБД. В послеоперационном периоде оба дренажа – НБД и дренаж в полости ЭК промывались антисептиками, антибиотиками и антипаразитарными средствами. Снижение уровня эндотоксемии, гипербилирубинемии, а также нормализации функциональных показателей печени в течение 10-12 дней, дали основание к удалению дренажа из общего желчного протока и выполнение радикальной операции в благоприятных для больного условиях.

Также у пациентов с НЭКП с наличием паразитарного холангита выполняли ЧЧДЭК, ЭПСТ с НБД и параллельно этому дренаж был установлен транспапиллярный пластиковый стент обеспечивающий поступления желчи в ДПК, а не наружное ее потерю.

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 клиничко-лабораторных показателей. Эти пациенты были

выписаны и при контрольном обследовании через 1,5-2 месяца данных за остаточной полость не выявлено. Стенти через 3 месяца извлечены из ЖП.

По разработанной методике оперированы 5 больных с удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами.

5.3. Первичные традиционные хирургические вмешательства при механической желтухе доброкачественного генеза у больных основной группы

Несмотря на значительный прогресс в миниинвазивном лечении больных с МЖДГ, все еще имеются патологические состояния, которые требуют выполнения первичных традиционных лапаротомных вмешательств при лечении МЖДГ. Показаниями к выполнению открытых хирургических вмешательств у больных с МЖДГ из основной группы являлись: наличие камней в холедохе (сложный холедохолитиаз); трудности с проведением миниинвазивных хирургических вмешательств (отсутствие технического оснащения) либо отказ от этапных их проведений; отсутствие эффекта после их проведения, или развитие осложнения после выполнения миниинвазивных вмешательств; врожденные и приобретенные кистозные поражения внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, а также послеоперационные механические желтухи, протяженная стриктура желчных протоков и сформированных билиодигестивных анастомозов.

Лапаротомные вмешательства на билиарной системе при МЖДГ, как правило, сопровождалось выполнением различных вариантов холедохотомии, трансдуоденальной папиллосфинктеротомии с обязательным дренированием желчных протоков. По показаниям первичные оперативные вмешательства из лапаротомного доступа также завершались формированием различных вариантов реконструктивно-восстановительными вмешательствами с формированием билиодигестивных анастомозов.

Таким образом, до настоящего времени традиционные лапаротомные вмешательства остаются в арсенале хирургов для лечения пациентов МЖДГ.

5.3.1. Особенности персонифицированной тактики лечения больных механической желтухой доброкачественного генеза в основной группе

С внедрением новых технологий в практическую хирургию появились различные варианты миниинвазивных хирургических вмешательств, которые у 234 (75,4%) пациентов основной группы были применены. Учитывая тот факт, что больные МЖДГ достаточно сложные и тяжелые для лечения как уже отметили применяли 2-х этапные методы лечения. Выбор способа и метода миниинвазивного декомпрессивного лечения осуществляли персонифицировано в каждом конкретном случае с обязательным проведением комплексной консервативной терапии механической желтухи и печеночной недостаточности. Двухэтапная тактика позволила уменьшить хирургическую агрессию, что имеет большое значение в лечении пациентов пожилого и старческого возраста.

Первоначально на фоне применения комплексной консервативной терапии, с целью нормализации желчеоттока выполнялись миниинвазивные декомпрессивные вмешательства на желчных протоках, которые в основном были направлены на ликвидацию патогенетического механизма, приводящего к развитию печеночной недостаточности и воспалению в желчевыводящих путях.

В своих исследованиях эффективно использовали малотравматичные способы ликвидации МЖДГ, а также разработанные и усовершенствованные в клинике методики, которые основаны на эндоскопических и чрескожных вмешательствах. В 258 (83,2%) наблюдениях из 310 больных основной группы на фоне патогенетически обоснованного комплексной предоперационной медикаментозной терапии выполнялись миниинвазивные декомпрессивные вмешательства в различных модификациях.

Необходимо отметить, что у 24 (7,7%) больных по различным причинам не удалось выполнить миниинвазивные декомпрессивные вмешательства (таблица 37).

Таблица 37 – Причины и количество неудач малоинвазивного лечения МЖДГ у больных основной группы (n=24)

Патология	Причины неудач	Количество	%
Холангиолитиаз	Невозможность захватить конкремент	3	1,0
Атипичное расположение БС ДПК	Невозможность канюляции общего желчного протока	2	0,6
Крупный (-е) конкремент	Невозможность завести корзину за конкремент	2	0,6
Крупный парапапиллярный дивертикул	Невозможность канюляции	2	0,6
Фиксированные конкременты	Невозможность завести корзину за конкремент	2	0,6
Рубцовые протяженные стриктуры БС ДПК	Невозможность выполнения канюляции зоны сужения	4	1,3
Стеноз ГЕА	Невозможность канюляции. Длинная петля по Ру или Брауну	5	1,6
Клипсы на общем желчном протоке или лигатура	Невозможность проведения релапароскопии	4	1,3
Всего	-	24	7,7

Как видно, чаще всего причинами невозможности проведения декомпрессивных вмешательств на желчных протоках эндоскопическим путем при МЖДГ являлись протяженные рубцовые стриктуры БС ДПК (n=4) и ГЕА (n=5), когда не удавалось адекватно канюлировать БС ДПК и зону сужения. Основными причинами невозможности выполнения миниинвазивных вмешательств при МЖДГ являлись фиксированные конкременты (n=2), холангиолитиаз (n=3), а также наличие длиной

приводящей петли, пострезекционные состояния (n=3), когда не удавалось провести дуоденоскопию в ДПК к области БС ДПК. Не удаchi возникли также при наличии у пациентов атипичного расположения БС ДПК (n=2), крупного конкремента (n=2) и дивертикула (n=2), при которых не удавалось канюлировать ОЖП (n=4), либо завести корзину за конкремент. В 4 случаях из-за тяжести состояния и характера патологии при послеоперационной желтухе релапаротомия провести не удалось.

Как уже отметили, при МЖДГ 234 больным были выполнены различные варианты миниинвазивного лечения, которые приведены в таблице 38.

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).

Двухэтапные методы хирургического лечения МЖДГ выполняли в 120 (38,7%) случаях, при холедохолитиазе (n=51), стенозе БС ДПК (n=25), механической паразитарной желтухе (n=40) и рубцовых стриктурах желчных протоков (n=4). При этом двухэтапные миниинвазивные вмешательства были выполнены 57 (18,4%). Так ЭПСТ + ЛХЭ в 12 (3,9%) наблюдениях, ЧЧХС + ЭПСТ в 28 (9,0%), ЭПСТ с НБД + ЛХЭ – 9 (2,9%) и в 8 (2,6%) наблюдениях ЭПСТ + ЛХЭ с ХДА. Двухэтапные комбинированные оперативные вмешательства с применением миниинвазивных методик на первом этапе, а на втором традиционные открытые вмешательства были выполнены в 63 (20,3%) наблюдениях. При этом при МЖП обусловленное эхинококкозом печени и желчных протоков в 40 (12,9%) случаев производили ЭПСТ удаление элементов эхинококковой кисты и хитиновой оболочки (n=37) с НБД на втором этапе выполнялось эхинококкэктомия (n=30) и атипичная

резекция печени (n=7). В 3 случаях при первичном эхинококкозе ОЖП выполняли ЧЧХС, а на втором этапе резекцию суженного участка ОЖП с ГЕА. Кроме того, традиционные открытые вмешательства на втором этапе выполнялись после ЧЧХС (n=16), ЭПСТ (n=4), а также ЧЧХС + ЧМДС (n=3).

Таблица 38 – Характер миниинвазивных декомпрессивных вмешательств при МЖДГ у больных основной группы (n=234)

Вид вмешательства	Число наблюдений	
	Абс.	%
Эндоскопические траспапиллярные вмешательства в моноварианте (n=107)		
ЭПСТ	31	10,0
ЭПСТ с литоэкстракцией	63	20,3
ЭПСТ + НБД	13	4,2
Видеолапароскопическая холецистэктомия, холедохолитомия (n=7)		
ЛХЭ + холедохолитомия. Ушивание раны ОЖП	3	1,0
ЛХЭ + холедохолитомия + ХДА	4	1,3
Двухэтапные вмешательства (n=120)		
ЭПСТ + ЛХЭ	12	3,9
ЭПСТ с НБД + ЛХЭ	9	2,9
ЧЧХС + ЭПСТ с литоэкстракцией	28	9,0
ЭПСТ + ЛХЭ с ХДА	8	2,6
ЧЧХС + традиционные вмешательства	4	1,3
ЧЧХС + традиционная ХЭ + ХДА	12	3,9
ЭПСТ с литоэкстракцией + традиционная ХЭ	4	1,3
ЧЧХС + ЧМДС + традиционная ХЭ	3	1,0
ЭПСТ. Экстракция элементов эхинококковой кисты с НБД + традиционная эхинококкэктомия	11	3,5
ЭПСТ с экстракцией элементов эхинококковой кисты. НБД + атипичная резекция печени	7	2,3
ЧЧХС с антеградным дренированием зоны сужения + резекция участка холедоха + ГЕА	3	1,0
ЭПСТ + удаление элементов эхинококковой кисты НБД + ЧЧДЭК + эхинококкэктомия	12	3,9
ЭПСТ с НБД + эхинококкэктомия	7	2,3
Всего	234	75,5

Важное значение придавали эффективности различных методов миниинвазивной декомпрессии желчных путей при МЖДГ. Критериями эффективности миниинвазивных вмешательств являлись положительные

изменения в результатах холангиографического исследования (степень однородности общего желчного протока по данным ЭРПХГ, выполненной на финальном этапе ЭПСТ, либо по данным холедохофистуллографического исследования, выполненного в послеоперационном периоде у пациентов с проведенным наружным дренированием желчных путей), уменьшение количества билирубина в крови, положительные изменения при проведении контрольных УЗИ (однородность крупных желчных протоков, исчезновение признаков билиарной гипертензии).

Особое значение для выбора дальнейшей тактики лечения больных МЖДГ имеет, динамика изменений показателей биохимии крови в различные сроки после миниинвазивных вмешательств. Наиболее эффективным являлось декомпрессия желчных протоков при миниинвазивных вмешательствах – ЭПСТ с НБД (таблица 39).

Таблица 39 – Динамика биохимических показателей в сыворотки крови в разные сроки после ЭПСТ с НБД

Показатель	Исходные данные	Сутки после декомпрессии				p
		1-3	4-6	7-9	10-12	
Билирубин, мкмоль/л:						
Общий	213,1±14,6	163,4±15,6	148,7±15,2	121,4±12,1	91,8±8,2	<0,001
Прямой	89,1±7,1	73,5±7,4	61,8±7,6	51,4±5,2	49,1±7,1	<0,001
Непрямой	123,9±9,0	99,2±10,2	94,5±8,4	77,3±6,5	70,1±6,9	<0,001
АсАт, ед.	149,1±12,1	134,1±11,4	92,2±9,4	74,2±6,3	71,1±7,1	<0,001
АлАт, ед.	165,2±14,5	152,2±14,5	120,4±18,3	90,1±8,9	87,5±9,9	<0,001
ЩФ, ед.	1089,1±88,0	1022,4±81,3	807,3±52,5	712,7±51,1	697,5±57,6	<0,001
ГГТП, ед.	190,4±14,7	172,3±10,2	153,4±9,7	100,2±13,3	82,2±12,5	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей в динамике (по критерию Фридмана)

На первом этапе ЭПСТ с НБД были выполнены у 120 пациентов с МЖДГ. Для дренирования желчевыводящих протоков применялись катетеры длиной в 2,0 м и с наружным диаметром 2,4 мм. Статистически значимое уменьшение концентрации общего и непрямой фракции билирубина по отношению к исходным значениям наблюдалось спустя 4-6-е суток после

проведения декомпрессии, а прямой фракции билирубина – спустя 7-9 суток.

Уменьшение показателей всех фракций билирубина при сравнении с первоначальными значениями отмечалось спустя 10-12 суток. Уменьшение показателей АсАт и ЩФ отмечалось к 4-6 суткам после проведения декомпрессии, а показатели АлАт и ГГТП снижались к 7-9 суткам. Вместе с тем, спустя 7-9 суток после декомпрессии наблюдалось уменьшение количества всех печеночных ферментов при сравнении с первоначальными значениями.

ЧЧХС выполнения на первом этапе 54 больным. Динамика биохимических показателей после этой манипуляции представлены в таблице 40.

Таблица 40 – Биохимические показатели сыворотки крови после ЧЧХС у больных МЖДГ (n=54)

Показатель	Исходные данные	Сутки после декомпрессии				p
		1-3	4-6	7-9	10-12	
Билирубин, мкмоль/л:						
Общий	215,2±18,6	190,4±18,7	140,3±13,4	137,1±17,2	108,3±12,2	<0,001
Прямой	105,8±10,7	84,2±9,4	97,5±9,2	75,7±8,7	68,2±7,9	<0,001
Непрямой	150,4±12,2	116,3±14,4	96,3±8,7	83,9±7,1	72,3±7,7	<0,001
АсАт, ед.	151,1±23,9	114,1±26,4	96,9±8,7	83,4±7,1	88,2±9,3	<0,001
АлАт, ед.	134,2±19,1	115,2±18,5	104,5±12,6	89,6±6,4	88,7±9,5	<0,001
ЩФ, ед.	1336,6±142,1	1006,3±104,2	907,5±71,6	874,2±64,3	744,2±61,5	<0,001
ГГТП, ед.	259,4±21,7	132,3±11,8	124,9±22,4	114,2±14,5	105,7±11,7	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей в динамике (по критерию Фридмана)

После выполнение ЧЧХС выделялось более 2 л желчи за сутки. Было обнаружено, что показатели всех фракции билирубина, также ферментов печени достоверно уменьшались спустя 1-3 суток после выполнения дренирующих вмешательств. Последующее уменьшение показателей общего и прямого билирубина отмечалось к 4-6 суткам, а показателей непрямого билирубина только к 10-12 суткам. При этом не наблюдалось последующее

уменьшение показателей активности печеночных ферментов в течение всего периода исследования.

Необходимо отметить, что ЧЧХС уровень АсАт соответствовал таковому в группе с НБД, а уровень ААт был достоверно ниже, чем после НБД.

После выполнения миниинвазивных декомпрессивных вмешательств у больных МЖДГ при наличии еще и гнойного холангита (n=69) наблюдалось выделение гнойной желчи с содержанием фибрина. У таких больных выполнялась аспирация желчи по установленному катетеру для проведения бактериологического её анализа и исследования чувствительности к антибиотикам.

Анализ характера бактериальной флоры в составе желчи у пациентов с МЖДГ, осложненной гнойным холангитом, показал наличие таких аэробных микроорганизмов, как энтеробактерии, *Escherichia coli*, протей, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus*. При этом отмечалось превалирование *Escherichia coli*. Из числа возбудителей анаэробной неклостридиальной инфекции чаще всего встречались бактероиды и фузобактерии (таблица 41).

Таблица 41 – Характер микрофлоры у больных МЖДГ, осложненной гнойным холангитом (n=69)

Возбудитель	Число пациентов	
	Абс.	%
Аэробы и факультативные анаэробы (n=49)		
<i>E.Coli</i>	31	44,9
<i>Bateus vulgaris</i>	20	29,0
<i>Klebsiella</i>	17	24,6
<i>Staphillococcus</i>	12	17,4
<i>Pseudomonos aeruginosa</i>	8	11,6
<i>Enterobacter</i>	4	5,8
<i>Streptococcus</i>	3	4,3
Облигатные анаэробы (n=20)		
<i>Bacteria fragilas</i>	12	17,4
<i>Fusobacterium martbotium</i>	8	11,6
<i>Peptococcus</i>	6	8,7

Результаты исследования резистентности патогенов к антибактериальным препаратам показал отсутствие чувствительности у многих штаммов доксицилину, амикацину, цефалоспорином I-III поколений, фторхинолоном I-II поколений. При этом чаще всего бактерии оказывались чувствительными к антибактериальным препаратам из группы бета-лактамов - карбопенемам (имепенму – в 80% случаев, цефепиму – в 61% случае и его сочетание с амикацином, а также к цефтриаксону и сульбактамам).

Как уже было отмечено наряду с миниинвазивными вмешательствами больным МЖДГ, для снижения частоты послеоперационных осложнений со стороны печени, почек и головного мозга, а также других органов и систем проводилось также комплексная патогенетически обоснованная консервативная терапия.

В зависимости от клинической ситуации с учетом персонафицированного подхода больным проводили комплексную патогенетически обоснованную терапию и в послеоперационном периоде.

5.4. Персонафицированное консервативное послеоперационное лечение механической желтухи доброкачественного генеза

При возникновении гнойно-септических осложнений больных МЖДГ важное значение имеет изучение роли иммунокомпетентности организма и методов ее коррекции.

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 применении иммунофана. Ведение препарата начинали сразу пред- и послеоперационном периоде. Препарат вводили внутримышечно в дозе 1,0 мл, 0,005% раствора ежедневно курсом 10 инъекций.

В динамике комплексного лечения МЖДГ у пациентов, которым в схему лечения была включена иммунокорректирующая терапия, по

сравнению с пациентами, которым не была проведена коррекция иммунных сдвигов, отчетливо отмечалась нормализация иммунных сдвигов (таблица 42).

Таблица 42 – Динамика иммунологических показателей у пациентов с МЖДГ средней и тяжелой степени

Показатели	Нормальные значения	30≤SAPS II≤40 (n=18)	SAPS II≥41 (n=18)	Контрольная группа 30≤SAPSII≤40 (n=25)	p
CD3 ⁺ , x10 ⁹ /л	1,0-2,4	1,29±0,04	1,02±0,03 p ₁ <0,01	0,86±0,09 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	<0,001
CD4 ⁺ , x10 ⁹ /л	0,6-1,7	0,64±0,03	0,61±0,07	0,51±0,12	>0,05
IL-2, кU/ml	0,4-1,3	0,76±0,06	0,51±0,02 p ₁ <0,001	0,39±0,04 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	<0,001
IgA, мг/мл	0,9-4,5	2,79±0,11	3,34±0,06 p ₁ <0,001	5,04±0,32 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
IgM, мг/мл	1,0-2,4	2,01±0,3	2,13±1,05	2,63±0,8	>0,05
ЦИК, %	<70	65,3±9,6	70,2±5,4 p ₁ >0,05	80,74±8,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
IL-6, IU/ml	2,4-4,6	3,55±0,59	3,96±0,80 p ₁ >0,05	5,15±0,67 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Фагоцитарный индекс, %	50-90	65,2±10,6	62,23±7,07 p ₁ >0,05	52,1±11,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	<0,01
Фагоцитарное число	2-9	8,9±2,01	9,2±3,2 p ₁ >0,05	12,0±3,32 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	<0,01

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе с 30≤SAPS II≤40, p₂ - статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе сSAPS II≥41(p₁– p₂ - по U-критерию Манна-Уитни)

Так, у пациентов, не получавших иммунокорректирующую терапию, в показателях иммунограммы отмечали следующее: повышенные показатели уровня содержания в сыворотке крови IgA (5,04±0,32мг/мл) и

циркулирующие иммунные комплексы - ЦИК ($80,74 \pm 8,15\%$), увеличение показателей IL-6 ($5,15 \pm 0,67 \text{ IU/ml}$), увеличение показателей фагоцитарного числа ($12,0 \pm 3,32$).

При проведении иммунокорректирующей терапии у больных наблюдалось восстановление нормальных показателей иммунологического исследования. Кроме того, отмечалось увеличение показателей Т-лимфоцитов и Т-хелперов, которые изначально были сниженными. При использовании триптофана изменения со стороны показателей IL-2 и IL-6 имели разнонаправленный характер с влиянием на выработку иммунных медиаторов, в зависимости от начальных показателей данных цитокинов. Отмечалась нормализация и со стороны показателей уровня содержания в сыворотке крови IgA ($2,79 \pm 1,11 \text{ мг/мл}$ и $3,34 \pm 0,6 \text{ мг/мл}$) и IgM ($2,01 \pm 0,3 \text{ мг/мл}$ и $2,13 \pm 1,05 \text{ мг/мл}$), уменьшение показателей ЦИК ($65,3 \pm 9,6\%$ и $70,2 \pm 5,4\%$), а также и усиление фагоцитарной активности ($65,2 \pm 10,6\%$ и $62,23 \pm 7,07\%$).

При исследовании степени выраженности эндогенной интоксикации у пациентов с МЖДГ было обнаружено наличие умеренной связи между показателями ОКА и степенью тяжести по шкале SAPS II ($r=0,43$, $p < 0,001$). Показатели ОКА у пациентов с легкой степенью тяжести МЖДГ составляли в среднем $32,3 \pm 8,8 \text{ г/л}$, при средней степени тяжести – $27,8 \pm 7,3 \text{ г/л}$, а при тяжелой системы – $24,2 \pm 5,4 \text{ г/л}$. При проведении корреляционного анализа между показателями ЭКА и шкалой SAPS II коэффициент корреляции составил $0,47$ ($p < 0,001$). Показатели ЭКА у здоровых лиц в среднем составили $36,4 \pm 5,2 \text{ г/л}$, у пациентов с МЖДГ легкой степени этот показатель составил $27,1 \pm 7,0 \text{ г/л}$, у пациентов со средней степенью МЖДГ – $22,4 \pm 5,6 \text{ г/л}$, а у при тяжелой желтухе данный показатель составил $18,5 \pm 5,3 \text{ г/л}$.

Изучение динамики показателей ЭКА у больных с МЖДГ на фоне применения иммунокорректирующей терапии свидетельствует о снижении показателей эндотоксемии (таблица 43).

Таблица 43. – Динамика показателей ЭКА у больных с МЖДГ средней и тяжелой степени (n=66)

Степень тяжести МЖ	Показатели ЭКА, г/л			p
	Норма	До	После	
Легкая степень (n=15)	36,4±5,2	25,7±4,2	38,4±6,2	<0,001
Средняя степень (n=18)		21,6±4,7	29,9±6,2	<0,05
Тяжелая степень (n=18)		18,1±5,8	32,2±7,5	<0,001
Контрольная группа (n=15)		22,1±5,2	24,2±5,1	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона)

До проведения комплексного лечения во всех группах отмечалось достоверное уменьшение показателей ЭКА. В процессе лечения к 5-6 суткам после разрешения холестаза значение ЭКА у пациентов со средней и тяжелой степенью желтухи повысилось на 15% и 29,2%, а у пациентов контрольной группы отмечена тенденция к снижению показателей на 8,1%. Более выраженная нормализация показателей ЭКА отмечалась у пациентов с МЖДГ средней и тяжелой степени на 15-18 день после ликвидации холестаза. Так, у больных со среднетяжелой степенью холестаза отмечалось повышение значений ЭКА на 28,2% от исходных величин (p<0,001). При этом у больных с тяжелой степенью патологии на фоне проводимого иммунокорректирующего лечения показатели ЭКА повысились на 4,3% относительно исходных величин (p<0,001) и приближались к таковым значениям в группе здоровых лиц (p>0,05).

Таким образом, динамика изменений результатов исследования альбумина в крови показало, что на фоне применения иммуномодулятора в комплексной терапии пациентов с МЖДГ отмечалось более значимое

уменьшение выраженности эндогенной интоксикации и усиление дезинтоксикационного влияния альбумина.

Исследование уровня ЭКА у больных МЖДГ, имеющих гнойно-воспалительные осложнения в виде гнойного холангита (n=2), нагноения раны (n=5), подпеченочного абсцесса (n=2), показало, что в динамике отмечается достоверное снижение ЭКА до $22,7 \pm 5,4$ г/л. Обнаруженная корреляционная связь между показателями ЭКА и частотой возникновения осложнений показала высокую чувствительность данного теста, что свидетельствует о возможности использования показателей ЭКА в качестве фактора прогноза.

Было установлено, что в группе пациентов, у которых в лечении применялись иммунокорректирующие средства, риск возникновения гнойно-воспалительных осложнений был ниже в 4,8 раза.

Наши исследования и данные литературы подчеркивают, что при МЖДГ в развитии дисфункции эндотелия и печеночной недостаточности возникает дисбаланс и сдвиги как в иммунном, так и в цитокиновом статусе, коррелирующие с данными биохимического исследования. Исследование показало, что при иммунологических нарушениях у больных МЖДГ на локальном и общем уровне миниинвазивные декомпрессивные вмешательства и классическое комплексное лечение не приводят к нормализации «иммунного баланса» и «цитокинового баланса».

Системную цитокинотерапию (СЦТ) проводили 28 больным в постдекомпрессионном периоде с тяжестью МЖДГ класс В и С, при этом применяли внутривенно ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин - 2) в 400 мл изотонического раствора NaCl в течение 4-6 часов со скоростью 1-2 мл в минуту через сутки с учетом степени тяжести печеночной недостаточности и выраженности изменения показателей цитокина. У больных с I степенью печеночной недостаточности данное средство использовалось в дозировках по 0,25 мг (250000 МЕ) двукратно в сутки, у больных со II степенью ПН – в дозировках по 0,5 мг (500000 МЕ) двукратно

в сутки, у больных с III степенью ПН – в дозировках по 1 г (1000000 мг) двукратно в сутки, а у больных с IV степенью ПН и МЖДГ, осложнившейся развитием гнойного холангита – в дозировках по 1 г (1000000 МЕ) трижды в течение дня. Во избежание утраты биологической активности ронколейкина в емкость с содержанием данного препарата добавляли 10% раствор человеческого сывороточного альбумина, количество которого зависит от дозы ронколейкина. Так при дозировке препарата ронколейкина 0,25 мг добавляли 4 мл альбумина; при дозировке 6 мг – 0,5 мг альбумина, а при дозировке 1 г – 8 мг альбумина. У пациентов с МЖДГ, осложнившейся развитием гнойного холангита, капельно через установленный в холедох дренаж капельно вводили 1 г ронколейкина на 50 мл физиологического раствора NaCl на протяжении 3 часов один раз в сутки 3-дневным курсом.

Результаты применения ронколейкина и после выполнения миниинвазивных декомпрессивных вмешательств у 28 больных основной группы представлены в таблице.

При исследовании показателей иммунологического и цитокинового баланса у больных контрольной группы на момент госпитализации было обнаружено наличие вторичного иммунодефицита по депрессивному варианту с ухудшением показателей состояния клеточного иммунитета на фоне повышения активности гуморального иммунитета (табл. 44).

Стоит подчеркнуть, что вне зависимости от выраженности печеночной недостаточности и развития гнойного холангита ГХ, наблюдалось уменьшение показателей соотношения $TNF\alpha/IL-10$ и $IL-2/IL-4$ при их сравнении с таковыми в норме. У больных с I степенью ПН был обнаружен оптимальный иммунный ответ вследствие функционирования компенсаторных механизмов. В группе больных со II степенью ПН наблюдалось усиление напряжения иммунной системы, достигающей уровня декомпенсации, а в группе пациентов с III степенью печеночной недостаточности наблюдался слабый иммунный ответ и наличие выраженной иммунной депрессии с нарушением цитокинового баланса. Заметные

изменения с признаками развития вторичного иммунодефицита и значительным смещением равновесия в цитокиновом статусе наблюдались у больных с IV степенью печеночной недостаточности.

Таблица 44 – Показатели клеточного и гуморального иммунитета и цитокинового профиля у больных с МЖДГ в динамике

Показатели	Контрольная группа (n=40)			Основная группа (n=46)			Норма (n=20)
	До операции	После операции	p	До операции	После операции	p	
CD3, %	37,7±1,1	44,1±1,2	<0,001	38,4±1,1	51,8±1,2*	<0,001	61,2±1,3
CD4, %	19,4±0,9	24,7±0,7	<0,001	21,4±0,9	32,4±0,8*	<0,001	38,6±1,1
CD8, %	18,1±0,4	20,4±0,7	<0,001	18,2±0,3	21,8±0,5	<0,001	22,4±0,6
CD19, %	28,9±0,7	27,1±0,5	<0,05	28,3±0,7	24,1±0,5*	<0,001	22,1±0,6
Ig M, г/л	3,28±0,10	2,56±0,05	<0,001	3,34±0,07	2,24±0,08*	<0,001	1,97±0,10
Ig A, г/л	4,02±0,16	4,01±0,11	>0,05	4,85±0,14*	3,57±0,07*	<0,001	3,06±0,14
Ig G, г/л	17,2±0,7	14,8±0,4	<0,001	16,4±0,6	13,4±1,3	<0,01	12,4±0,3
ЦИК, усл.ед	255,2±12,0	157,1±6,5	<0,001	239,2±9,6	91,2±3,6*	<0,001	60,2±5,4
TNF α , пкг/мл	80,1±3,1	85,3±3,9	>0,05	91,9±3,1*	58,3±2,2*	<0,001	40,5±1,7
IFN γ , пкг/мл	81,2±2,9	86,3±2,8	<0,05	79,9±3,1	63,4±2,2*	<0,001	56,1±3,6
IL-2, пкг/мл	28,9±0,9	36,6±1,7	<0,001	31,6±0,6	37,6±1,1	<0,001	36,1±1,5
IL-4, пкг/мл	46,9±2,3	53,2±3,3	<0,05	48,6±2,2	36,1±1,2*	<0,001	28,2±1,4
IL-6, пкг/мл	38,9±2,3	54,1±3,1	<0,001	39,3±2,4	26,4±1,4*	<0,001	18,2±1,1
IL-10, пкг/мл	25,1±1,4	32,4±1,7	<0,001	27,1±1,2	19,2±1,3*	<0,001	14,1±1,5
TNF α /IL-10	4,12±0,16	3,08±0,15	<0,001	3,74±0,8	3,18±0,4	>0,05	3,3±0,2
IL-2/IL-4	0,82±0,09	0,95±0,05	>0,05	0,71±0,04	1,10±0,01*	<0,001	1,36±0,15

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в динамике (по T-критерию Вилкоксона); * - p<0,05 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Повышенные показатели TNF α и интерлейкинов 4, 6, и 10, а также уменьшение показателей IL-2 говорили о неблагоприятном течении патологии. После проведения декомпрессивных вмешательств желчевыводящих протоках у пациентов с МЖДГ отмечалось уменьшение

показателей В-клеток, концентрации иммуноглобулинов А, М, G и уровня ЦИК. Показатели содержания IFN_4 , IL-6 и IL-10 в плазме крови у больных контрольной групп, где использовались классические методы консервативного лечения, были увеличенными в течение первых 3 суток, а показатели IL-4 – на протяжении 7 суток после проведения хирургического вмешательства с последующим их падением. Показатели IL-2 после выполнения хирургического вмешательства уменьшались по отношению к первоначальным величинам, а в последующем наблюдалось их увеличение.

Подробный анализ изменения показателей концентрации IFN_4 и интерлейкинов 4 и 6 в желчи и крови свидетельствовал о том, что данные показатели в протоковой желчи до проведения декомпрессивных вмешательств на желчевыводящих протоках у больных с ПН различной степени тяжести были выше, чем в крови. Спустя 3 суток после выполнения декомпрессивных вмешательств наблюдалось уменьшение показателей концентрации в протоковой желчи всех исследуемых цитокинов. Через 7 дней наблюдалось уменьшение показателей содержания в протоковой желчи $TNF\alpha$, IL-4 и IL-6 при сравнении с таковыми на 3-и сутки.

Полученные нами результаты свидетельствовали о том, что при иммунодефиците локального и системного характера применение традиционного комплекса лечения у пациентов с МЖДГ после проведенных декомпрессивных вмешательств на желчевыводящих путях не способствует оптимальному восстановлению «иммунного баланса» и цитокинового статуса.

Обнаруженные изменения со стороны иммунологических показателей и уровня цитокинов, а также низкие показатели содержания эндогенного IL-2 явились показаниями для включения в комплекс консервативного лечения у 40 больных из основной группы препарата ронколейкин с учётом степени тяжести печеночной недостаточности и степени иммунодепрессии. Включение ронколейкина в комплексное лечение у больных основной группы привело к нормализации показателей Т и В клетки, уровня цитокинов

и иммунологических показателей. У этих пациентов к концу курса данной терапии отмечалось сохранение цитокинового ответа на достаточном уровне, однако при этом заметно снижался дисбаланс между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами.

Необходимо подчеркнуть, что ронколейкин способствовал эффективному уменьшению показателей концентрации в протоковой желчи $\text{TNF}\alpha$ – до $58,3\pm 2,2$ пкг/мл, интерлейкина 4 – до $36,1\pm 1,2$ пкг/мл и интерлейкина 6 – до $26,4\pm 1,4$ пкг/мл у пациентов с МЖДГ, осложнившейся развитием ГХ и ПН. Так, спустя 7 дней после проведения декомпрессивных вмешательств показатели содержания в протоковой желчи $\text{TNF}\alpha$, IL-4 и IL-6 у больных основной группы были заметно ниже, чем у больных контрольной группе на 50,2, 44,5 и 57,3% соответственно.

Из общего числа 86 пациентов МЖДГ летальный исход наступил в 4 (4,6%) случаях, при этом в контрольной группе – в 3 (3,45%) случаях, а в основной группе – в 1 (1,15%) случае.

Полученные результаты показали, что включение в комплексную терапию больных с МЖДГ препарата ронколейкин способствует сокращению частоты развития осложнений после хирургических вмешательств с 12,8 до 4,3%, а также повышению эффективности их хирургического лечения.

5.5. Радикальные операции после выполнения на первом-этапе миниинвазивных декомпрессивных вмешательств в основной группе больных механической желтухой доброкачественного генеза

После эффективного разрешения МЖДГ на первом этапе миниинвазивными вмешательствами при МПЖ обусловленное эхинококкозом печени (n=40), рубцовой стриктуре желчных протоков и сформированных билиодигестивных анастомозов (n=4), а также холедохолитиазе и стенозе БС ДПК (n=15) на втором этапе радикальные оперативные вмешательства из открытого лапаротомного доступа были

выполнены в 49 случаях и из минилапаротомного доступа в 14 наблюдения (таблица 45).

Таблица 45 – Характер радикальных операций после предварительной декомпрессии желчных протоков у больных основной группы

Характер оперативных вмешательств	Кол-во	%
Эхинококкэктомия из лапаротомного доступа	20	6,5
Атипичная резекция печени из лапаротомного доступа	13	4,2
Минилапаротомия. Эхинококкэктомия из печени	5	1,6
Минилапаротомия. Атипичная резекция печени	2	0,6
Гепатикоэюноанастомоз из лапаротомного доступа	8	2,6
Минилапаротомия. Холедоходуоденостомия	7	2,3
Лапаротомия. Трансдуоденальная папиллосфинктеропластика	8	2,6
Всего	63	20,3

Как видно, наиболее часто в 40 (12,9%) наблюдениях радикальные окончательные оперативные вмешательства были выполнены у пациентов с эхинококкозом печени, где им выполнялись эхинококкэктомии (n=25) и атипичная резекция печени (n=15) которых на высоте МПЖ и печеночной недостаточности выполнить было опасным и рискованным. Реконструктивные вмешательства сформированных билиодигестивных анастомозов осложненное стриктурой и холангитом после декомпрессии желчных протоков было в 8 (2,6%) случаях и во всех случаях из лапаротомного доступа. В 7 (2,3%) наблюдениях ХДА сформировали из минидоступа, в 8 (2,6%) из лапаротомного доступа выполнена трансдуоденальная папиллосфинктеропластика. Послеоперационном периоде осложнения различного характера было отмечено у 13 (4,2%) больных, летальных исходов не отмечали.

5.6. Традиционные открытые лапаротомные оперативные вмешательства при механической желтухе доброкачественного генеза у пациентов основной группы

На сегодняшний день применяемые при МЖДГ хирургические вмешательства, проводимые из широкого лапаротомного доступа, постепенно отошли на задний план. Чаще стали использоваться миниинвазивные вмешательства, которые теперь принято называть стандартом тактики хирургического лечения. В этой связи необходимо на современном этапе развития гепатобилиарной хирургии необходимо всесторонне уточнить показания к выполнению операций из лапаротомного доступа у больных с МЖДГ.

В своих наблюдениях нами анализируются 76 (24,5%) больные с МЖДГ, которым выполнялось традиционные лапаротомные открытые вмешательства (таблица 46).

Средний возраст пациентов составил $63,5 \pm 2,7$ лет. Продолжительность состояния гипербилирубинемии до поступления в стационар колебалась от 2 до 25 дней. Показатели общего билирубина в крови у пациентов с продолжительностью течения МЖДГ до 3 дней в среднем составили $97,4 \pm 9,2$ мкмоль/л, с продолжительностью течения МЖДГ 3-10 дней – $156,6 \pm 12,4$ мкмоль/л, а с продолжительностью течения МЖДГ свыше 10 дней – $315,4 \pm 7,3$ мкмоль/л.

Выполнение лапаротомных операций было обусловлено следующими причинами:

1. Неудачи и осложнения, возникшие в процессе проведения ЭПСТ;
2. Отсутствие технических возможностей проведения ЭПСТ;
3. Патология желчных путей и печени (кистозные поражения, эхинококкоз печени и рубцовые сужение) требующей сложного хирургического пособия;

4. Наличие послеоперационной желтухи (перевязка и клипирование ОЖП, синдром недренируемой доли) требующей коррекции с использованием лапаротомных доступов.

Таблица 46 – Характер патологии, вызывающий МЖДГ и требующего традиционного лапаротомного вмешательства (n=76)

Характер заболевания	Количество	%
Неудачи и осложнение при выполнении миниинвазивных вмешательств	24	7,7
Рубцовое сужение желчных протоков	4	1,3
Гепатолитиаз + рубцовое сужение желчных протоков	6	1,9
Рубцовое сужение сформированных билиодигестивных анастомозов:	4	1,3
ГЕА	2	0,6
ХДА	2	0,6
Синдром Мириззи	10	3,2
Врожденные аномалии желчных протоков:	11	3,5
Киста холедоха	7	2,3
Болезнь Кароли	4	1,3
Хронический (головчатый) псевдотуморозный панкреатит	5	1,6
Билиарный панкреатит	4	1,3
Язвенная болезнь осложненной механической желтухой	4	1,3
Послеоперационная желтуха	4	1,3
Всего	76	24,5

При лечении больных МЖДГ из лапаротомного доступа применяли самые различные способы оперативных вмешательств, а также разработанные и усовершенствованные в клинике методики. Вне зависимости от объема открытой операции, выполненной в один момент, почти во всех случаях хирургического вмешательства завершалось наружным дренированием желчевыводящих путей.

5.6.1. Способ диссоциации желчных и панкреатических протоков при механической желтухе доброкачественного генеза

В терапии большинства доброкачественных патологий билиарного тракта проводится диссоциация холедоха и Вирсунгова протока посредством

формирования билиодигестивного анастомоза. Характерной особенностью данного хирургического вмешательства является полное поперечное пересечение общего желчного протока в супрадуоденальном участке, формирование терминолатерального холедохоеюноанастомоза на изолированной петле тощей кишки по способу Ру. Критериями показаний для проведения данных хирургических вмешательств являются МЖДГ, возникшая вследствие развития тубулярной стриктуры холедоха, наличие первичных или рецидивных стриктур большого дуоденального сосочка с расстройствами двигательной функции двенадцатиперстной кишки. Применение данной тактики хирургического лечения позволяет избежать образования камней в «слепом мешке», тем самым, снижает риск рецидива патологии в отдаленном послеоперационном периоде.

Однако применение методики диссоциации желчных и панкреатических протоков в представленном варианте не лишена недостатков главными из которых являются:

1. Отведение желчи в дистальные отделы тонкой кишки, нарушают процессы пищеварения и ферментных дисбалансов в двенадцатиперстной кишке «синдром низкого отведения желчи».
2. Используемая для термино-латерального холедохоеюноанастомоза Ру петля не устойчивая к повреждающему действию желчных кислот и желудочного сока с развитием пептических язв.

Для устранения вышеуказанных недостатков в клинике разработана методика диссоциации желчных и панкреатических протоков, которые устраняют эти недостатки (**Патент РФ №1231 от 28.12.2021**).

По разработанной методике выполняется холецистэктомия, а при отсутствии желчного пузыря сразу выделяется ОЖП из элементов гепатодуоденальной связки и под ее заднюю стенку подводится лигатура, для держалки. ОЖП мобилизуют на 10-15 мм в супрадуоденальной части. Тощую кишку пересекают на расстоянии 50-60 см ниже Трейцовой связки и формируют изолированную по Ру петлю длиной 60 см. При короткой

брыжейке пересекается один радиарный сосуд У-образно выключенном петля тонкой кишки подводится к желчным путям позади поперечно-ободочной кишки через mesocolon. Пересекается ОЖП в супрадуоденальной ее части, а дистальный ее конец зашивают наглухо узловыми швами на атравматической игле 3/0. После этого формируют терминолатеральный гепатикоеюноанастомоз. Для профилактики «синдрома низкого отведения желчи» и улучшения физиологических процессов в двенадцатиперстной кишке между Ру петлей и ДПК формируют межкишечный анастомоз бок в бок (рисунок 46).

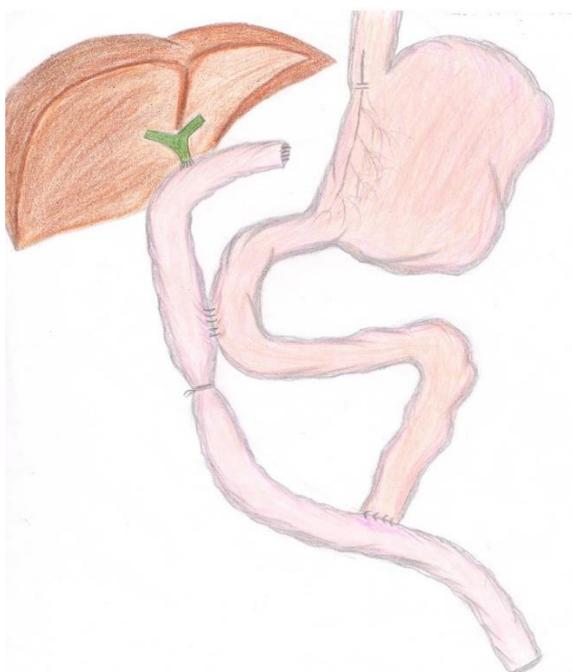


Рисунок 46 – Сформированный гепатикоеюноанастомоз

Ниже межкишечного анастомоза на 5-6 см накладывают заглушку по Шалимову на Ру петлю. В последующем формируют межкишечный анастомоз конец в бок. С целью профилактики пептического поражения Ру-петли кислым желудочным соком операцию дополняют двухсторонней стволовой ваготомией с пилоропластикой.

Таким образом, 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 терминолатерального 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.

Предложенным способом были прооперированы 16 больных, у которых в ближайшем и отдаленном периодах наблюдались хорошие результаты.

Пример. Больной М., 47 лет. Госпитализировано на проведение оперативного вмешательства с диагнозом «Стриктура дистального отдела холедоха. Механическая желтуха». После предварительной предоперационной подготовки больного с учетом до- и интраоперационной находкой проведено операция – лапаротомия, формирования терминолатерального холедохоеюноанастомоза на изолированной по Ру участке тощей кишки, с наложением межкишечный анастомоз бок в бок между Ру петлей и ДПК с последующем заглушкой по Шалимову на Ру петлю с двухсторонней стволовой ваготомией с пилоропластикой, дренирование подпечёчного пространства полихлорвиниловой трубкой выведенной в правой подреберной области. Швы на рану. В послеоперационном периоде получала соответствующую комплексную консервативную терапию. На 5-е сутки после операции после проведения контрольного ультразвукового исследования удалена подпеченочная дренажная трубка. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений, заживление первичным натяжением. На 10-е сутки после контрольного проведения ультразвукового исследования и оценка биохимических анализов крови, больная выписана домой в удовлетворительном состоянии.

5.6.2. Способ поперечного холедоходуоденоанастомоза

Формирование ХДА при лечении больных стенозом БС ДПК, осложненным МЖДГ, является часто используемым методом

хирургического вмешательства. Несмотря на часто встречаемые и справедливо отмечаемые минусы данного метода, этот вид билиодигестивного анастомоза до сих пор используется в практической хирургии. Основным его минусом является так называемый «слепой мешок», который остается при наложении супрадуоденального холедоходуоденоанастомоза по типу «бок в бок». Симптомокомплекс «слепой мешок» на английском языке звучит *sump syndrome*, что в переводе слова «*sump*» на русский язык означает отстойник, колодец, выгребная яма. В патогенезе развития данного синдрома играют роль застойные процессы, которые возникают вследствие недостаточного дренирования резервуара между сформированным анастомозом и БДС. В результате создаются условия для скопления в этом участке литогенной желчи, лейкоцитарно-тканевого детрита, возникновения застойных явлений, усиления активности бактериальной флоры и развития холангита.

Кроме вышеуказанного недостатком формирования ХДА, особенно бок в бок, является рефлюкс дуоденального содержимого в общий желчный проток. Развитие регургитационного холангита еще больше усугубляет течение послеоперационного периода и нередко требующего повторного сложного реконструктивного вмешательства.

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

Разработанная методика поперечного ХДА предполагает наложение билиодигестивного анастомоза позади двенадцатиперстной кишки, что способствует снижению натяжения тканей в области анастомоза и оказывает благоприятное воздействие на регенеративные процессы. Это происходит благодаря возможности мобилизации двенадцатиперстной кишки по Кохеру и проведения высокоточных манипуляций с находящимся позади ДПК участком холедоха. Большим плюсом данного способа наложения ХДА

можно считать формирование арефлюксного анастомоза в отлогом месте расширенного участка холедоха сразу же над местом стеноза, это позволяет предупредить развитие «sumpsyndrome», который приводит к возникновению застойных явлений и развитию холангита.

После проведения лапаротомии выполняется мобилизация двенадцатиперстной кишки по Кохеру. Далее верхний участок кишки выделяли от элементов печеночнодвенадцатиперстной связки до панкреатического отдела, т.е. в максимальной степени дистально. На задней поверхности двенадцатиперстной кишки по обе стороны от места предполагаемого формирования отверстия, с отступом по 1,5-2 см вверх и вниз накладывали 4-6 швов в поперечном направлении захватывая края мышечной и адвентициальной оболочек, благодаря чему в просвете ДПК образовались дополнительные складки, являющейся одним из компонентов арефлюксного клапана. После этого в ретродуоденальном участке холедоха выполняли поперечную холедохотомию длиной 15-20 мм, а также на противоположном участке - на задней поверхности ДПК, производили поперечную дуоденотомию (рисунок 47).

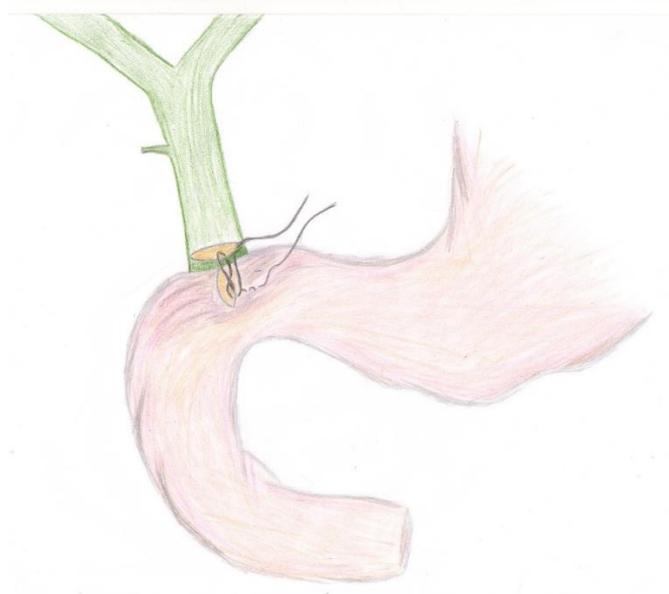


Рисунок 47 – Формирование ретродуоденального поперечного холедоходуоденоанастомоза с наложение гофрирующих швов

Для формирования задней губы анастомоза накладывались отдельные узловыe швы с использованием рассасывающегося шовного материала размерами 4/0-5/0 на атравматической колющей игле.

Переднюю губу анастомоза формировали в манжеточной форме с наложением одномоментных комбинированных швов между ОЖП и ДПК.

По разработанной методике оперировано 7 больных с МЖДГ с хорошими непосредственными и отдаленными результатами.

5.6.3. Способ формирования регепатикоеюноанастомоза при рубцовых стриктурах желчных протоков, осложненных развитием механической желтухи доброкачественного генеза

Одним из тяжелых и опасных осложнений, сформированных билиодигестивных анастомозов является развитие рубцовых стриктур, сопровождающихся МЖДГ, холангитом, требующих повторного хирургического лечения. Необходимо отметить, что наиболее часто наблюдается сужение гепатикоеюноанастомозов, которое в большинстве случаев обусловлено развитием тяжелых послеоперационных осложнений, расстройствами кровообращения в расположенных вне печени желчных протоках, различием диаметров соединяемых участков желчных протоков и тонкой кишки, возникновением натяжения тканей в области анастомоза, а также неоднократными хирургическими вмешательствами на желчных протоках и т.д.

Рубцовое сужение гепатикоеюноанастомоза осложняется не только МЖДГ и гнойным холангитом, но и развитием гепатолитиазом требующей повторного реконструктивного вмешательства.

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 регепатикоеюноанастомоз накладывали на неизмененных для анастомозирования тканей (**Рац. удост. №3442/R830 от 12.11.2021**).

Техника операции: После выполнения лапаротомии и деликатного выделения ГЕА в проксимальном и дистальном направлении в участке достаточно интактной для создания новой площадки для формирования регепатикоеюноанастомоза. После этого приводящую петлю к зоне ГЭА пересекают в поперечном направлении общий печеночный проток также пересекается выше анастомоза. По необходимости расширяют правый либо левый печеночный проток для формирования нео-гепатикоеюноанастомоза. Ру-петля резецируется дальше до сформированного энтеро-энтероанастомоза и повторно выделяют Ру-петлю на 80-90 см. Формируют гепатико- и(или) бигепатикоеюноанастомоз конец в бок с выведением проксимального участка Ру-петле на 15-20 см под кожу в правом подреберье (рисунок 48).

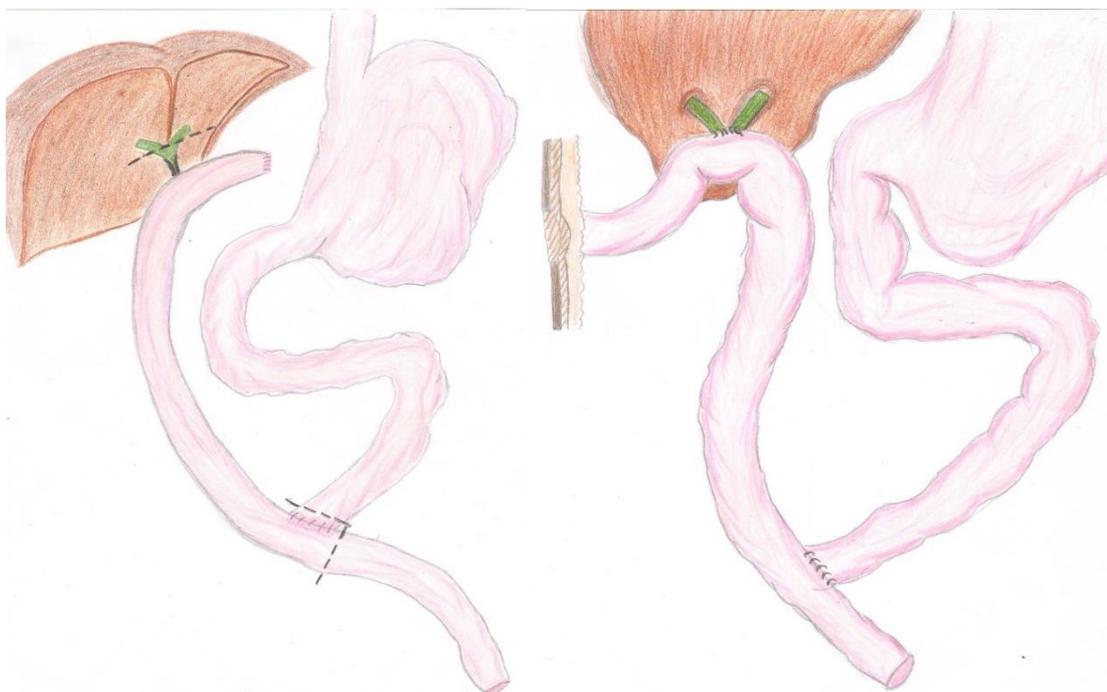


Рисунок 48 – Способ формирования регепатикоеюноанастомоза

В последующем место подкожного выведения проксимального конца Ру-петли не трудно определит по рубцу на коже. При необходимости и показанием конечный отрезок Ру-петли выведенное под кожу можно использовать для энтероскопического исследования зоны ГЕА и разбуживающих, и стентирования. Предложенная методика эффективно применена в 2-х наблюдениях.

5.6.4. Характер первично радикальных открытых операций при механической желтухе доброкачественного генеза у больных основной группы

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 сложные разнообразные по характеру и объёму оперативные вмешательства.

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.

Объём и характер выполняемых оперативных вмешательств представлены в таблице 47.

При синдроме Мириззи (n=6), билиарном панкреатите (n=4), рубцовой стриктуре БС ДПК и ОЖП (n=4), а также ХДА (n=2) в 16 наблюдениях выполняли диссоциацию желчных и панкреатических протоков по методике клиники, для коррекции МЖДГ. Для разрешения МЖДГ в 17 случаях выполняли холецистэктомию с холедохолитотомией и дренирования ОЖП по Робсону (n=6), с формированием ХДА по разработанной в клинике методике (n=4) и с двойным внутренним дренированием (n=3), а также с трансдуоденальной папиллосфинктеропластикой (n=4). В 6 наблюдениях при рубцовой стриктуре ОЖП и наличием гепатолитиазе и синдроме Мириззи (n=2) выполняли резекцию печени с формированием бигепатикоеюноанастомоза. Особого подхода требовали оперативные вмешательства у больных с кистозными пороками ОЖП, осложненное стриктурой и холангитом в 7 наблюдениях выполняли экстирпацию

кистозной трансформации ОЖП в пределах здоровых тканей с формированием гепатикоеюноанастомоза по Ру.

Таблица 47 – Характер радикальных традиционных открытых оперативных вмешательств при МЖДГ у больных основной группы (n=76)

Характер операции	Количество	%
Диссоциация желчных и панкреатических протоков с формированием гепатикоеюноанастомоза конец в бок по Ру с СтВ и пилоропластикой по методике клинике	16	21,1
Холецистэктомия. Холедохолитотомия. Дренирование холедоха по Робсону	6	7,9
Экстирпация кисты холедоха с формированием ГЕА по Ру	7	9,2
Резекция печени с формированием бигепатикоеюноанастомоза по Ру и дренированием желчных протоков	6	7,9
Расширение устья правого печеночного протока с реконструкцией ГЕА на СтД	5	6,6
Холецистэктомия. Холедохолитотомия с ХДА по методике клинике	4	5,3
Холецистэктомия. Трасндуоденальная папиллосфинктеропластика	4	5,3
Холецистэктомия. Холедохолитотомия + трансдуоденальная папиллосфинктеропластика + ХДА по методике клинике	3	3,9
Левосторонняя гемигепатэктомия с трихолангиоанастомозом	4	5,3
Тригепатикоеюноанастомоз по Ру в модификации клиники	3	3,9
Бигепатикоеюноанастомоз по Ру в модификации клиники с СтД	1	1,3
Регепатикоеюноанастомоз по Ру в модификации клиники	2	2,6
Операция Бегера	4	5,3
Операция Фрея	1	1,3
Холецистэктомия. Бигепатикоеюноанастомоз по Ру + СТД	2	2,6
СвТ. Высечение БС ДПК и язвы с реплантацией БДС в ДПК с формированием пилороэнтероанастомоз	2	2,6
СтВ. Высечение БС ДПК и язвы ДПК с реплантацией БС ДПК в изолированную по Ру петле тонкой кишки	2	2,6
Релапаротомия, снятие клипс и формирование ГЕА по Ру	3	3,9
Релапаротомия, снятие лигатур с ОЖП с формированием ГЕА по Ру	1	1,3
Всего	76	100,0

У 4 пациентов с болезнью Кароли и наличием МЖДГ и холангитом и внутрипеченочного литиаза считали целесообразным создание коротких путей желчеоттока из увеличенных в диаметре внутрипеченочных желчных

протоков в ДПК. Принимая во внимание тот факт, что кистозно-расширенные билиарные протоки у пациентов с болезнью Кароли могут располагаться на различном уровне и в желчеотводящий анастомоз попадают кистозно-расширенные долевые и сегментарные печеночные протоки, считали целесообразным именовать данный вид анастомоза желчно-кисто-кишечным по общему количеству кистозно-расширенных желчных протоков, которые открываются в участок анастомозирования с тонкой кишкой. Наиболее важными моментами наложения высокого прецизионного цисто-кишечного анастомоза считались: 1) определение проекции на печеночную поверхность увеличенных в диаметре внутривнутрипеченочных желчных путей с помощью проведения интраоперационного холангиографического исследования; 2) очень бережное рассечение печеночной паренхимы с выделением проходящих внутри печени увеличенных желчных протоков; 3) отключение участка тонкой кишки по методике Ру с длиной петли более 80-100 см; 4) непосредственно наложение анастомоза однорядным узловым швом узелками наружу.

В своих наблюдениях (n=4) в 3 случаях формировали тригепатикоцистоюноанастомоз на изолированной петле по Ру и в 1 – бигепатикоцистоюноанастомоз по способу Ру с СТД.

При рубцовых стриктурах, сформированных гепатикоюноанастомоза (n=4) и синдроме недренируемой доли печени (n=3) выполняли регепатикоюноанастомоз по методике клиники (n=2), а также расширение устья правого печеночного протока (n=5) с расширением гепатикоюноанастомоза (n=5). Наличие синдрома «недренируемой доли печени» устанавливали на основании выполнения ЧЧХС.

Расширение устья печеночных протоков и ГЕА выполняли путем поперечной энтеротомии передней стенки ГЕА, рассечение зоны сужения и ее разбуживания за счет правого либо левого печеночного протока.

Ещё в 4 наблюдениях при высоких протяженных рубцовых стриктурах желчных протоков с развитием МЖДГ с явлением холангита выполняли

резекцию печени. Показаниями к резекционным вмешательствам на печени у больных с МЖДГ, развившейся по причине РСЖП, являлись:

- Полная деструкция проходящего внутри печени долевого протока с переходом рубцового процесса на сегментарный уровень желчных протоков;
- Невозможность обеспечения желчеоттока из сегмента либо доли печени в виду наличия у больного холангиогенного абсцесса;
- Наличие конкрементов во внутрпеченочных желчных протоках;
- Повреждение магистральных афферентных сосудов доли печени;
- Комбинации вышеприведенных признаков.

Атипичную резекцию печени с формированием гепатикоеюноанастомоза или соединения трех сегментарных печеночных желчных протоков с тощей кишкой.

Интересную группу составили 5 пациентов с хроническим псевдотуморозным панкреатитом осложненное МЖДГ которым в 4 случаях выполняли операция Бегера и в 1 – операция Фрея.

В 2 случаях при синдроме Мириззи выполняли холецистэктомия с бигепатикоеюноанастомоза по Ру с СТД.

Особую группу больных с МЖДГ представляют пациенты с билиарными осложнениями язвенной болезни. Наличие пенетрирующей сосочковых и околосоочковых дуоденальных язв сопровождается развитием МЖДГ и представляют значительные сложности тактического и технического аспекта. Были выполнены 4 операции при околосоочковых дуоденальных язвах осложненные МЖДГ. Следует отметить, что эти операции были выполнены вынужденно из-за наличия еще холедоходуоденального свища, восходящего холангита. В 3 наблюдениях выполнены СтВ высечение БС ДПК и пенетрирующей язвы ДПК с последующем реплантацией БС в ДПК и пилорозэнтероанастомоз.

Операция завершалась дренированием обеих выводных протоков в виде холецисто- или холедохостомы в сочетании с микроирсунгостомией, что предупреждает не только внутрипротоковую гипертензию, но и развитие восходящей инфекции. Вместе с тем изолированное отведение желчи и поджелудочного сока и формирование анастомоза на длинной петле предупреждает развитие послеоперационного панкреатита и несостоятельности анастомоза.

Еще в 1 наблюдении при МЖДГ на почве околососочковой дуоденальной язвы выполняли СтВ, высечение БС ДПК, иссечение язвы с последующей реплантацией БС ДПК в изолированную по Ру тонкокишечной петле.

Послеоперационная желтуха была причиной релапаротомии у 4 больных с МЖДГ. В 2 случаях она была обусловлена клипированием ОЖП при лапароскопической холецистэктомии, в 2-х перевязкой ОЖП (рис. 49) при традиционной холецистэктомии (n=1) и резекции печени (n=1).



Рисунок 49 – Перевязка ОЖП. Послеоперационная желтуха

Во всех случаях выполняли релапаротомию со снятием клипса и лигатуры и формированием ГЕА.

В процессе проведения традиционных радикальных хирургических вмешательств у пациентов основной группы оценивали динамику снижения уровня гипербилирубинемии и функциональных показателей печени (табл. 48).

В этой группе пациентов наблюдалось достоверное уменьшение показателей общего билирубина и его фракций на протяжении 3 суток после хирургического вмешательства, непрямой фракции билирубина – спустя 6 суток после операции. К 9-м суткам отмечалось снижение всех фракций билирубина при сравнении с первоначальными показателями. Показатели печеночных проб и ГГТП уменьшались на 4-е сутки после проведения хирургического вмешательства, уровень ЩФ снижался только на 10-12 сутки при сравнении с первоначальными показателями. В последующие дни в течение 12 суток уменьшение показателей печеночных ферментов не отмечалось. Во время всего срока наблюдения интенсивность декомпрессии была быстрой, при этом между 4-и и 6-и сутками отмечалось некоторое замедление уменьшения гипербилирубинемии.

Таблица 48 – Динамика биохимических показателей после радикальных традиционных оперативных вмешательств у больных основной группы (n=76)

Показатель	Исходные данные	Сутки после операции				p
		1-3	4-6	7-9	10-12	
Билирубин, мкмоль/л:						
Общий	185,4±16,2	132,4±16,7	116,9±13,0	85,7±10,4	65,1±10,0	<0,001
Прямой	76,3±7,2	52,6±6,7	49,3±7,3	33,1±4,7	23,9±4,0	<0,001
Непрямой	106,8±10,6	79,1±10,8	63,3±7,2	52,6±6,8	41,1±7,3	<0,001
АсАт, ед.	199,7±22,4	171,4±24,2	120,9±11,6	111,7±14,6	102,7±9,4	<0,001
АлАт, ед.	175,5±22,4	132,5±15,1	118,6±8,9	107,6±9,4	98,5±10,2	<0,001
ЩФ, ед.	1069,5±113,9	984,7±126,2	880,3±125,6	792,9±108,2	735,7±104,8	<0,001
ГГТП, ед.	187,2±14,5	165,5±13,1	149,8±14,8	139,3±17,2	132,9±12,8	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей в динамике (по критерию Фридмана)

Таким образом, радикальные традиционные открытые вмешательства у больных МЖДГ в основной группе были выполнены самому тяжелому контингенту больных. Послеоперационные осложнения наблюдались в 24 (31,6%) случаях, летальные исходы – 12 (15,9%) наблюдений.

5.7. Анализ результатов традиционного радикального хирургического лечения механической желтухи доброкачественного генеза у пациентов контрольной группы

Для лечения пациентов контрольной группы применялись различные общеизвестные оперативные вмешательства из лапаротомного доступа (таблица 49).

Таблица 49 - Характер оперативных вмешательств при МЖДГ у больных контрольной группы (n=120)

Характер операций	Количество	%
Лапаротомия. Холецистэктомия. Холедохолитотомия. Дренирование холедоха по Керу	41	34,2
Лапаротомия. Холецистэктомия. Холедохолитотомия. ХДА по Юрашу – Виноградову	19	15,8
Лапаротомия. Холецистэктомия. ХДА по Шалимову + трансдуоденальная папиллосфинктероластика	9	7,5
Лапаротомия. Трансдуоденальная папиллосфинктероластика	16	13,3
Лапаротомия. Гепатикоюноанастомоз по Ру	5	4,2
Лапаротомия. Гепатикоюноанастомоз с СТД	2	1,7
Лапаротомия. Холедохотомия с удалением элементов хитиновой оболочки. Дренирование холедоха по Робсону. Холецистэктомия. Открытая эхинококкэктомия	7	5,8
Лапаротомия. Холецистэктомия. Трансдуоденальная папиллосфинктероластика с литоэкстракцией	7	5,8
Лапаротомия. Холедохоцистоеюноанастомоз на изолированной петле по Ру	5	4,2
Лапаротомия. Холецистэктомия. Гепатикоюноанастомоз с СТД	5	4,2
Релапаротомия. Снятие лигатуры с ОЖП с анастомозом по Ру	4	3,3
Всего	120	100,0

У пациентов контрольной группы в 41 (34,2%) случае производилась холецистэктомия и холедохолитотомия, а также и дренирование общего желчного протока по методу Кера, в 19 (15,8%) случаях была выполнена холецистэктомия с холедохолитотомией и наложение ХДА по методу Юрашу – Виноградову, а в 9 (7,5%) случаях холецистэктомия с

холедохолитотомией и формированием ХДА по Шалимову сочеталось трансдуоденальной папиллосфинктеропластикой. У 16 (13,3%) больных со стенозом БС ДПК I-II степени выполнялось трансдуоденальная папиллосфинктеропластика.

При рубцовых стриктурах магистральных желчных протоках (n=7) в 5 случаях формировали гепатикоеюноанастомоз по Ру, а в 2 наблюдениях гепатикоеюноанастомоз с СТД. Эхинококкоз печени, осложнившийся МПЖ было показанием к операции в 7 (5,8%) случаях, при этом выполнялось холедохотомия с удалением элементов паразита и дренированием желчных протоков по Робсону, далее выполняли холецистэктомию и открытую эхинококкэктомию.

При билиарном панкреатите выполняли холецистэктомию, трансдуоденальную папиллосфинктеротомию с литоэкстракцией в 7 (5,8%) наблюдениях. Пациентам с кистой ОЖП в 5 (4,2%) наблюдениях выполняли холедохоцистоеюноанастомоз на изолированной петле по Ру, в случае диагностики синдрома Мириizzi у пациентов с МЖДГ выполнялось холецистэктомию с гепатикоеюноанастомозом по Ру и СТД.

При послеоперационной желтухе, развившейся после атипичных и анатомических резекций печени (n=3) и традиционной холецистэктомии (n=1) оперативные вмешательства проводили в неотложном порядке. Причиной послеоперационной желтухи являлось перевязка холедоха. Во всех случаях после снятия лигатуры ОЖП формировали ГЕА по Ру.

В послеоперационном периоде у больных контрольной группы изучали динамику биохимических показателей крови (таблица 50).

Снижение уровня общего и прямого билирубина отмечалось спустя 4-6 сутки после хирургического вмешательства, а непрямой фракции билирубина - спустя 7-9 суток. Несколько позже, к 10-12 суткам наблюдалось снижение всех фракций билирубина при сравнении с таковыми до проведения хирургического вмешательства. Показатели трансаминазы и ГГТП

уменьшались к 7-9 сутки после выполнения хирургического вмешательства, уровень ЩФ снижался только на 10-12 сутки послеоперационного периода.

Таблица 50 – Биохимические показатели крови у больных МЖДГ контрольной группы

Показатель	Исходные данные	Сутки после операции				p
		1-3	4-6	7-9	10-12	
Билирубин, мкмоль/л:						
Общий	212,4±14,2	185,4±12,1	132,4±13,2	85,7±9,7	67,2±7,3	<0,001
Прямой	78,9±7,2	64,2±5,4	54,3±7,1	49,3±8,4	33,1±4,7	<0,001
Непрямой	109,7±8,8	95,5±10,5	77,4±10,6	53,4±6,4	41,1±7,3	<0,001
АсАт, ед.	199,7±28,4	173,5±22,1	118,6±8,4	115,9±12,1	109,2±16,3	<0,001
АлАт, ед.	176,4±21,3	142,6±14,1	116,9±7,9	110,7±10,2	103,5±7,1	<0,001
ЩФ, ед.	1079,5±111,7	992,3±124,1	890,5±121,3	784,9±104,3	733,7±101,4	<0,001
ГГТП, ед.	188,4±15,1	166,8±13,2	151,7±13,4	140,4±15,1	131,8±12,6	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей в динамике (по критерию Фридмана)

Послеоперационные осложнения в контрольной группе наблюдали в 55 (45,8%) случаев, летальные исходы 26 (21,7%).

5.8. Морфологическое исследование биоптатов и удаленных тканей у пациентов основной группы

В ходе проведения миниинвазивных и открытых хирургических вмешательств у 148 больных из основной группы были исследованы 210 препаратов и биопсийных материалов при различных этиологических факторах МЖДГ (табл. 51).

Таблица 51 – Морфологическое исследование биоптатов в зависимости от характера заболеваний желчных протоков, вызывающих МЖДГ (n=148)

Характер заболеваний	Количество	%
Биоптаты стенки ОЖП	61	41,2
Биоптаты ткани БС ДПК	52	35,1
Биоптаты рубцово-измененной стенок ОЖП (при рубцовой стриктуре)	24	16,2
Биоптаты стенок кисты общего желчного протока	11	7,4
Всего	148	100,0

Гистологическое исследование полученных в ходе эндоскопического и интраоперационного забора биоптатов ОЖП и БС ДПК при ЭПСТ. Для проведения объективного гистологического исследования давало возможность как провести дифференциальную диагностику между фиброзными и воспалительными изменениями ампулы Фатерова сосочка и его эпителиальными образованиями, так и четко определяли вид новообразования БС ДПК (рисунок 50).

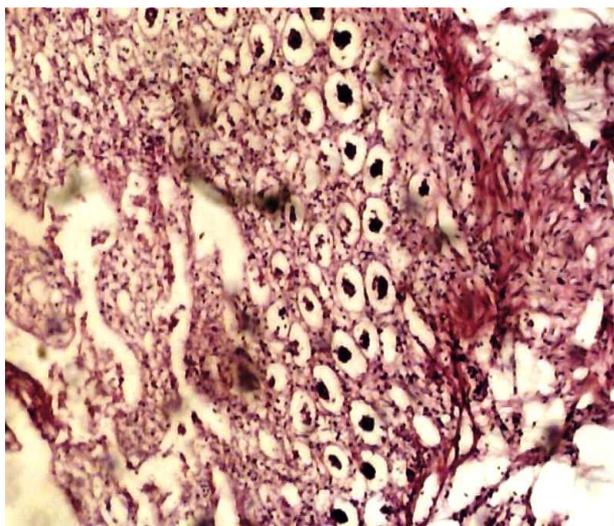
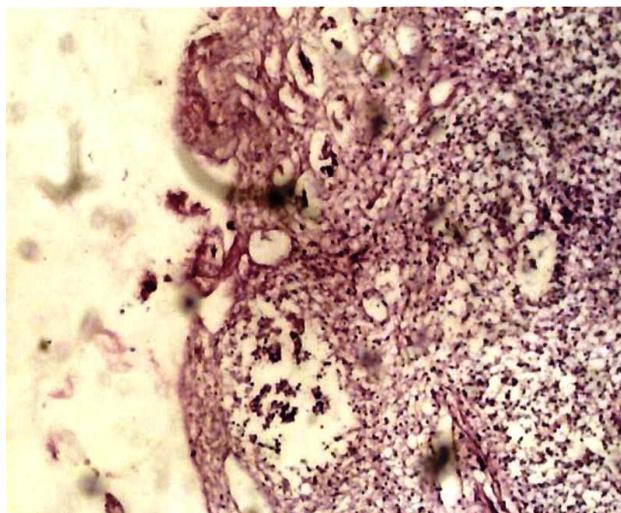


Рисунок 50 – Микрофото. Папиллит в стадии аденоматоза. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x 240.

При наличии рубцовых стриктур БС ДПК в биоптатах были обнаружены более выраженные фиброзные изменения характерные для аденоматозной гиперплазии БС ДПК, вызывающей непроходимость и МЖДГ (Рисунок 51).

При морфологическом исследовании взятых со стенок холедоха биоптатов у пациентов с МЖДГ, возникшей вследствие развития рубцовых стриктур желчевыводящих путей, в 8 случаях отмечался склероз подслизистого слоя с гипертрофическими изменениями, атрофическими изменениями в слизистом и подслизистом слое, с участками пропитывания желчью. В расположенных в подслизистой оболочке криптах отмечалось уменьшение числа высокоэпителиальных клеток, слизистых желез и их дегенерация.



**Рисунок 51 – Микрофото. Аденоматозная гиперплазия БС ДПК.
Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х 240**

Помимо этого, у 6 пациентов были обнаружены эрозивно-язвенные изменения в слизистой желчевыводящих путей – холедохит, с явлениями значительной диффузной нейтрофильной инфильтрации.

Более выраженные морфологические изменения были обнаружены в 10 случаях у пациентов с рубцовыми стриктурами желчевыводящих путей, где во время морфологического исследования биоптатов рубцовых тканей желчевыводящих путей, взятых во время операции и диагностических исследований, наблюдались значительные патоморфологические изменения (рисунок 52).

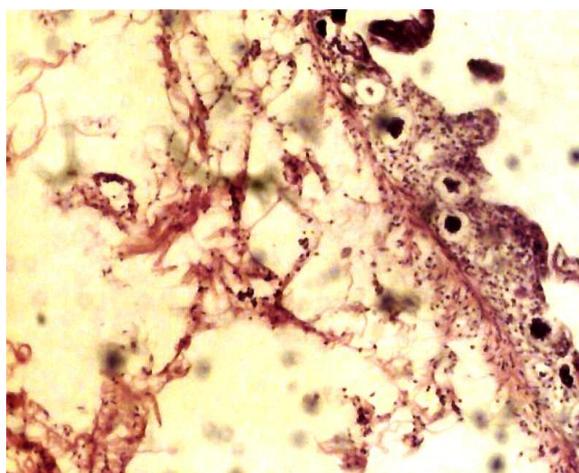


Рисунок 52 – Микрофото. РСЖП. Разрастание грубоволокнистой соединительной ткани. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х 100

Необходимо отметить, что при кистах холедоха макроскопически во многих случаях наблюдалось присутствие экзофитных мешковидных выпячиваний стенки холедоха либо продольное кистозное расширение на протяжении протоков. При гистологическом исследовании стенки кист во всех случаях были представлены плотной фиброзной тканью с наличием хронического воспаления различной степени выраженности в виде очаговых и диффузных лимфо-гистиоцитарных инфильтратов с примесью нейтрофильных и эозинофильных сегментоядерных лейкоцитов (рис. 53).

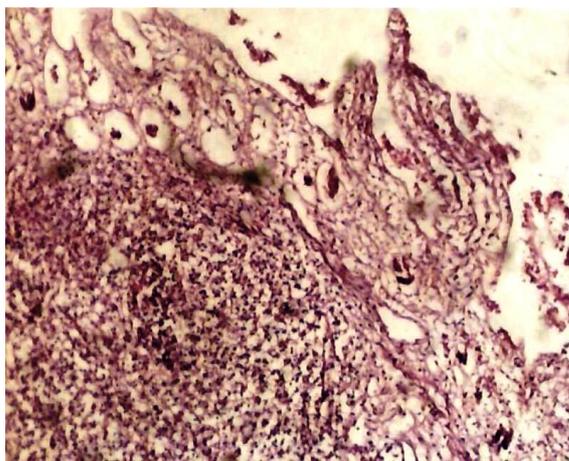


Рисунок 53 – Микрофото. Стенка кисты ОЖП, представлена фиброзной тканью с полнокровными сосудами. Имеется диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация в субэпителиальной зоне.

Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х 240

В 3 наблюдениях отмечались очаговые эрозии и атрофия слизистой, выстилающей внутреннюю поверхность кист.

Таким образом, результаты морфологических исследований биоптатов изъятие во время диагностической манипуляций и интраоперационных заборов свидетельствуют от правильной выбранной персонифицированного подхода к лечению МЖДГ. Кроме этого, результаты морфологических исследований дают основание в проведении в послеоперационном периоде комплексного патогенетически обоснованного консервативного лечения, направленного на предупреждение развития рецидивов заболевания.

ГЛАВА 6. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА

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.

6.1. Непосредственные результаты миниинвазивных оперативных вмешательств у больных основной группы

Мини-инвазивные декомпрессивные оперативные вмешательства, выполненные эндоскопически, транспапиллярно и чрескожными методами сопровождались одновременно общими и специфическими для каждой из методик осложнениями (таблица 52).

Таблица 52 – Характер послеоперационных осложнений после мини-инвазивных вмешательств (n=171)

Характер миниинвазивных вмешательств	Осложнения, абс (%)	
	Местные	Общие
Транспапиллярные эндоскопические вмешательства (n=28)	18 (10,5%)	10 (5,8%)
Чрескожные чреспеченочные эндобилиарные вмешательства (n=9)	8 (4,7%)	1 (0,6%)
р	>0,05	>0,05*
Всего (n=37)	26 (15,2%)	11 (6,4%)

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между видами мини-инвазивных вмешательств (по критерию χ^2 с поправкой Йетса, *по точному критерию Фишера)

Специфические осложнения характерные для различных методик мини-инвазивного лечения МЖДГ отмечались в 26 (15,2%) случаях, а общие осложнения в 11 (6,4%) случаях (таблица 53).

После выполнения декомпрессивных ретроградных транспапиллярных вмешательств, выполненных по поводу МЖДГ различные осложнения, отмечали у 18 (10,5%) больных. Наиболее частыми осложнениями постэндоскопических транспапиллярных вмешательств являлись постэндоскопический панкреатит в 8 (4,7%) случаях и постэндоскопические кровотечения в 5 (2,9%) наблюдениях.

Таблица 53 – Структура местных послеоперационных осложнений после мини-инвазивных вмешательств у больных МЖДГ (n=171)

Характер мини-инвазивного вмешательства и его осложнения	Количество	%
I. Транспапиллярные вмешательства:	18	10,5
- постэндоскопический панкреатит	8	4,7
- кровотечения после ЭПСТ	5	2,9
- острый постэндоскопический холангит	3	1,8
- ретродуоденальная перфорация	2	1,2
II. Чрескожные чреспеченочные эндобилиарные вмешательства:	8	4,7
- желчеистечение	4	2,3
- кровотечение	2	1,2
- дислокация катетера	1	0,6
- гипертермия	1	0,6
Всего	26	15,2

Основными причинами развития этих осложнений были технические и тактические ошибки, которые в подавляющем большинстве случаев были связаны с множественными попытками канюляции БДС ДПК, многократной катетеризации Вирсунгова протока, использованием контрастного вещества высокой концентрации, введением его в чрезмерном объеме и применением атипичных вариантов ЭПТ. Немалую роль в развитии вышеуказанных ошибок играют и топографоанатомические изменения в ДПК и БС ДПК.

Постэндоскопический холангит наблюдался в 3 (1,8%) случаях. Причиной его развития являлось наличие воспалительных и гнойных процессов в желчевыводящих протоках и ДПК. Ретродуоденальная перфорация ДПК наблюдалась в 2 (1,2%) случаях, причиной которой являлись технические и тактические ошибки.

Лечение постэндоскопических транспапиллярных осложнений представляло значительные трудности, так как у этого контингента больных до выполнения эндоскопических вмешательств имела место та или иная

степень нарушения функции печени и выраженные изменения со стороны желчевыводящей системы.

Комплексная консервативная терапия была эффективна в 5 наблюдениях из 8. Для лечения 3 пациентов применялись видеолапараскопические (n=1) и традиционные (n=2) оперативные вмешательства, направленные на коррекцию развившегося осложнения – дренирования сальниковой сумки, забрюшинного пространства с коррекцией МЖДГ (холедохостомы). Для лечения постэндоскопического кровотечения во всех 5 случаях применялась комплексная консервативная терапия, в сочетании с эндоскопическим орошением краев разреза раствором этилового спирта (n=3), а также инфильтрацией краев раны аминокaproновой кислотой (n=1) и инъекции зоны кровоточащего сосуда раствором адреналина 1:100000 (n=1).

У 3 больных с постэндоскопическим холангитом для лечения в 2 случаях применялось комплексное консервативное лечение, лишь в 1 наблюдении для лечения этого осложнения выполнялась ургентная операция на желчевыводящих путях. При ретродуоденальной перфорации также были прооперированы экстренно больные (n=2). Транспланцентарное постэндоскопическое декомпрессивное вмешательство явилось непосредственной причиной летальных исходов в 6 наблюдениях, послеоперационный перитонит – 2, постэндоскопический панкреонекроз – 2, в 12 случаях летальный исход развился в послеоперационном периоде вследствие прогрессирования печеночно-почечной (n=7) и полиорганной недостаточности (n=5).

С целью снижения риска развития постманипуляционного панкреатита был использован протокол ведения пациента, объединяющий предоперационную подготовку, выполнение операций под общей анестезией, интенсивную терапию в послеоперационном периоде, периоперационный комплекс тактических и технических приемов, направленных на профилактику развития острого панкреатита.

К этим приемам относятся:

- использование мягких струн без введения контраста для определения протока;
- вместо многочисленных попыток канюляции - использование атипичной послойной ЭПСТ при наличии манипуляционного доступа;
- использование режима «резание» при выполнении ЭПСТ с целью предотвращения некроза;
- превентивное стентирование РППЖ при «сложных» канюляциях;
- применение катетеров с возможностью баллонной фиксации в протоковой системе у больных с гнойным холангитом;
- последовательность и этапность выполнения литотрипсии и дренирующих вмешательств при «трудном» холедохолитиазе.

В качестве медикаментозной профилактики развития постэндоскопического панкреатита, всем пациентам основной группы в предоперационном периоде подкожно вводилось 100 мкг октреотида. В случае «трудной» канюляции, широкой ЭПСТ и/или экстракции конфликта больших размеров, дополнительно в качестве профилактики развития панкреатита в послеоперационном периоде в течение 3 – х суток после вмешательства применялись ректальные суппозитории нестероидных противовоспалительных средств, в суточной дозе 100 мг. Для снижения риска развития постканюляционных кровотечений осуществлялась коррекция имеющейся коагулопатии с применением технических приемов, снижающих риск развития кровотечения:

- обкалывание зоны ЭПСТ 1% раствором адреналина;
- баллонная компрессия папиллотомического разреза при появлении точечного подкровливания;
- биполярная коагуляция зоны ЭПСТ;
- этапная литоэкстракция в случае начавшегося кровотечения и/или при наличии высокого риска развития кровотечения из зоны ЭПСТ;
- интраоперационное подкожное введение 100 мкг октреотида.

После выполнения чрескожных чреспеченочных декомпрессивных эндобилиарных вмешательств, специфические послеоперационные осложнения были отмечены у 8 больных. При этом в 4 наблюдениях отмечалось желчеистечение в свободную брюшную полость с развитием желчного перитонита на начальном этапе освоения методики. Основными причинами желчеистечения при этом являлись: недостаточный опыт врачей, перфорация желчных протоков вследствие применения игл и катетеров большого диаметра, выполнение нескольких поисковых пункций, а также пункция поверхностно расположенных внутripеченочных желчных протоков, пункция внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря. В 2 наблюдениях отмечались кровотечения, которые были связаны с техническими погрешностями, а также наличием у больных выраженной гипокоагуляции, обусловленной МЖДГ.

К техническим погрешностям отнесли:

- нарушение методики дренирования (повреждение межреберных артерий и вен, а также сосудов печени);
- грубые манипуляции катетером;
- дислокацию дренажа или эндопротеза;
- травму сосудов (ветвей воротной вены с развитием гемобилии).

Так называемые «легкие» посттравматические осложнения эхоконтролируемых декомпрессивных вмешательств отмечались в 2 наблюдениях в виде: дислокации катетера, не имеющего фиксирующих приспособлений при длительном желчеотведении, недостаточной глубиной введения катетера в билиарную систему. Еще в 1 случае отмечалась гипертермия, что видимо было связано с введением контрастного вещества и имеющимся воспалением желчных протоков.

В 5 наблюдениях применялись: лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости (n=4) и выполнение гомеостаза (n=1) с повторным дренированием желчных протоков. В одном наблюдении комплексная гемостатическая терапия оказалась эффективной. При дислокации катетера

(n=1) производилось повторное дренирование желчных протоков. Комплексное консервативное лечение было эффективным при гипертермии (n=1). Развитие послеоперационных осложнений в виде послеоперационного желчного перитонита (n=4) и геморрагических осложнений (n=1) во всех 5 наблюдениях стали причиной летальных исходов. Еще в 2 случаях на фоне своевременного лечения осложнений, а также прогрессирования дооперационной желтухи (n=1) летальные исходы развились вследствие прогрессирования печеночной недостаточности (n=3).

Таким образом, после мини-инвазивных декомпрессивных вмешательств летальные исходы были у 26 (15,2%) больных, при этом в 15 (8,8%) наблюдениях они были связаны с прогрессированием, либо развитием в послеоперационном периоде почечно-печеночной недостаточности и полиорганной недостаточности.

6.2. Непосредственные результаты традиционных открытых оперативных вмешательств у больных основной и контрольной группы

Эффективность хирургического лечения больных МЖДГ определяются совокупной оценкой как ближайших, так и отдаленных результатов лечения. Традиционные радикальные открытые одномоментные вмешательства были выполнены 76 (24,5%) больным основной группы и еще 63 (20,3%) пациентам основной группы после первично выполненных декомпрессивных мини-инвазивных вмешательств. Достаточно отметить, что оперативные вмешательства традиционного открытого лапаротомного характера производились после коррекции МЖДГ, явлений печеночной недостаточности в благоприятных для пациентов условиях. У этого контингента больных в послеоперационном периоде всего отмечалось 13 (13/57, 22,8%) раневых послеоперационных осложнений пролеченных консервативно. Летальные исходы не отмечались.

Следует отметить, что самую сложную, самую тяжелую группу больных составили 76 (24,5%) пациентов с МЖДГ, которым по

разработанным критериям, невозможности выполнения мини-инвазивных вмешательств, а также развитию осложнений после мин-инвазивных вмешательств, вынуждено выполнялись первичные радикальные традиционные вмешательства с применением разработанных и усовершенствованных методов хирургического и комплексного патогенетически обоснованного лечения.

В послеоперационном периоде у этого контингента больных в 24 (24/76, 31,6%) случаях возникли осложнения (таблица 54).

Таблица 54 – Характер ранних послеоперационных осложнений после первично – радикальных традиционных вмешательств у больных МЖДГ основной группы (n=76)

Характер осложнений	Количество	%
Специфические хирургические осложнения	12	15,8
Общие осложнения	18	23,7
Всего	30	39,5

Примечание: у одного больного наряду с специфическими раневыми осложнениями отмечались и общие значительно усугубляющее течение заболевания

В 12 (15,8%) наблюдениях послеоперационные осложнения были связаны непосредственно с характером и объемом выполненной операции (таблица 55). В послеоперационном периоде в 4 (5,3%) случаях отмечалось нагноение лапаротомных ран, требующее местного консервативного лечения с хорошими непосредственными результатами. В 5 (6,6%) наблюдениях при множественных послеоперационных внутрибрюшных абсцессах (n=3) и послеоперационном перитоните (n=2) выполнялась релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости.

Во всех случаях больные погибли от выраженной интоксикации. При послеоперационном панкреатите комплексная консервативная терапия была эффективной. В 9 (11,8%) случаях было нагноение лапаротомной раны, которое пролечили консервативно.

Однако, следует отметить, что в последующем периоде в 18 (23,7%) наблюдениях отмечались различной степени выраженности дисфункции

жизненно-важных органов, которые в 7 (9,2%) случаях окончились летальным исходом. Всего летальные исходы были отмечены у 12 (15,9%) больных.

Таблица 55 - Структура ранних послеоперационных осложнений после традиционных открытых вмешательств у больных МЖДГ основной группы (n=76)

Название осложнений	Количество	%
Послеоперационные внутрибрюшные абсцессы	3	3,9
Послеоперационный перитонит	2	2,6
Нагноение лапаротомных ран	4	5,3
Послеоперационный панкреатит	3	3,9
Полиорганная недостаточность	10	13,2
Печеночно – почечная недостаточность	8	10,5
Всего	30	39,5

В контрольной группе послеоперационные осложнения отмечались в 55 (45,8%) случаях (таблица 56). В 18 (15,0%) наблюдениях послеоперационное течение осложнилось послеоперационным перитонитом (n=10) и множественными послеоперационными внутрибрюшными абсцессами, при этом во всех случаях выполнялись лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости.

Таблица 56 - Характер ранних послеоперационных осложнений у больных контрольной группы (n=120)

Характер осложнений	Количество	%
Послеоперационный перитонит	10	8,3
Послеоперационные множественные абсцессы брюшной полости	8	6,7
Ранняя послеоперационная тонкокишечная непроходимость	3	2,5
Послеоперационные внутрибрюшные кровотечения	3	2,5
Послеоперационный панкреатит	7	5,8
Нагноение лапаротомных ран	9	7,5
Системные осложнения	15	12,5

Летальные исходы были отмечены в 15 (12,5%) случаях, причиной, которых являлись послеоперационная недостаточность и интоксикация. По

поводу послеоперационного внутрибрюшного кровотечения (n=3) и ранней тонкокишечной непроходимости (n=3) релапаротомия была выполнена в 6 (5,0%) наблюдениях, летальные исходы отмечались у 3 больных. Комплексное консервативное лечение было эффективно при послеоперационном панкреатите (n=7), а также при нагноении лапаротомных ран (n=9) в 16 (13,3%) наблюдениях. Послеоперационное течение в 15 (12,5%) случаях сопровождалось системными осложнениями со стороны жизненно – важных органов: печени, сердца, почек и головного мозга. При этом в 8 случаях окончилось летальными исходами. Таким образом, после традиционных лапаротомных вмешательств у больных контрольной группы летальные исходы наблюдались в 26 (21,7%) наблюдениях.

6.3. Сравнительная оценка эффективности различных методов хирургического лечения механической желтухи доброкачественного генеза

С целью проведения сравнительного анализа непосредственных результатов различных вариантов хирургического лечения МЖДГ были использована классификация степени тяжести послеоперационных осложнений Clavien – Dindo, 2004.

Осложнения I степени исключены из исследования, так как они не влияют на сроки послеоперационного периода, ближайшие и отдаленные результаты лечения, более того, такие осложнения зачастую недостоверно фиксируются в истории болезни (таблица 57).

При сравнительном анализе результатов, у больных основной группы, отмечено значимое отличие по количеству осложнений по сравнению с больными, которым выполнялись мини-инвазивные оперативные вмешательства в виде моноварианта и 2-х этапных. Тем не менее, также данные получены для осложнений II и IIIa степени, корригируемые медикаментозно или при помощи хирургических, эндоскопических вмешательств с применением общего обезболивания.

Полученные данные коррелируют со значительным преобладанием мини-инвазивных методик при лечении МЖДГ.

Таблица 57 – Распределение больных основной группы по степени тяжести послеоперационных осложнений по Clavien – Dindo (2004) в зависимости от избранного метода лечения

Степень тяжести		Миниинвазивные вмешательства (n=171)	Миниинв-е вмеш-ва + трад. открытые (n=63)	Традиционные открытые (n=76)	p
II		13 (7,6%)	13 (17,1%)	7 (9,2%)	<0,001
III	IIIa	1 (0,6%)	-	3 (3,9%)	<0,01**
	IIIб	11 (6,4%)	-	2 (2,6%)	>0,05**
IVa		7 (4,1%)	-	8 (10,5%)	<0,01*
IVб		4 (2,3%)	-	10 (13,1%)	<0,01**

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между мини-инвазивными и открытыми вмешательствами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Распределение больных контрольной группы согласно степени тяжести послеоперационные осложнения по Clavien – Dindo представлены в таблице 58.

Таблица 58 - Распределение больных контрольной группы по степени тяжести послеоперационных осложнений по Clavien – Dindo (n=120)

Степень осложнений по Clavien – Dindo	Количество больных	
	абс	%
II	18	15,0
IIIa	5	4,2
IIIб	17	14,2
IVa	8	6,7
IVб	7	5,8

Из представленной таблицы отмечается, что применение общепринятой хирургической тактики с применением традиционных открытых оперативных вмешательств сопровождается тяжелыми степенями послеоперационных осложнений. Заметно увеличение осложнений и летальных исходов.

Тем не менее, в процессе проведения лечения нами было установлено, что в большинстве случаев у больных МЖДГ послеоперационные осложнения не имеют специфического характера для того или иного вмешательства.

Установлено, что независимо от методов наружного или внутреннего желчеотведения, мини-инвазивного или традиционного, у больных МЖДГ вследствие СББД прогрессирует нарушение функции жизненно важных органов с развитием полиорганной недостаточности. Это требует проведения всестороннего изучения и анализа.

6.4. Особенности клинического проявления и диагностики синдрома быстрой билиарной декомпрессии

Мини-инвазивные либо декомпрессивные вмешательства при МЖДГ, как правило, сопровождаются различными послеоперационными осложнениями, главным образом, обусловленные быстрой и высокой потерей желчи, имеющее место у 38 наблюдавшихся больных. Большая потеря желчи, приводит к дисэлектролитемии, дегидратации, нарушению процессов эмульгирования и всасывания жиров, угнетению свертывающей, фибринолитической и калликрейниновой системы крови. При МЖДГ имеются выраженные исходные нарушения энергетического состояния и гипоксия печени. Сама по себе билиарная гипертензия вызывает значительное уменьшение портального кровотока. Быстрая декомпрессия, за счет разного перепада давления в желчных протоках, ведет к уменьшению линейного и объемного воротного кровотока. В ближайшие часы после восстановления оттока желчи наблюдаются грубые морфологические нарушения, в виде дезорганизации и диссоциации печеночных трабекул, длительное время сохраняется нарушение функционального состояния печени.

Во всех наблюдениях «декомпрессивное» пособие осуществлялось при гипербилирубинемии и тяжести МЖДГ класса В и класса С (таблица 59).

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

Исследование показало достоверное увеличение частоты СББД при повышении уровня билирубина выше 130 – 150 ммоль/л (Класс В и С) перед декомпрессивным вмешательством.

При гипербилирубинемии ниже 150 мкмоль/л число развития СББД было достоверно ниже, чем при билирубинемии > 150 мкмоль/л. У пациентов с тяжестью МЖДГ Классов В и С наблюдались: СББД, временное нарастание органной дисфункции в первые 3-4 суток после декомпрессии и усиленное желчеотведение.

Для оценки темпа декомпрессии и эффективности методов желчеотведения, у пациентов с СББД учитывали следующие параметры:

суточный дебит желчи по НБД или ЧЧХС, изменение показателей холангиоманометрии и динамику биохимических параметров сыворотки крови. Также важное значение придавалось уменьшению диаметров, расширенных внутripеченочных и магистральных желчных протоков в зависимости от уровня гипербилирубинемии.

Степень дилатации различных отделов желчеотводящей системы, в зависимости от уровня доброкачественной обструкции, была различной.

При МЖДГ и уровне блока в дистальных отделах желчевыводящих путей средний диаметр общего желчного протока при дооперационном УЗИ составил $13,1 \pm 3,4$ мм. Долевые протоки печени были дилатированы до $7,5 \pm 1,2$ мм, средние размеры (продольной и поперечной) ЖП – $10,7 \pm 2,3$ мм и $3,7 \pm 1,1$ мм. Диаметр главного панкреатического протока (ГПП) составил $3,8 \pm 1,3$ мм.

При внутripеченочных и проксимальных обструкциях желчных протоков, на УЗИ регистрировали следующие косвенные признаки билиарной гипертензии: диаметр общего желчного протока в среднем составил $16,7 \pm 2,9$ мм, долевых протоков – $8,0 \pm 2,1$ мм, сегментарных желчных протоков – $4,4 \pm 0,9$ мм, ЖП – $15,8 \pm 2,9$ мм и $4,1 \pm 1,2$ мм. Дилатация ГПП $3,1 \pm 1,3$ мм.

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.

Постепенное увеличение количества желчи, отделяемого по НБД, наблюдали на 5-7 сутки, что объясняется нормализацией функции печени и изменением состава вязкости желчи.

Непосредственным методом определения давления в желчных протоках является холангиоманометрия (ХММ). При ХММ у пациентов после ЭПСТ с НБД составило $379,6 \pm 34,7$ мм вод. ст, после ЧХС (с высоким уровнем блока) – $394,8 \pm 41,2$ мм.вод.ст. У пациентов с наружным дренированием ОЖП исходное давление было $382,3 \pm 38,4$ мм вод. ст (при норме 100-160 мм.вод.ст).

В первые двое суток у больных МЖДГ после ЭПСТ с НБД давление в желчных протоках оставалось повышенным и постепенно снижалось к седьмому дню. Достоверное снижение уровня общего билирубина и непрямого относительно исходных показателей происходило на 4-6 сутки декомпрессии, прямого – на 7–9 сутки. При этом показатели ХММ составили $136,3 \pm 18,2$ мм.вод.ст. У больных с МЖДГ, которым декомпрессия желчевыводящих путей осуществлялось методом ЧЧХС, исходный показатель составил – $266,7 \pm 29,6$ (при холедохолитиазе и стенозе БС ДПК) и $302,5 \pm 21,4$ (у больных с высокими рубцовыми стриктурами, сформированными билиодегистивными анастомозами и кистами внутрипеченочных желчных протоков). Через сутки после антеградного дренирования желчных путей билиарная гипертензия сохранялась независимо от этиологии МЖДГ и составила – $244,9 \pm 17,6$ и $264,3 \pm 19,7$ мм.вод.ст.

При динамической ХММ было отмечено, что уже на третьи сутки у пациентов после ЧЧХС показатели давления в желчных протоках приближались к физиологической норме, составив $164,3 \pm 12,6$ и $175,9 \pm 10,6$ мм.вод.ст. Было отмечено, что все фракции билирубина и печеночные ферменты достоверно снижались относительно исходных уровней на 1-4 сутки декомпрессии. Темп декомпрессии характеризовался как быстрый.

Существенных различий при динамическом ХММ у пациентов после наружного дренирования ОЖП и холецистостомии зарегистрировано не было, однако после наружного дренирования ОЖП, явление билиарной гипертензии снизилось на 2-3 сутки. Исходное давление в желчных протоках

у больных после холецистостомии составило $286,4 \pm 17,5$ мм.вод.ст. Через сутки после холецистостомии и наружного дренирования ОЖП билиарная гипертензия сохранялась и составила – $254,3 \pm 12,6$ мм.вод.ст. и $263,8 \pm 15,8$ мм.вод.ст. Нормализация давления в билиарном тракте у больных после формирования холецистостомии отмечалась на 5-6 сутки, тогда, как у больных с наружным дренированием ОЖП на 1-4 сутки.

Таким образом, полученные данные у больных СББД показали, что при динамической ХММ у больных с МЖДГ после ЭПСТ с НБД отмечается постепенное, медленное снижение давления в желчных протоках до физиологической нормы на 7-е сутки дренирования, после ЧЧХС – на 3 сутки, после холецистостомии на 5-6 сутки, а после наружного дренирования ОЖП на 4-е сутки.

Необходимо отметить, что СББД наиболее часто развивается после декомпрессии желчных протоков ЧЧХС и путем формирования БДА, где отмечалось быстрое снижение всех фракций билирубина. При ЭПСТ с НБД имело место постепенное плавное снижение уровня билирубина.

В результате изучения причин развития СББД было установлено 2 типа темпа отведения желчи: медленный и быстрый. При этом необходимо отметить, что СББД развился в постдекомпрессивном периоде при снижении показателей ХММ ($134,2 \pm 162$ мм.вод.ст.) и нормального дебита желчи.

Полученные в результате данные позволяют предположить, что причиной гипербилирубинемии и функциональных нарушений печени при СББД является острое ишемическое повреждение печени токсическими продуктами при возобновлении портального кровообращения в печени и бактериальных токсинов вследствие ахолии. Непоступление желчи в кишку запускает каскад расстройств, суть которых сводится к нарастанию токсинемии продуктами кишечного микробиота с многообразными последствиями инфекционного и даже септического характера, а также развитием гепаторенального синдрома.

Динамика биохимических маркеров холестаза и цитолиза у больных с СББД после различных вариантов декомпрессии желчных протоков.

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 (табл. 60).

Таблица 60 – Динамика биохимических маркеров холестаза и цитолиза после ЭПСТ с НБД при СББД (n=10)

Показатель	Исходное значение	Сутки после проведения декомпрессии			p
		3- и	7 - е	9 - е	
ОБ мкмоль/л	302,1±17,3	272,4±16,9	138,2±14,3	229,5±17,2	<0,001
ПФ мкмоль/л	204,6±14,9	189,8±16,2	112,7±14,6	176,4±12,8	<0,001
НФ мкмоль/л	91,8±16,1	82,6±14,7	51,8±13,0	79,2±15,1	<0,001
АсТ Ед/л	173,5±8,6	163,9±8,8	89,7±5,9	134,6±14,3	<0,001
АлТ Ед/л	168,1±6,4	151,8±7,2	82,7±6,1	145,2±6,3	<0,001
ЩФ Ед/л	774,7±72,3	759,8±57,3	397,4±37,5	639,7±53,8	<0,001
ГГТП Ед/л	241,4±27,2	219,6±23,7	104,6±14,2	202,4±19,8	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в динамике (по ANOVA Фридмана)

Как видно из представленной таблицы, исходно у наблюдавшихся пациентов МЖДГ, котором выполнили ЭПСТ с НБД, регистрировались сопоставимые средние значения биохимических маркеров холестаза: общий билирубин – 302,1±17,3 мкмоль/л, прямая фракция (ПФ) – 204,6±14,9 мкмоль/л, непрямая фракция (НФ) – 97,8±16,1 мкмоль/л, АСТ – 173,5±8,6 Ед/л, АЛТ – 168,1±6,4Ед/л, ЩФ – 774,7±72,3 Ед/л, ГГТП – 241,4±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 постдекомпрессивного периода.

В процессе исследования было установлено, что на 7 сутки постдекомпрессивного 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).

Снижение уровня ферментов было затяжным. При развитии СББД, наблюдавшееся на 8-9 сутки постдекомпрессивного периода у 10 больных, отмечалось прогрессивное увеличение уровня общего билирубина, достигающее до $2029,5 \pm 17,2$ мкмоль/л, ПФ – $176,4 \pm 12,8$ мкмоль/л, НФ – $79,2 \pm 15,1$ мкмоль/л, а также уровня цитолитических ферментов АЛТ – $145,2 \pm 6,3$ Ед/л, ЩФ – $639,7 \pm 53,8$ Ед/л и ГГТП – $202,4 \pm 19,8$ Ед/л свидетельствующее о вторичном остром повреждении печени.

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 (таблица 61).

Таблица 61 - Динамика биохимических маркеров холестаза и цитолиза у больных с СББД после ЧЧХС (n=10)

Показатель	Исходное значение	Сутки после проведения декомпрессии			p
		3- и	7 - е	9 - е	
ОБ мкмоль/л	$302,1 \pm 17,3$	$202,4 \pm 16,3$	$142,8 \pm 16,1$	$224,3 \pm 14,2$	<0,001
ПФ мкмоль/л	$204,6 \pm 14,9$	$174,8 \pm 17,5$	$113,8 \pm 18,1$	$181,8 \pm 14,8$	<0,001
НФ мкмоль/л	$97,5 \pm 15,9$	$54,1 \pm 14,8$	$49,6 \pm 13,1$	$95,3 \pm 13,2$	<0,001
АсТ Ед/л	$173,5 \pm 8,6$	$119,7 \pm 6,8$	$78,2 \pm 5,4$	$136,4 \pm 8,8$	<0,001
АЛТ Ед/л	$168,1 \pm 6,4$	$124,3 \pm 6,9$	$92,8 \pm 6,7$	$145,8 \pm 7,1$	<0,001
ЩФ Ед/л	$774,7 \pm 72,3$	$523,7 \pm 53,8$	$373,7 \pm 52,8$	$651,7 \pm 58,3$	<0,001
ГГТП Ед/л	$241,4 \pm 27,7$	$118,2 \pm 19,2$	$104,8 \pm 16,7$	$168,4 \pm 21,1$	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в динамике (по ANOVA Фридмана)

После выполнения ЧЧХС наблюдалось бесконтрольное, достаточно быстрое отхождение желчи из печени, которое сопровождалось уменьшением диаметров внутripеченочных 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.

Предварительное исследование показало прямую корреляционную связь тяжести МЖДГ – классов В и С и биохимических показателей крови, а также методов декомпрессии желчевыводящих путей и развития СББД. Необходимо также отметить, что на результат СББД также влияют длина и диаметр дренирующей трубки.

Клиническое проявление СББД характеризуется 4-8 главными синдромами, подтверждающимися клинико–биохимическими методами исследования:

- печёночной недостаточностью;
- гепато – ренальным синдромом;
- печеночной энцефалопатией;
- синдромом коагулопатии (расстройство гемостаза).

В наших наблюдениях в 18 (47,4%) случаях отмечался синдром печеночной недостаточности, клинически проявляющийся выраженной желтушностью кожных покровов, слабостью, повышением уровня билирубина и цитолитических ферментов.

В 10 (26,3%) случаях отмечался гепато–ренальный синдром, проявляющийся апатией, адинамией, снижением диуреза, а также уровнем альбумина сыворотки крови и увеличением креатинина. Синдром печеночной энцефалопатии доминировал у 6 (15,8%) больных и

характеризовался замедлением речи, сонливостью, заторможенностью, «хлопающим» тремором. При использовании нетрудоемких психометрических тестов (тест «связи чисел» и ухудшение почерка), а также лабораторно отмечалось увеличение уровня ПОЛ, креатинина и аммиака в крови.

В 4 (10,5%) случаях отмечался синдром расстройства гемостаза, который характеризовался желтушностью кожных покровов, кровотечением из десен и носа, наличием петехий и подкожными кровоизлияниями. Отмечалось повышение уровня Д-димеров, фактора Виллебранда, тромбомодулина и снижение уровня оксида азота.

Безусловно, у наблюдавшихся больных отдельные симптомо-комплексы, считались, что способствовало значительному утяжелению пациентов. Нами разработана и внедрена в клиническую практику шкала степени тяжести проявления СББД (таблица 62).

Таблица 62 – Степень тяжести СББД

Степень тяжести	Критерии
I степень тяжести	Наличие одного из 4 клинических синдромов
II степень тяжести	Наличие 2 из 4 клинических синдромов
III степень тяжести	Наличие более 2 клинических синдромов

Из 38 пациентов СББД II и III степени тяжести было у 19 (%), которое в 27 случаях закончилось летальным исходом.

Для установления характера синдромов, важное значение имеет не только клиническое проявление заболевания, но и данные клинико–биохимических исследований крови, результаты УЗИ с доплерографией сосудов печени.

Следует отметить, что многие аспекты патогенеза СББД, окончательно и всесторонне не изучены.

В этой связи, весьма актуальным и важным является изучение механизмов возникновения тяжелых постдекомпрессивных осложнений,

характеризующихся высокой послеоперационной летальностью у этого тяжелого контингента больных.

6.5. Патогенез синдрома быстрой билиарной декомпрессии при механической желтухе доброкачественного генеза

МЖДГ сопровождается постоянно нарастающими метаболическими нарушениями, которые независимо от причины билиарной обструкции, обуславливают тяжесть состояния больного, нередко больше основного заболевания. Именно в этих ситуациях декомпрессия желчных протоков становятся первоочередной задачей лечения МЖДГ.

Как уже отмечалось, наиболее значимыми факторами для выбора хирургической тактики при МЖДГ являются: во-первых, выраженность печеночной недостаточности; во-вторых, анатомический уровень были одного (билиарного) блока; в-третьих, общего состояния больных.

Как уже отмечалось, МЖДГ вызывает тяжелые гемодинамические, метаболические, коагуляционные и иммунные изменения в печени и организме в целом. Развившиеся при МЖДГ изменения гемодинамики и микроциркуляции приводят к нарушениям метаболических процессов. Предварительные исследования показывают, что в патогенезе МЖДГ важную роль играют два фактора: холемия (токсичные соли желчных кислот и прямой билирубин) и ахолия (отсутствие поступления желчи в кишечник), способствующее транслокации бактерий и токсинов, эндотоксемии, нарушающие печеночную гемодинамику.

При МЖДГ холемия вызывает билиарную гипертензию сдавливанием внутрипеченочных сосудов, с повышением периферического сосудистого сопротивления, уменьшения объема циркулирующей крови, снижения скорости кровотока в воротной вене. Кроме этого, холемия вызывает активацию купферовских клеток (КК), быстро сменяющуюся их истощением со снижением фагоцитарной активности и продукцией провоспалительных

цитокинов (ФНО α , ИЛ – 6, ИЛ – 8 и др.). Печень становится более уязвимой к инфекции и токсинемии.

Одно из очень важных неблагоприятных воздействий холемии - повреждающее действие желчных кислот и прямого билирубина на эндотелиальные клетки, приводящие к дисфункции эндотелия.

В этой связи важным и необходимым является изучение процессов перекисного окисления липидов, показателей дисфункции эндотелия, а также уровня цитокинового профиля и эндотоксемии при СББД, т.е. постдекомпрессивном периоде с оценкой характера печеночного кровообращения.

Для понимания сущности патогенеза СББД при МЖДГ у 38 наблюдавшихся больных выполнена 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.

Показатели эндотоксемии и эндотелиальной дисфункции у больных с МЖДГ портальной крови и при развитии СББД представлены в таблице 63.

Таблица 63 - Некоторые показатели эндотоксемии и дисфункции эндотелия у больных СББД в портальной крови (n=38)

Показатели	Норма (n=20)	МЖДГ (до декомпрессии)	Последствия СББД	p
МСМ, цел.ед	0,24±0,01	0,53±0,23	0,44±0,2	>0,05
МДА, нмоль/л	2,24±0,21	5,2±0,18	4,2±0,16	<0,001
ФНО α , пг/мл	32,0±1,5	70,0±2,4	65,3±3,4	>0,05
ИЛ – 6, У/пл	2,4±4,6	5,1±1,18	3,8±1,8	<0,001
Лактат крови, моль/л	1,0±0,1	3,1±0,02	2,2±0,04	<0,001
Эндотелин -1, ммоль/л	0,5±0,24	1,3±0,17	2,1±1,2	<0,001
ЦДЭК, кл/100	4,7±0,1	12,8±2,1	8,6±1,4	<0,001
Фактор Виллебранта, %	5,0-172%	210,5±18,7	130,3±21,3	<0,001
Оксид азота, кммоль/л	27,9±1,3	16,8±4,2	21,3±3,1	<0,001
Тромбомодулин, пг/мл	88,2±6,3	80,5±7,0	54,6±4,5	<0,001
Конц. эндотелина (ЭТ), Ед/мл	0,2±0,1	324,0±7,4	415,1±8,2	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после декомпрессии (по T-критерию Вилкоксона)

При МЖДГ, показатели эндотоксемии, продуктов перекисного окисления липидов, а также уровня провоспалительных цитокинов были весьма высокими. Эти вещества оказывают повреждающее действие на гепатоциты, КК печени, 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.

Поврежденные купферовские клетки не могут обеспечить необходимый фагоцитоз при массивной бактерио– и эндотоксемии, наступает системная бактериемия и эндотоксемия при СББД, обуславливающая типичную клиническую картину печеночной недостаточности и острого гнойного холангита (таблица 64).

Содержание ведущего триггера патологического состояния эндотелиального монослоя – эндотоксина (ЭТ), грамотрицательных микроорганизмов при МЖДГ превышало показатели нормы на 220-332%. При этом необходимо отметить, что одна бактериальная клетка образует 3 млн молекул ЭТ липополисахарида (LPS). Наблюдающаяся при МЖДГ холемия и вследствие ее повреждения способствует снижению фагоцитарной активности купферовских клеток. Нарушение захвата купферовскими клетками ЭТ приводит к прорыву ЭТ и провоспалительных цитокинов, находящихся в большом количестве в портальной крови в системный кровоток. 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 α – $65,3 \pm 3,4$, 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.

Таблица 64 – Показатели эндотоксемии и дисфункции эндотелия у больных с СББД в кавальной крови (n=38)

Показатели	Норма (n=20)	МЖДГ (до декомпрессии)	Последствия СББД	p
МСМ, цел.ед	0,24±0,01	0,53±0,23	0,44±0,2	>0,05
МДА, нмоль/л	2,24±0,21	5,2±0,18	4,2±0,16	<0,001
ФНО α , пг/мл	32,0±1,5	70,0±2,4	65,3±3,4	>0,05
ИЛ – 6, У/пл	2,4±4,6	5,1±1,18	3,8±1,8	<0,001
Лактат крови, моль/л	1,0±0,1	3,1±0,02	2,2±0,04	<0,001
Эндотелин -1, ммоль/л	0,5±0,24	1,3±0,17	2,1±1,2	<0,001
ЦДЭК, кл/100	4,7±0,1	12,8±2,1	8,6±1,4	<0,001
Фактор Виллебранта, %	5,0-172%	210,5±18,7	130,3±21,3	<0,001
Оксид азота, кммоль/л	27,9±1,3	16,8±4,2	21,3±3,1	<0,001
Тромбомодулин, пг/мл	88,2±6,3	80,5±7,0	54,6±4,5	<0,001
Конц. эндотелина (ЭТ), Ед/мл	0,2±0,1	324,0±7,4	415,1±8,2	<0,001

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

В результате поступающих через портальное русло бактерий, ЭТ, продуктов ПОЛ, вызывающих значительные изменения в печени и жизненноважных органах (ЦНС, почках, сердце и легких), возникает повторное вторичное острое повреждение печени. Об этом свидетельствует развитие печеночной энцефалопатии, при отсутствии асцита и нарушения сознания. Значительные нарушения наблюдаются в показателях эндотоксемии. Так, уровень МСМ составил – 0,624±0,18 усл.ед., концентрация ЭТ – 413,2±6,8 ед/мл, МДА – 6,1±0,20 нмоль/л, в такое время наблюдается сохранность биохимических показателей цитолиза (АсАТ – 85,3±6,4, АлАТ – 80,5±5,2, ГГТП – 102,4±12,3). Кроме этого, при СББД, системная эндотоксемия, а нередко и бактеремия, вызывают глубокие

нарушения жизненно важных органов и систем организма, приводящие к системным воспалительным реакциям, сепсису, полиорганной недостаточности, вследствие цитокинового «шторма» и дисфункции эндотелия.

Так, уровень цитокина ФНО α в кавальной крови достигало $73,5 \pm 2,2$ пг/мл, ИЛ-6 – $6,2 \pm 1,4$ V/ ml, а маркёры эндотелиальной дисфункции характеризовались повышением уровня эндотелина–1 до $2,1 \pm 1,2$ ммоль/мл, ЦДЭК – $13,1 \pm 1,7$ к/100, фактор Виллибранта - $224,3 \pm 15,2\%$. На этом фоне отмечалось снижение уровня оксида азота в кавальной крови до $16,4 \pm 3,2$ кммоль/л.

При СББД вследствие повреждения печени развивается выраженная гипоксия органов и систем, о чем свидетельствовало повышение уровня частота в крови – $3,4 \pm 0,03$ ммоль/л.

Таким образом, наряду с эндотоксемией, эндотелиальной дисфункцией, и нарушением процессов ПОЛ, ведущих к нарушению кровообращения в печени, в патогенезе СББД необходимо изучение изменения печеночного кровотока при СББД.

Печеночный кровоток при СББД

Известно, что при МЖДГ вследствие желчной гипертензии происходит расширение желчных капилляров и сдавление, сопровождающие их кровеносные сосуды. В результате этого происходит снижение скорости печеночного кровотока в $2,0–2,5$ раза, со сбросом крови по внутрипеченочным коллатералям с развитием «шунтирования крови» в печени. Увеличение портального давления со снижением портального кровотока, а также повышение артериального кровотока способствуют возрастанию сосудистых спазмов со сбросом крови по внесинуoidalным и портокавальным анастомозам. Повреждающее действие желчи и нарушение микроциркуляции, обусловленное гемодинамикой в печени не позволяют купферовскими клетками печени выполнять детоксикацию крови, оттекающей от пищеварительной трубки.

Расстройство портального кровообращения приводит к нарушениям общей циркуляции крови и кислородного транспорта при МЖДГ и стимуляции процессов перекисного окисления липидов. При желчной гипертензии, наблюдавшейся у больных МЖДГ и выраженном сдавлении желчных капилляров, происходит разрыв и поступление желчи в превазкулярное пространство. Составляющие желчи (билирубин в высокой концентрации и особенно его неконъюгированная фракция) оказывают пагубное влияние на мембраны гепатоцитов с прогрессированием грубых метаболических нарушений. Кроме того, желчные клетки с их высокой концентрацией способствуют повышению внутриклеточной концентрации магния с активацией магний-зависимых протеаз, эндонуклеаз и рецепторов смерти (Fas TRAIL2, TNF – R₁).

Для изучения печеночного кровотока и характера его изменений при СББД были изучены доплерографические параметры кровотока в портальной вене (таблица 65). Показатели портальной гемодинамики при СББД являются средством объективного контроля и прогнозирования развития данного осложнения декомпрессивных вмешательств.

Таблица 65 - Допплерографические параметры кровотока в воротной вене при СББД (n=38)

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

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

Как следует из приведенных данных, диаметр ВВ после разных видов декомпрессии несколько уменьшился с 12,02±2,41 мм до 11,10±0,04 мм (p>0,05), а гепатофугальный кровоток, выявленный до выполнения декомпрессивных вмешательств, изменил направление на гепатопетальное. При развитии СББД отмечено ускорение кровотока в ВВ и СВ: V_{мин} ВВ увеличилась с 17,13±2,32 см/сек до 25,93±2,67 см/сек (p<0,001). V_{мин} СВ с

17,97±2,26 см/сек до 26,62±2,22 см/сек ($p<0,001$). Что же касается изменений объемной скорости кровотока, то ВВ (Vобщ ВВ) увеличилась с 640,4±36,1 мл/мин до 1242,1±42,2 мл/мин ($p<0,001$).

В результате выполнения декомпрессивных вмешательств произошло снижение давления в ВВ, подтверждением, которому является уменьшение ее диаметра у больных с СББД. Следует заметить, что внезапное и быстрое снижение давления в системе воротной вены приводило к значительному снижению перфузии печеночной ткани и способствовало развитию СББД. Необходимо заметить, что наряду со снижением перфузии печеночной ткани развившейся при снижении внутриворотного давления, в патогенезе СББД важное значение имеет результат восстановления портального кровотока с развитием при этом «оксидантного стресса», бактерио- и эндотоксемии за счет прогрессирования явлений «митохондриальной дисфункции» вследствие реализации «феномена, невозстановленного кровотока – poreflow».

Проведенное комплексное исследование по изучению патогенеза развития СББД у больных МЖДГ показало следующее: 1) установлена прямая корреляционная связь уровня общего билирубина >150 мкмоль/л; 2) концентрации креатинина >100 мкмоль/л; 3) снижения уровня альбумина плазмы и электролитов крови; 4) повышение содержания продуктов ПОЛ и провоспалительных цитокинов; 5) снижение уровня оксида азота; 6) показатели МСМ и ЭТС их повышение; 7) снижение портального кровотока. С учетом изложенного, если у больного выявляется быстрый темп билиарной декомпрессии и уменьшается уровень общего билирубина в первые сутки более чем на 20 мкмоль/л, изменение портального кровотока по данным доплерографии и уменьшения диаметров расширенных внутрипеченочных желчных протоков по данным УЗИ и увеличение показателей МСМ и ЭТ, что дает основание включить такого пациента в группу риска развития СББД. При этом необходимо проводить комплексные мероприятия, направленные, прежде всего на уменьшение интенсивности желчеотведения.

Таким образом, нарастание показателей эндотелиальной дисфункции (снижение уровня оксида азота, повышение эндотелина-1), эндотоксемии (МСМ, ЭТ), продуктов ПОЛ, нарушения портального кровообращения, а также нарастание уровня общего билирубина за счет непрямой фракции, уменьшение уровня альбумина в плазме по сравнению с дооперационным, увеличение концентрации креатинина на фоне уменьшения суточного диуреза, повышение МНО > 1,5 раза и его дальнейшее нарастание, а также повышение уровня Д-димеров.

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. 54).

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 аммионогенной 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 54 - Схема патогенеза СББД.

Резюме

Синдром ББД является тяжелым осложнением декомпрессивных вмешательств при МЖДГ. Недооценка его значимости, запоздалая интерпретация клинических, биохимических, а также лучевых методов исследования способствует поздней диагностике синдрома ББД и несвоевременному проведению лечебных мероприятий, которые в дальнейшем способствует развитию неблагоприятных последствий. Комплексная диагностика программы домина осуществляется с учетом новых данных о патогенезе СББД по этим 4-м направлениям, а выявление даже одного из указанных выше синдромов требует проведения всего полного комплекса лечебных мероприятий.

6.6. Отдаленные результаты и оценка качества жизни больных после различных вариантов лечения механической желтухи доброкачественного генеза

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 (таблица 66) и 72 (60,0%) контрольной группы.

Таблица 66 - Отдаленные результаты лечения больных МЖДГ

Группы больных	Количество
I. Основная группа	205
Мини-инвазивные вмешательства	124
Мини-инвазивные + традиционная открытая	41
Традиционные первичные радикальные операции	40
II. Контрольная группа	72
Всего	277

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.

6.6.1. Отдаленные результаты у больных основной группы

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.

Изучение причин неудовлетворительных результатов показало, что неадекватный папиллотомический разрез на БС ДПК и наличие некупированного холангита являлись основными причинами.

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.

Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения МЖДГ у больных основной группы (таблица 67).

Таблица 67 - Оценка отдаленных результатов различных способов лечения МЖДГ в основной группе

Отдаленные результаты	Характер оперативных вмешательств			p
	Мини-инваз-е вмеш-ва (n=124)	2-х этапные комб-е вмеш-ва (n=41)	Трад-е опер-е вмеш-ва (n=40)	
Хорошие	110 (88,7%)	32 (78,0%)	28 (70,0%)**	<0,05
Удовлетворительные	10 (8,1%)	5 (12,2%)	6 (15,0%)	>0,05
Неудовлетворительные	4 (3,2%)	4 (9,8%)	6 (15,0%)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей по длительности заболевания в группах (по критерию χ^2 для произвольных таблиц); **p<0,01 при сравнении с мини-инвазивными вмешательствами (по критерию χ^2)

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.

6.7. Оценка качества жизни больных основной группы

В настоящее время применение для определения эффективности хирургического лечения только традиционных показателей, таких как частота развития послеоперационных осложнений, продолжительность пребывания пациента в стационаре, летальность, считается недостаточным.

Важным критерием оценки эффективности хирургического лечения является исследование качества жизни больных после перенесенных вмешательств, поскольку для каждого пациента приоритетными моментами являются улучшение самочувствия и удовлетворенность жизнью в психоэмоциональном и социальном аспекте.

Оценку качества жизни пациентов основной группы проводили с использованием опросника «SF – 36 Health Status Survey», включающего следующие параметры: PF- физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, P – боль, CH - общее здоровье, VT – жизнеспособность, SF – социальное функционирование, RE – эмоциональное функционирование, MH – психологическое здоровье.

У больных основной группы после мини-инвазивных вмешательств пик улучшения качества жизни отмечался на 1-2 месяц после выполнения различных методов лечения МЖДГ, который проявляется постепенной нормализацией физического компонента качества жизни (КЖ) (PF>75, RP>75, P>65, CH>65). Однако показатели психической составляющей здоровья были ниже, чем у пациентов, которым выполнялись комбинированные вмешательства (мини-инвазивные + традиционные открытые) вмешательства (VT<65, SF<65, RE<55, MH<55), что объясняется осознанием больными потенциально возможного риска развития МЖДГ, обусловленного окклюзией эндопротезов, необходимой заменой билиарных стентов и рестриктур БСДПК.

После выполнения комбинированных оперативных вмешательств у пациентов основной группы послеоперационная реабилитация и пик улучшения качества жизни отмечали на 2-3 месяца после выполненного 2-х этапного лечения, который также проявлялся постепенной нормализацией физических (PF>75, RP>65, P>65, CH>65) и психических компонентов (VT>75, SF>75, RE>75, MH>65) здоровья.

КЖ после выполнения первично–радикальных оперативных вмешательств у больных основной группы с МЖДГ показало, что улучшение

наблюдалось на 4-5 месяц отдаленного периода (PF>65, RP>65, P>65, CH>60). Показатели психического компонента здоровья были ниже, чем у больных после мини-инвазивных вмешательств, что связано с наличием наружных дренажных систем (VT<55, SF<55, RE<65, MH<65).

Сравнение показателей КЖ у больных основной группы при МЖДГ представлены в таблице 68.

Таблица 68 - Показатели качества жизни пациентов основной группы после различных вариантов лечения

Параметр оценки	Показатель, балл (Медиана [1Q-3Q])			p
	Миинвазивные вмешательства (n=124)	Миниинв.+ традиц. вмеш-ва (n=41)	Традиционные вмешательства (n=40)	
	1	2	3	
PF	79,0 [69,0-90,0]	84,0 [71,0-96,0] p ₁ >0,05	69,0 [60,5-77,5] p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	<0,01
RP	77,0 [66,0-87,0]	66,5 [58,5-75,0] p ₁ <0,01	65,0 [55,5-74,0] p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	<0,01
P	68,0 [60,0-76,5]	68,0 [60,0-76,0]	66,0 [57,0-75,0]	>0,05
GH	66,0 [58,0-74,0]	68,0 [59,0-77,0] p ₁ >0,05	59,0 [52,5-66,0] p ₁ <0,05 p ₂ <0,01	<0,05
VT	60,0 [51,0-69,5]	81,5 [68,5-94,5] p ₁ <0,001	54,0 [30,0-77,0] p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	<0,001
SF	62,0 [53,0-70,0]	76,0 [65,0-87,5] p ₁ <0,001	53,0 [44,0-62,0] p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
RE	54,0 [47,5-60,0]	79,0 [68,5-89,0] p ₁ <0,001	63,0 [54,0-72,0] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
MH	52,0 [44,0-59,0]	66,0 [58,0-74,0] p ₁ <0,001	61,0 [51,0-70,0] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	<0,001
PHsum	57,0 [50,0-64,0]	51,0 [44,5-58,0] p ₁ <0,01	46,0 [40,0-52,0] p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	<0,001
MHsum	41,0 [33,0-48,5]	54,0 [47,0-61,5] p ₁ <0,001	43,5 [38,0-48,5] p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между видами оперативных вмешательств (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ – при сравнении с 1-ой группой, p₂ – при сравнении со 2-ой группой (p₁–p₂ – по U-критерию Манна-Уитни)

Показатели физического здоровья у больных после мини-инвазивных вмешательств и комбинированных вмешательств (мини-инвазивная + традиционные операции) были сопоставимыми. Уровень физической составляющей здоровья у пациентов после традиционных радикальных открытых вмешательств был ниже, чем у пациентов после мини-инвазивных и комбинированных вмешательств. Показатели психического компонента КЖ у после комбинированных вмешательств были выше, чем у больных традиционных открытых операций и после мини-инвазивных вмешательств.

Таким образом, оценка уровня КЖ в отдаленном периоде после выполнения различных методов желчеотведения у больных основной группы с МЖДГ, показало, что максимальные показатели физического и психического компонентов здоровья зарегистрированы у больных после двухэтапных (комбинированных) вмешательств, а также после миниинвазивных методов лечения.

6.8. Отдаленные результаты лечения и качества жизни у пациентов контрольной группы

Отдаленные результаты лечения больных контрольной группы были также изучены в сроки от 6 месяцев до 5 лет. Хорошие отдаленные результаты у больных контрольной группы были отмечены у 34 (28,3%) больных, удовлетворительные – у 21 (17,5%) и неудовлетворительные - у 17 (14,2%) пациентов.

Рецидивы заболевания, а также МЖДГ и холангиты были в 10 (8,3%) случаях у больных контрольной группы были обусловлены рубцовыми стриктурами ХДА, ГЕА. Кроме этого, после выполнения паллиативных вмешательств по поводу кист холедоха малигнизация рецидивных кист насчитана в 5 (4,2%) наблюдениях. Причиной неудовлетворительных и удовлетворительных результатов у больных контрольной группы было также наличие рецидивов эхинококкоза печени, спаечной болезни (n=6) и

послеоперационных вентральных грыж (n=7), требующих повторных оперативных вмешательств.

После выполнения различных по характеру и объему оперативных вмешательств у пациентов контрольной группы на 3-4 месяца после операции отмечалось улучшение показателей физического (PF<65, RP>65, R>65, SN<55) и психического (VT>65, SF>65, RE<55, MN<55) компонентов КЖ.

Таким образом, в контрольной группе качество жизни пациентов снижено по сравнению с пациентами основной группы.

Персонализированный подход с применением мини-инвазивных методов лечения сочетающейся с патогенетически обоснованной комплексной консервативной терапии МЖДГ и применение разработанных и усовершенствованных методов позволяют улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения и качество жизни больных МЖДГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патология органов гепато-панкреато-билиарной зоны занимает одно из ведущих мест среди причин механической желтухи доброкачественного генеза (МЖДГ) [2,6,81,145,212]. МЖДГ прогрессирует интенсивно и приводит главным образом к прогрессированию печеночной и полиорганной недостаточности [19,61,108,119]. Необходимо отметить, что в 30-70% случаев причиной МЖДГ является ЖКБ и её осложнения, в 20-30% наблюдений причиной заболевания является 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 [7,100,159]. Появление МЖДГ существенно ухудшает состояние пациентов, усугубляя тяжесть состояния вследствие развития характерных осложнений, таких как печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, гнойный холангит, холангиогенные абсцессы печени и других осложнений, приводящих к развитию полиорганной недостаточности [75,102,122,223]. Возникший холестаза, желчная гипертензия и ахолия индуцируют митохондриальную дисфункцию гепатоцитов. Важным в этом 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 цитокиновой дисрегуляции, нарушении функционирования фагоцитарной, клеточной и гуморальной систем, также оказывает негативное влияние на течение МЖДГ [43,87,111].

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.

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 были включены 310 (72,1%) больных, к которым был применён персонафицированный подход с учетом этиологии МЖДГ, с применением двухэтапных методов лечения, мини-инвазивных технологий и усовершенствованных методов. Во вторую, контрольную, группу были 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 появления до госпитализации варьировала в разных интервалах от 1 суток до 21 дня, что зависело от этиологии механической желтухи. Нозологическая структура пациентов с МЖДГ была самой разнообразной, что было обусловлено особенностями поражения желчных протоков и печени в Республике Таджикистан. Причиной МЖДГ в 204 (47,4%) наблюдениях являлась ЖКБ, осложнённая холедохолитиазом, в 79 (18,4%) причиной заболевания являлась патология БС ДПК, её стеноз, и в 15 (3,5%) синдром Мирризи.

Больных с МЖДГ, обусловленной рубцовыми стриктурами желчных путей и наложенных билиодигестивных анастомозов, было 31 (7,2%). Особую 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 болезнь Кароли (n=6) и киста холедоха (n=10) осложненной 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 ранние послеоперационная желтуха (n=8), обусловленная клипированием общего желчного протока (n=4) во время выполнения лапароскопической холецистэктомии и её перевязкой при операциях на печени и желчных протоков (n=4), перевязка собственной печеночной артерии, забытые камни в желчном протоке.

К критериям оценки степени тяжести МЖДГ, также как и в классификации Э.И. Гальперина (2012г.), были отнесены показатели лабораторных исследований (уровень билирубина в крови, содержание белка в сывороточной крови, показатели протромбинового индекса), возникновение осложнений (развитие холангита, органной недостаточности, энцефалопатии, синдрома системной воспалительной реакции, возникновение гастроинтестинальных кровотечений) и причинный фактор (холедохолитиаз, гепатолитиаз, паразитарное поражения, рубцовая стриктура, кистозное поражения, хронический панкреатит, а также стеноз БДС ДПК и послеоперационная желтуха). Выбранным признакам присвоены балльные оценки от 1 до 5. Путем сочетания балльных оценок выявленных признаков определены классы тяжести МЖДГ (А, В, С).

Пациентов с классом А тяжести механической желтухи доброкачественного генеза было 188 (43,7%) человек, поступившие в первые 2-4 суток от начала развития заболевания, с сопутствующим холангитом или без него, и с низкими показателями общего белка - ниже 60 мкмоль/л. Признаки наличия холангита были обнаружены у 69 (16,0%) пациентов. К данному классу также отнесли 159 (37,0%) больных с более длительной желтухой, уровнем общего билирубина сыворотки крови – 60-200 мкмоль/л и при отсутствии холангита.

Больных с классом В тяжести механической желтухи доброкачественного генеза было 157 (36,5%) человек, которые поступили

спустя 6-10 дней от момента начала заболевания, с концентрацией общего билирубина в крови от 60 до 200 мкмоль/л, с наличием холангита и второго осложнения заболевания (синдром системной воспалительной реакции, развитие кровотечений, печеночной недостаточности и др.) или без такового. С учетом выявления второго осложнения к оценке состояния пациентов добавляли 7-12 баллов. Кроме того, к классу В были отнесены больные, которые поступили в стационар спустя 2-5 дней после начала заболевания, с наличием холангита и второго осложнения, вследствие чего к оценке состояния таких пациентов добавляли 6-7 баллов.

Пациентов с классом С тяжести механической желтухи доброкачественного генеза было 85 (19,8%) человек, у которых были диагностированы сепсис, энцефалопатия и моно либо множественная органная недостаточность. Основными показателями течения МЖДГ считали степень выраженности печеночной недостаточности (ПН), которым осуществляли следующие виды исследования: лабораторные анализы, данные гемодинамики, суточный диурез, содержание билирубина в сывороточной крови, концентрация мочевины и альбумино-глобулиновый коэффициент.

Среди наблюдавшихся нами пациентов с МЖДГ в 56 (13,0%) наблюдениях отмечали различную степень выраженности печеночной недостаточности.

ПН в стадии компенсации отмечались у 16 (3,7%) больных, в стадии субкомпенсации – у 32 (7,4%) и в стадии декомпенсации – у 8 (1,9%). Необходимо отметить, что в 11 (2,6%) наблюдениях у больных с МЖДГ, осложненной ПН, наблюдались явления печеночной энцефалопатии.

Пациентов с МЖДГ также распределили согласно разработанной классификации на дооперационные и послеоперационные (ранние послеоперационные). Дооперационные МЖДГ отмечали у 422 (98,1%) больных, послеоперационные у 8 (1,9%) наблюдениях.

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

Анализируя уровень основных биохимических маркеров, характеризующих функциональное состояние печени у пациентов с МЖДГ, было отмечено, что на течение патологического процесса оказывает влияние множество факторов.

При МЖДГ и тяжести желтухи В и С количество гидрофильных продуктов эндотоксикоза было выше по сравнению с пациентами с тяжестью А и здоровыми. В то же время количество МСМ у пациентов этих групп также оказалось высоким – $0,631 \pm 0,088$ усл.ед., $0,494 \pm 0,019$ усл.ед. и $0,709 \pm 0,018$ усл.ед и $0,586 \pm 0,023$ усл.ед. Исследование содержания ОКА не показало наличие существенных различий между здоровыми лицами и больными с тяжестью механической желтухи А. В то же время концентрация альбумина (ЭКА) у пациентов с тяжестью механической желтухи В и С была ниже на 21,92 и 30,39%. Более значительную степень проявления эндогенной интоксикации у больных МЖДГ отмечали у больных с С степенью тяжести, число которых оказалось на 18,40% ($p < 0,05$) выше, чем в группе пациентов с В тяжестью желтухи.

Более выраженные изменения в показателях эндогенной интоксикации были установлены у больных с МЖДГ, осложненной гнойным холангитом, при этом уровень МСМ достигал $0,820 \pm 0,016$ усл.ед. и МСМ (+284) – $0,613 \pm 0,25$. Также у этих пациентов повышение уровня СРБ составляло $218,9 \pm 18,3$ мг/мл.

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: установление причин билиарной обструкции, желчной гипертензии, определение диаметра желчных протоков, уровня и локализации зоны обструкции, состояние печеночно – двенадцетиперстной связки, БСДПК и головки поджелудочной железы и печени.

При проведении УЗИ общий желчный проток удалось визуализировать практически у всех пациентов с МЖДГ, но только у 42 больных удалось возможным осмотреть его на всем протяжении. Его диаметр, в среднем составлял $8,1 \pm 3,9$ см (от 3,7 до 25 мм).

Современные лучевые методы диагностики МЖДГ, а также определение ее причин и уровня обструкции выполнялись у 93 (33,2%) пациентов из основной группы.

Компьютерная томография (КТ) для комплексной диагностики МЖДГ проводилась у 25 пациентов из 93. КТ позволила не только установить причину механической желтухи и ее локализацию, но и позволило, особенно при паразитарной желтухе и кистозных поражениях, выявить топографию кист, прилегание крупных сосудистых и желчных структур, а также уточнить состояние и объем функционирующей паренхимы и предварительно определить способ лечения и операционного доступа. КТ позволила в 7 случаях эффективно диагностировать кистозное поражение желчных протоков, а в 9 наблюдениях эффективно диагностировать наличие хронического индуративного панкреатита, обусловленного холедохолитиазом и пенетрирующей дуоденальной язвой.

Для верификации причин развития, уровня обструкции и ее протяженности при МЖДГ наиболее значимыми являются прямые рентгеноконтрастные методы исследования желчного дерева. К прямым методам контрастирования относятся: эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ), чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХ) и фистулохолангиография. Необходимо отметить, что указанные выше методы обладают операционным риском и небезопасны в плане развития осложнений, которые встречаются в 3-5% наблюдений, а

летальность достигает 0,2%. В этой связи, применение прямых методов контрастирования желчных путей целесообразно на завершающем этапе диагностического алгоритма.

Дилатация общего желчного протока была выявлена у 52 (38,2%) пациентов, внутривенных протоков - у 41 (30,1%). В 31(59,6%) случае по данным ЭРХПГ диаметр общего желчного протока составлял от 1,1 до 2,0 см, у 14 (26,9%) этот показатель составлял более 2,0 см, а у 7 (13,5%) - до 1 см. При невозможности выполнения ЭРХПГ в 2 наблюдениях выполнялась антеградная холангиография.

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 ЧЧХ, которую выполнили 21 пациенту с разными патологическими состояниями желчных путей, приведших к развитию МЖДГ.

Проведение комплексной многофакторной персонифицированной диагностики МЖДГ и ее причин с применением клиническо – 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 выполнить патогенетически обоснованные методы лечения.

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.

Клеточный и гуморальный иммунитет были изучены у 90 больных основной группы с разными классами МЖДГ.

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 ($0,74 [0,70-0,92] \times 10^9/\text{л}$) 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 ($0,27 [0,25-0,32] \times 10^9/\text{л}$). Показатели иммунорегуляторного индекса ($CD4^+/CD8^+$) находились в пределах нормы вследствие равномерного уменьшения показателей $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток. При исследовании показателей состояния гуморальной 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 $12,79 \times 10^9/\text{л}$ [$11,52-13,01$], 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.

Таким образом, повышение концентрации в крови уровня IgA и увеличение количества лейкоцитов на фоне уменьшения количества Т – лимфоцитов, Т – хэлперов, Т – супрессоров и В – лимфоцитов можно считать прогностическим маркером неблагоприятного течения МЖ.

При МЖДГ по мере прогрессирования заболевания отмечались выраженные изменения в показателях уровня цитокинов. Результаты иммунологического и цитокинового статуса при поступлении были следующими. Значимое снижение IL – 2 отмечалось во всех наблюдаемых группах, с наибольшей выраженностью в группе пациентов с классами В и С. Кроме того, уровень IL – 2 был увеличенным и у больных с наличием проявлений холангита. При этом выраженность степени увеличения билирубина в крови и риск возникновения печеночной недостаточности особо не влияли на изменение данных показателей, о чем свидетельствует тот факт, что IL – 2 главным образом продуцируется Т – хэлперы 1 типа, и что данный цитокин является индуктором Ras/MARK, JAK/Stat1 PI3K/Akt сигнальных путей, кроме того происходит активация цитотоксических Т – лимфоциты, которые участвуют в воспалительных процессах.

Также, по мере прогрессирования тяжести МЖДГ, обусловленного 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). Кроме этого, значительное нарушение кровообращения в печени вследствие билиарной гипертензии и эндотоксемии способствует повышению локального синтеза цитокинов, особенно при наличии холангита, при этом в печени снижается NO₂, активируются эндотелиальные клетки, усиливается экскреция межклеточной адгезии на эндотелиальных клетках сосудов, возникает цитокиновый каскад, что приводит к повышенной продукции активных форм кислорода и усугублению повреждения местных тканей. Так,

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 выраженную гипоксию печени.

Анализ результатов исследования также показало, что у пациентов с МЖДГ по мере прогрессирования гипербилирубинемии, длительности желтухи и присоединения осложнений (холангит, абсцесс, сепсис) в значительной степени повышаются маркеры эндотоксемии и тяжести механической желтухи. Так, уровень общего билирубина при легкой степени (класс А) достигал до 60 мкмоль/л, тогда как у больных МЖДГ средней (класс В) тяжелой (класс С) степенью она составил 60-200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л. У больных со средней тяжестью МЖДГ наблюдалась тенденция к снижению уровня общего белка ($55 - 64$ г/л и меньше 55 г/л) протромбинового индекса (60-80% и меньше 60%) и наоборот повышение показателей уровня цитолитических ферментов (АсАт – $0,82 \pm 0,2$ мкмоль/л и $0,97 \pm 0,5$ мкмоль/л, АлАт – $0,96 \pm 0,5$ мкмоль/л и $1,12 \pm 0,7$ мкмоль/л). Прогрессирование МЖДГ как уже отмечали сопровождалось повышением уровня МСМ и провоспалительных цитокинов (ФНОа, ИЛ – 6, ИЛ – 4) не только в крови, но и в желчи.

Комплексное доплерографическое исследование гемодинамики печени проводилось у 74 больных с различными классами тяжести МЖДГ. Было установлено наличие прямой зависимости между прогрессированием тяжести МЖДГ и гипербилирубинемией выше 100 ммоль/л в плазме крови и повышением показателей максимальной скорости тока крови по чревному стволу, коэффициент корреляции составил 0,7 ($p < 0,001$). Наличие прямой корреляционной связи было обнаружено и между показателями

концентрации билирубина в крови и показателями конечной диастолической скорости тока крови в чревном стволе – $r=0,829$ ($p<0,001$).

Также, проведенное комплексное дооперационное исследование и интраоперационное исследование характера кровообращения в печени при МЖДГ показало наличие прямой зависимости между спектральными показателями кровотока, выраженностью МЖДГ (у больных с классом В и С) и показателями уровня билирубина в крови, степенью уменьшения показателей скорости кровотока в портальной вене и степенью увеличения показателей V_{\max} в общепеченочной артерии.

Также результаты данного исследования показали, что дисфункция эндотелия у больных МЖДГ, осложненной печеночной недостаточностью и холангитом, характеризовалась усилением синтеза эндотелием эндотелина – 1 до $1,2\pm 0,17$ ммоль/мл и $1,4\pm 0,15$ ммоль/мл и ЦДЭ – $8,4\pm 7,2$ кл.100/мл и $13,9\pm 1,2$ кл.100/мл при одно и $16,4\pm 4,1$ кммоль/л, а также уровня тромбомодулина - $78,6\pm 5,4$ пг/мл и $53,4\pm 4,3$ пг/мл, соответственно. 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. Согласно разработанной концепции, доброкачественная обструкция желчных протоков, как правило, сопровождается холестаазом, 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, нарушению показателей гемостаза, а также повышению уровней цитокинов в крови.

Указанные выше изменения в конечном итоге приводят к дисфункции эндотелия и развитию печеночной недостаточности.

Сложность лечения пациентов с МЖДГ, прежде всего, обусловлена степенью тяжести исходного состояния больных. Доказано, что при развитии холестаза, увеличении давления в желчных протоках, а также при ахолии возникают тяжелые функционально-морфологические нарушения печени, что в конечном итоге приводит к развитию и быстрому прогрессированию печеночной недостаточности.

Во многих случаях у больных с наличием механической желтухи невозможно выполнить радикальные хирургические вмешательства, которые могут сопровождаться возникновением различных осложнений и даже летального исхода. В настоящее время при лечении МЖДГ применяются двухэтапные миниинвазивные декомпрессивные вмешательства. Тем не менее, выполнение до операции дренирования желчных путей не приводит к достоверному сокращению частоты развития послеоперационных осложнений и летальности. В этой связи большое значение имеет выполнение декомпрессивных вмешательств на желчных протоках в сочетании с комплексной медикаментозной терапией имеющейся печеночной недостаточности.

У больных основной группы (n=310) с МЖДГ после установления факта причины, тяжести и выраженности печеночной недостаточности выбор объема предстоящей предоперационной подготовки проводился совместно с хирургами и анестезиологами.

Результаты комплексного обследования больных с МЖДГ показали, что при тяжести желтухи класса В и С профилактические и лечебные мероприятия, направленные на предотвращение постдекомпрессионных и постоперативных осложнений, необходимо проводить до, во время и после проведения операции.

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 интрапортально, что позволяло обеспечить высокую концентрацию вводимых непосредственно в печеночное кровеносное русло препаратов.

Нами был разработан способ интрапортального введения медикаментозных препаратов у больных с МЖДГ (*рац. удост. №3395/R610 от 01.04.2014 г.*).

Наиболее значимую роль в развитии печеночной недостаточности играют отмеченные выше альбуминосвязанные токсины (АСТ), а также продукты ПОЛ.

Стоит подчеркнуть, что у больных с МЖДГ при развитии печеночной недостаточности наблюдается увеличение в крови как водорастворимых (аммиак), так и АСТ. Кроме этого, повышенная концентрация токсинов в крови приводит к нарушению функций оставшихся клеток печени и тормозит процессы регенерации пораженных гепатоцитов. Вследствие этого возникают функциональные нарушения в головном мозгу, нарушения кардиоваскулярной и мочевыделительной системы и печени, в результате возникает синдром полиорганной недостаточности (ПОН).

С целью выведения из организма больных с МЖДГ, осложненной печеночной недостаточностью, патогенетически обоснованным является удаление АСТ и продуктов ПОЛ. В качестве метода лечения применялась МАРС-терапия или альбуминовый диализ в комбинации с антиоксидантными и антигипоксантами лекарственными средствами.

Комбинированное применение МАРС-терапии + антигипоксанта-антиоксидантной терапии у больных МЖДГ класса С с явлениями печеночной недостаточности позволило эффективно купировать проявления возникшего осложнения.

Так, на фоне проводимой терапии у больных наблюдались положительные изменения со стороны динамических показателей, отражающих состояние белково-синтетической функции печени, прежде всего, это увеличение уровня содержания в плазме крови альбумина - на 13,5% и количества холестерина - на 23,3%.

Включение в комплекс МАРС-терапии, антигипоксической и антиоксидантной внутрипортальной терапии позволило в значительной степени снизить уровень «оксидантной токсемии» и «эндотоксемии». Начиная с 8-20 суток исследования, отмечали снижение уровней ДК до $1,5 \pm 0,03$ опт.пг/мл и $1,2 \pm 0,01$ оп. пг/мл и МДА – до $3,4 \pm 0,21$ ммоль/мг и $3,1 \pm 0,18$ нмоль/мг. В этом периоде снижались также и показатели уровня лактата крови до $2,0 \pm 0,6$ ммоль и $1,9 \pm 0,4$ ммоль, соответственно.

Таким образом, применение МАРС-терапии в сочетании с противогипоксическими и противooksидантными средствами в лечении пациентов с МЖДГ, осложнившейся развитием печеночной недостаточности, показало свою высокую эффективность, отсутствие неблагоприятных и побочных эффектов, которые могут наблюдаться при развитии послеоперационных осложнений.

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 развития заболевания, а также на данных литературы, в 310 наблюдениях у пациентов основной группы были выполнены различные по объёму и характеру оперативные вмешательства. В преобладающем большинстве случаев в 114 (36,8%) наблюдениях

выполнялись 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 выполнялись комбинированные методы хирургического лечения МЖДГ. При этом на первом этапе выполнялись миниинвазивные декомпрессивные вмешательства, на втором – традиционные открытые лапаротомные вмешательства. В целом двухэтапные подходы в лечении МЖДГ была проведены в 120 (38,7%) случаях. Традиционные первичные открытые лапаротомные вмешательства были выполнены в 76 (24,5%) случаях.

В 120 (27,9%) наблюдениях из 430 пациентов контрольной группы придерживались традиционной общепринятой тактики без использования современных технологий (ретроспективный материал). Оперативные вмешательства выполнялись традиционными способами.

При прогрессировании и увеличении сроков продолжительности течения желтухи на фоне неустранимой причины обструктивного поражения желчных протоков наблюдается постепенное увеличение качественных показателей со стороны всех систем организма.

Таким образом, причина, вызывающая МЖДГ, отступает на «задний план», выступая в роли «пускового», «стартового» механизма, а последствия ее является самым критическим состоянием для больных.

В последние годы значительно изменились подходы к выбору способа и объёма миниинвазивных и хирургических методов лечения МЖДГ.

На основании проведенного комплексного многофакторного обследования и изучения патогенетических механизмов развития МЖДГ, а также индивидуальных особенностей проявления и течения заболевания у каждого конкретного пациента мы придерживались персонализированного подхода к введению больных с МЖДГ и ее осложнениями.

Основными критериями 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. Разработанные объективные критерии, основанные на результатах изучения патогенетических особенностей развития МЖДГ, позволяет персонафицировать выбор наиболее патогенетически обоснованного метода миниинвазивного лечения, в обязательном порядке сочетающегося с предложенными консервативными мероприятиями.

Оценка степени тяжести МЖДГ, определение ее причин и уровня обструкции, позволяют выбрать оптимальный вид персонафицированного вмешательства и сроки выполнения этапов миниинвазивной коррекции у пациентов основной группы.

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 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 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.

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

В клинике разработана методика комбинированного миниинвазивного лечения МПЖ, осложненной печеночной недостаточностью и паразитарным холангитом.

По разработанной методике предварительно выполняли УЗИ для определения паразитарной обструкции желчных протоков, первичной локализации источника (кисты) печени, его размеры. Оценивали толщину фиброзной капсулы, степень ее обызвествление. Выбор комбинированного чрескожно-чреспеченочного дренирования эхинококковых кист (ЧЧДЭК) и ЭПТ методов лечения МПЖ.

Несмотря на значительный прогресс в миниинвазивном лечении больных с МЖДГ все еще имеются патологические состояния, которые требуют выполнения первичных традиционных лапаротомных вмешательств при лечении МЖДГ. Показаниями к выполнению открытых хирургических вмешательств у больных с МЖДГ из основной группы являлись: наличие камней в холедохе (сложный холедохолитиаз); трудности с проведением миниинвазивных хирургических вмешательств (отсутствие технического оснащения) либо отказ от этапных их проведений; отсутствие эффекта после их проведения, или развитие осложнения после выполнения миниинвазивных вмешательств; врожденные и приобретенные кистозные поражения внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, а также

послеоперационные механические желтухи, протяженная стриктура желчных протоков и сформированных билиодигестивных анастомозов.

После эффективного разрешения МЖДГ на первом этапе миниинвазивными вмешательствами при МПЖ, обусловленной эхинококкозом печени (n=40), при рубцовой стриктуре желчных протоков и сформированных билиодигестивных анастомозов (n=4), а также при холедохолитиазе и стенозе БС ДПК (n=15) на втором этапе в 49 случаях были выполнены радикальные оперативные вмешательства из открытого лапаротомного доступа, а в 14 наблюдения - из минилапаротомного доступа.

Так, наиболее часто в 40 (12,9%) наблюдениях радикальные окончательные оперативные вмешательства были выполнены у пациентов с эхинококкозом печени, у которых была выполнена эхинококкэктомия (n=25) и атипичная резекция печени (n=15), и у которых вмешательства на высоте МПЖ и печеночной недостаточности сопровождались высоким риском. Реконструктивные вмешательства сформированных билиодигестивных анастомозов, осложненных стриктурой и холангитом после декомпрессии желчных протоков, были выполнены в 8 (2,6%) случаях и во всех случаях из лапаротомного доступа. В 7 (2,3%) наблюдениях ХДА сформировали из минидоступа, а в 8 (2,6%) из лапаротомного доступа была выполнена трансдуоденальная папиллосфинктеропластика. В послеоперационном периоде осложнения различного характера были отмечены у 13 (4,2%) больных, летальных исходов не было.

Нами были проанализированы результаты лечения 76 (24,5%) больных с МЖДГ, у которых выполнялись традиционные лапаротомные открытые вмешательства.

При лечении МЖДГ, обусловленной желчнокаменной болезнью и её осложнениями, кистозными заболеваниями желчным 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, выполнялись сложные разнообразные по характеру и объёму оперативные вмешательства.

В предоперационном и в раннем послеоперационном периоде этим больным проводили одновременно комплексное медикаментозное лечение, направленное на коррекцию иммунного статуса, цитокинового профиля, оксидантного стресса, эндотелиальную дисфункцию, а также проводилась антимикробная терапия.

При синдроме Мириizzi (n=6), билиарном панкреатите (n=4), рубцовой стриктуре БС ДПК и ОЖП (n=4), а также ХДА (n=2) в 16 наблюдениях выполняли диссоциацию желчных и панкреатических протоков по методике клиники, для коррекции МЖДГ. Для разрешения МЖДГ в 17 случаях выполняли холецистэктомию с холедохолитотомией и дренированием ОЖП по Робсону (n=6), с формированием ХДА по разработанной в клинике методике (n=4) и с двойным внутренним дренированием (n=3), а также с трансдуоденальной папиллосфинктеропластикой (n=4). В 6 наблюдениях при рубцовой стриктуре ОЖП и наличии гепатолитиаза и синдрома Мириizzi (n=2) выполняли резекцию печени с формированием бигепатикоюноанастомоза.

Особого подхода требовали оперативные вмешательства у больных с кистозными поражениями ОЖП, осложненных стриктурой и холангитом, у которых в 7 случаях выполняли экстирпацию кистозной трансформации ОЖП в пределах здоровых тканей с формированием гепатикоюноанастомоза по Ру.

В своих наблюдениях (n=4) в 3 случаях формировали тригепатикоцистоеюноанастомоз на изолированной петле по Ру и в 1 – бигепатикоцистоеюноанастомоз по способу Ру с СТД.

При рубцовых стриктурах сформированного гепатикоюноанастомоза (n=4) и синдроме недренируемой доли печени (n=3) выполняли регепатикоюноанастомоз по методике клиники (n=2), а также расширение устья правого печеночного протока (n=5) с расширением

гепатикоеноаноанастомоза (n=5). Наличие синдрома «недренируемой доли печени» устанавливали на основании выполнения ЧЧХС.

Таким образом, радикальные традиционные открытые вмешательства у больных МЖДГ в основной группе были выполнены самому тяжелому контингенту больным. Послеоперационные осложнения наблюдались в 24 (31,6%) случаях, летальные исходы были отмечены в 12 (15,9%) случаях.

Было установлено, что в 95 (79,2%) случаях причиной МЖДГ у больных контрольной группы являлись ЖКБ и ее осложнения, в 9 (%) паразитарная желтуха, в 7 (5,8%) рубцовая стриктура магистральных желчных протоков, в 5 (4,2%) врожденные аномалии желчных протоков и в 4 (3,3%) послеоперационная желтуха.

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

У пациентов контрольной группы в 41 (34,2%) случае производилась холецистэктомия и холедохолитомия, а также и дренирование общего желчного протока по методу Кера, в 19 (15,8%) случаях была выполнена холецистэктомия с холедохолитотомией и наложение ХДА по методу Юраша – Виноградова, а в 9 (7,5%) случаях холецистэктомия с холедохолитотомией и формированием ХДА по Шалимову сочеталась трансдуоденальной папиллосфинктеропластикой. У 16 (13,3%) больных со стенозом БС ДПК I-II степени выполнялась трансдуоденальная папиллосфинктеропластика. При рубцовых стриктурах магистральных желчных протоков (n=7) в 5 случаях формировали гепатикоеноаноанастомоз по Ру, а в 2 наблюдениях гепатикоеноаноанастомоз с СТД. Эхинококкоз печени, осложнившийся МПЖ, было показанием к операции в 7 (5,8%) случаях, при этом выполнялось холедохотомия с удалением элементов паразита и дренированием желчных протоков по Робсону, далее выполняли холецистэктомию и открытую эхинококкэктомию.

При билиарном панкреатите выполняли холецистэктомию, трансдуоденальную папиллосфинктеротомию с литоэкстракцией в 7 (5,8%)

наблюдениях. Пациентам с кистой ОЖП в 5 (4,2%) наблюдениях выполняли холедохоцистоеюноанастомоз на изолированной петле по Ру, в случае диагностики синдрома Мирizzi у пациентов с МЖДГ выполнялась холецистэктомия с гепатикоеюноанастомозом по Ру и STD.

При послеоперационной желтухе, развившейся после атипичных и анатомических резекций печени (n=3) и традиционной холецистэктомии (n=1) оперативные вмешательства проводились в неотложном порядке. Причиной послеоперационной желтухи являлась перевязка холедоха. Во всех случаях после снятия лигатуры ОЖП формировали ГЕА по Ру.

Миниинвазивные либо декомпрессивные вмешательства при МЖДГ, как правило, сопровождаются различными послеоперационными осложнениями, главным образом, обусловленными быстрой и высокой потерей желчи, что отмечалось у 38 наблюдавшихся больных. Большая потеря желчи приводит к дисэлектролитемии, дегидратации, нарушению процессов эмульгирования и всасывания жиров, угнетению свертывающей, фибринолитической и калликрейниновой системы крови. Во всех наблюдениях «декомпрессивные» пособия осуществлялись при гипербилирубинемии и тяжести МЖДГ класса В и С. Так, СББД наиболее часто развивался при критических уровнях гипербилирубинемии, превышающих 150 мкмоль/л (в среднем $48,8 \pm 74,9$ мкмоль/л). Клинически «декомпрессивный» синдром проявляется нарастанием признаков печеночной недостаточности в течение 4-7 суток после отведения желчи. Следует отметить, что СББД развивался у пациентов с МЖДГ, у которых наблюдался длительный срок желтухи – рубцовые стриктуры желчных протоков (n=6) и сформированных билиодегистивных анастомозов (n=7), кистозные поражения внутрипеченочных желчных протоков (n=9), а также холедохолитиаз (n=16). Практически в 90% случаев уровень обструкции желчных протоков был высоким. Исследование показало достоверное увеличение частоты СББД при повышении уровня билирубина выше 130 – 150 ммоль/л (Класс В и С) перед декомпрессивным вмешательством.

При гипербилирубинемии ниже 150 мкмоль/л частота развития СББД было достоверно ниже, чем при билирубинемии > выше 150 мкмоль/л. У пациентов с тяжестью МЖДГ класса В и С наблюдался СББД, временное нарастание органной дисфункции в первые 3-4 суток после декомпрессии и усиленного желчеотведения.

Для оценки темпа декомпрессии и эффективности методов желчеотведения у пациентов СББД учитывали следующие параметры, суточный дебит желчи по НБД, изменение показателей холангиоманометрии и динамику биохимических параметров сыворотки крови. Также важное значение придавали уменьшению диаметра расширенных внутрипеченочных и магистральных желчных протоков в зависимости от уровня гипербилирубинемии.

Таким образом, полученные данные у больных с СББД показали, что при динамической ХММ у больных с МЖДГ после ЭПСТ с НКД отмечается постепенное, медленное снижение давления в желчных протоках до физиологической нормы на 7-е сутки дренирования, после ЧЧХС – на 3-и сутки, после формирования ГЭА на 5-6 сутки, а после наружного дренирования ОЖП на 4-е сутки.

В результате изучения причин развития СББД было установлено 2 типа темпов отведения желчи: медленный и быстрый. При этом необходимо отметить, что СББД развился в постдекомпрессивном периоде при снижении показателей ХММ ($134,2 \pm 162$ мм.вод.ст.) и нормальном дебита желчи.

Полученные в результате данные позволяют предположить, что причиной гипербилирубинемии и функциональных нарушений печени при СББД является острое ишемическое повреждение печени токсическими продуктами при возобновлении портального кровообращения в печени и бактериальных токсинов вследствие ахолии. Непоступление желчи в кишку запускает каскад расстройств, суть которых сводится к нарастанию эндотоксемии продуктами кишечной микробиоты с многообразными

последствиями инфекционного и даже септического характера, а также развитием гепаторенального синдрома.

Проведенное комплексное исследование позволило разработать патогенетическую концепцию СББД. Разработанная концепция патогенеза СББД при МЖДГ позволила разработать в клинике комплексные лечебно-профилактические мероприятия.

Синдром ББД является тяжелым осложнением декомпрессивных вмешательств при МЖДГ. Недооценка его значимости, запоздалая интерпретация клинических, биохимических, а также лучевых методов исследования способствует поздней диагностике синдрома ББД и несвоевременному проведению лечебных мероприятий, что в дальнейшем приводит к неблагоприятным последствиям. Комплексная диагностика должна проводиться с учетом новой концепции патогенеза СББД по этим 4-м направлениям, а выявление даже одного из указанных выше синдромов требует проведения всего полного комплекса лечебных мероприятий.

Таким образом, при МЖДГ миниинвазивные вмешательства являются патогенетически обоснованными методами лечения, а у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском они являются альтернативой хирургическому внутреннему отведению желчи. В остальных клинических случаях (врожденные кистозные поражения желчных протоков, рубцовые стриктуры желчных протоков и сформированных билиодегистивных анастомозов, неудачи и осложнения миниинвазивных вмешательств) МЖДГ должна быть устранена традиционными открытыми методами.

Персонализированный подход с применением миниинвазивных методов лечения, сочетающийся с патогенетически обоснованной комплексной консервативной терапией МЖДГ, и применение разработанных и усовершенствованных методов позволяют улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения и качество жизни больных МЖДГ.

ВЫВОДЫ

1. Основными причинами развития МЖДГ в 47,4% случаев являются ЖКБ в сочетании с холедохолитиазом и в 3,5% - ЖКБ, осложненная развитием синдрома Мириззи, 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 антигипоксантами 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахматова, А.Э. Сравнительная оценка малоинвазивных методов лечения больных с механической желтухой /А.Э. Ахматова // Неделя науки – 2017: материалы всероссийского молодёжного форума с международным участием. Москва, 2017. - С. 361-362.
2. Абдурахманов, М.М. Хирургическое лечение синдрома механической желтухи /М.М. Абдурахманов, У.У. Обидов, У.У. Рузиев, Т.Р. Мурадов//Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. - №1. - С. 59 – 62.
3. Авдосьев, Ю.В. Рентгеноэндоваскулярная диагностика и хирургия заболеваний гепатобилиарной системы / Ю.В. Авдосьев, В.В. Бойко, Э.А. Абидов // Материалы XX Международного Конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ (Донецк, 18–20 сентября 2013 г.). – Донецк, 2013. – С. 8.
4. Агаев, Б.А. Эффективность усовершенствованной методики сфинктеротомии при обструкции внепеченочных желчных путей / Б.А. Агаев, К.Р. Юсифзаде // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2015. - №1 (49). - С. 23-28.
5. Агаев, Б.А. Методика дренирования желчных протоков у больных с билиодигестивными анастомозами при механической желтухе и остром холангите / Б.А. Агаев, Р.М. Агаев, Р.Ш. Гасымов // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2011. – № 1. – С. 18-22.
6. Алгоритм диагностики и лечения больных пожилого и старческого возраста с острым холециститом, холедохолитиазом и механической желтухой / М.Д. Дибиров [и др.] // Неотложная медицинская помощь. - 2017. - Т.6, №2. - С. 145-148.
7. Алексеев, Н.А. Остаточный холедохолитиаз / Н.А. Алексеев, Ю.В. Снигирев, А.Ю. Снигирев // Актуальные вопросы современной хирургии: сборник научно-практических работ, посвященный 70-летию заведующего кафедрой общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана

- КрасГМУ, им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача России, академика РАЕН, профессора, доктора медицинских наук Юрия Семеновича Винника. – Красноярск, 2018. - С. 14-18.
8. Алексейцев, А.В. Анализ эффективности инструментальных методов дифференциальной диагностики механической желтухи / А.В. Алексейцев, Б.Л. Мейлах // Пермский медицинский журнал. - 2016. - Т. 33, № 3. - С. 36-42.
 9. Алиева, А. Диагностика, хирургическая тактика и послеоперационная реабилитация при механической желтухе желчнокаменного генеза / А. Алиева // Актуальные вопросы современной медицины: материалы 72-й итоговой научной конференции молодых ученых и студентов Дальневосточного государственного медицинского университета с международным участием. – Хабаровск, 2015. - С. 128-130.
 10. Анализ осложнений миниинвазивных технологий лечения пациентов с синдромом механической желтухи / В. И. Никольский [и др.] // Медицинский альманах. – 2013. – № 5 (29). – С. 108–111.
 11. Анализ результатов миниинвазивной декомпрессии желчевыводящих путей при механической желтухе / А.Ю. Попов, [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – №12. – С. 50–56. 18.
 12. Анализ результатов миниинвазивной декомпрессии желчевыводящих путей при механической желтухе / А.Ю. Попов, [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 12. – С. 50–56.
 13. Антеградная и ретроградная холангиография при диагностике механической желтухи / Ф.А. Хаджибаев, [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2016. - № 3. - С. 76.
 14. Антеградная литоэкстракция как перспективный метод радикального лечения механической желтухи / А.Ю. Попов, [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2019. – №3. – С. 39–43.

15. Антеградное билиарное стентирование при механической желтухе с проксимальным блоком желчеотведения / А.В. Шабунин, [и др.] // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии: материалы XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. - Санкт-Петербург, 2017. - С. 152.
16. Антеградные операции желчеотведения при механической желтухе / О.И. Кит, [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2017. - Т. 22, № 2. - С. 89-93.
17. Ахмадзода, С.М. Хирургическое лечение повреждений и рубцовых стриктур желчных протоков /С.М. Ахмадзода, Ш.Ш. Амонов// Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2020. - №3(35). – С. 217-224.
18. Барванян, Г.М. Выбор способа хирургической декомпрессии желчных путей при нерезектабельных опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны // Анналы хирургической гепатологии. - 2016. - Т.21. - №4. - С. 55-62.
19. Басарболиева, Ж.В. Ранняя диагностика и методы коррекции печеночной недостаточности у больных с механической желтухой доброкачественного генеза: автореф. дисс....канд.мед.наук.- Москва, 2015.-24с.
20. Билиарная декомпрессия у больных механической желтухой /В.Л.Коробка, [и др.]// Инновационная медицина Кубани. - 2019. – Т. 16. - №4. - С. 24 – 31.
21. Борисов А.Е. - Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей / А.Е. Борисов. - СПб.: Специализированная литература, 2003. - 558 с.
22. Билиарный сладж: всегда ли мы адекватно оцениваем его значение в формировании и прогрессировании желчнокаменной болезни? / Б.Х. Самедов [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. - №1. – С.10-15.

23. Биодegradуемые материалы и методы тканевой инженерии в хирургии желчных протоков / Т.Г. Дюжева [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2012. – Т.17, №1. – С.94-100.
24. Быков, М.И. Возможности эндоскопической чреспапиллярной хирургии холедохолитиаза при дивертикулах папиллярной зоны двенадцатиперстной кишки / М.И.Быков, В.А. Порханов // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* - 2015. - №10. - С. 30-35.
25. Быстров, С.А. Миниинвазивные вмешательства при остром холецистите, осложненном механической желтухой / С.А. Быстров, Б.Н. Жуков // *Медицинский альманах.* – 2011. – № 2. – С. 87–89.
26. Вафин, А.З. Лечение стриктуры внепеченочных желчных протоков ятрогенного происхождения / А.З. Вафин, К.И. Делибалтов // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2010. - №1. – С.23-27.
27. Ветшев, П.С. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы (лекция) / П.С. Ветшев // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 50-57.
28. Ветшев, П.С. Миниинвазивные чрескожные технологии: история, традиции, негативные тенденции и перспективы / П.С. Ветшев, Г.Х. Мусаев, С.В. Бруслик // *Анналы хирургической гепатологии.* –2014. – № 1. – С. 12-16.
29. Винник Ю.С. Анализ эффективности инструментальной диагностики механической желтухи разной степени тяжести / Ю.С. Винник, Р.А. Пахомова, Е.А. Воронова // *Современные проблемы науки и образования.* — 2015. — №3. – С. 34-38.
30. Винник, Ю.С. Хирургическая коррекция синдрома механической желтухи/ Ю.С. Винник // *Сиб. мед. журн.* – 2012. –Т. 27, № 3. – С. 116–119.
31. Влияние инфузионных антигипоксантов на циркуляцию микробного эндотоксина у больных с механической желтухой / А.Ю. Яковлев, [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология.*- 2013.-N 2.- С.28-31.

32. Возможности антеградного доступа в лечении холангиолитиаза, осложненного синдромом механической желтухи / Э.Н. Праздников, [и др.] // Хирургия. - 2018. - № 1. - С. 21-25.
33. Возможности эндовидеохирургии в одномоментном и двухэтапном лечении холецистохоледохолитиаза / А.Л. Луговой, [и др.] // Медицина: теория и практика. - 2018. - Т. 3, № 1. - С. 58-59.
34. Возможности индуцирования репарации тканей при механической желтухе неопухолевого происхождения / А.П. Власов, [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2018.- №12. - С. 57-64.
35. Возможности лечебных ретроградных миниинвазивных технологий при синдроме механической желтухи / М.И. Быков, [и др.]// Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24. – № 2. – С. 60–73.
36. Воронова, Е.А. Современные представления о классификации механической желтухи / Е.А. Воронова, Р.А. Пахомова // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 6. - С. 298.
37. Выбор оперативных вмешательств при лечении пациентов с крупным множественным холедохолитиазом / А.Г. Абрамова, А.Н. Хорев, А.В. Плюта [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 5. - С. 100.
38. Выбор метода хирургического лечения холецистохоледохолитиаза / Н.Ю. Коханенко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. –Т. 16, №4. – С. 56-61.
39. Выбор способа операции у больных со «свежей» травмой и стриктурами гепатикохоледоха / В.И. Белоконев [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2013. – Т.26, №2. – С.42-53.
40. Выбор хирургической тактики у больных с синдромом Мириizzi при помощи МРТ диагностики / Н.Ю, Коханенко, [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. - 2014. - №11 (2). - С.130-137.

41. Габоян, А.С. Хирургическое лечение больных раком органов билиопанкреатодуоденальной области: автореф. дис. д-ра мед. наук / А.С. Габоян. – М., 2012. – 31 с.
42. Гагуа, А.К. Виды вмешательств на желчных протоках у больных с механической желтухой / А.К. Гагуа // Вестник ивановской медицинской академии. – 2012. – Т.17, №.3. – С.17-21.
43. Гаджиев, Д.Н. Состояние цитокинового статуса у больных с механической желтухой доброкачественного генеза / Д.Н.Гаджиев, Э.Г. Тагиев, Н.Д.Гаджиев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2015. - №5. - С. 56-58.
44. Гадиев, С.И. Хирургическое лечение ятрогенных повреждений и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков / С.И. Гадиев, Э.М. Курбанова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.– 2011.-№7. – С.83-86.
45. Гальперин, Э.И. Классификация тяжести механической желтухи / Э.И. Гальперин, О.Н. Момунова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – №1. – С. 5-9.
46. Гальперин, Э.И. Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии /Э.И. Гальперин; под ред. Э.И. Гальперина, Т.Г. Дюжевой. – М.: Видар,2011. – 528 с.
47. Гальперин, Э.И. Механическая желтуха: состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения / Э.И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т.16, №3. – С. 16-26.
48. Гальперин, Э.И. Недостаточность печени / Э.И. Гальперин. – М., 1972.– 328 с.
49. Гальперин, Э.И. Нестандартные ситуации при операциях на печени и желчевыводящих путях / Э.И. Гальперин, Ю.М. Дедерер.– М.: Медицина, 1987.– 336 с.
50. Гальперин, Э.И. Руководство по хирургии желчных путей / Э.И. Гальперин, П.С. Ветшев.– М.: Видар, 2006.– 559 с.

51. Гальперин, Э.И. Темп декомпрессии желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии / Э.И. Гальперин, А.Е. Котовский, О.Н. Момунова // Хирургия. – 2011. – № 8. – С. 33–40.
52. Гахраманов, Т.В. Особенности течения свободнорадикальных процессов у больных с механической желтухой и методы их коррекции: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2012. – 29 с.
53. Герасимов, А.В. Оптимизация лечебно-диагностического алгоритма у больных механической желтухой: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2014. – 26 с.
54. Горохов, А.В. Оптимизация диагностики и хирургического лечения стриктур желчных путей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Горохов. – Воронеж. – 2011. – 22 с.
55. Григорьева, И.Н. Полиморфизм гена APOE и литогенность желчи у лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ / И.Н. Григорьева, М.А. Слободчикова, В.Н. Максимов // Материалы 10-го съезда НОГР. – М., 2010. – С. 81–82.
56. Гудкова, Н.А. Сравнительный анализ результатов и качества жизни после различных вариантов хирургического лечения холедохолитиаза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Гудкова. – М., 2011. – 24 с.
57. Гусев К.А. Исследование информативности УЗИ и МРТ в диагностике механической желтухи / К.А. Гусев, М.А. Магомедова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Том 3. – №2. – С. 62.
58. Диагностика и лечебная тактика у больных с механической желтухой / И.А. Ломакин [и др.] // Клиническая практика. – 2012. – №3. – С. 42-50.
59. Диагностика и лечение повреждений и стриктур желчных протоков / Э.Г. Топузов [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер.11. – 2012. – Вып.1. – С.113-123.
60. Диагностика и лечение синдрома механической желтухи доброкачественного генеза / Н.А. Майстренко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т.16, № 3. – С. 26-34.

61. Диагностические и терапевтические аспекты лечения больных с синдромом механической желтухи: по следам российского консенсуса / И.Е. Хатьков [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т.93. - №2. – С. 138-144.
62. Дренирование внепечёночных желчных протоков при резидуальном холедохолитиазе / М.А. Нартайлаков, [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2005. - Т. 10, № 2. - С. 61.
63. Загайнов, В.Е. Ретроградные рентгено-эндоскопические и антеградные чрескожные интервенционные вмешательства на желчных протоках у больных с механической желтухой / В.Е. Загайнов [и др.] // Клиническая медицина. – 2011. – Т.11, №4. – С.92-96.
64. Загидуллина, Г.Т. Лечение холедохолитиаза и его осложнений с использованием эндохирургических технологий / Г.Т. Загидуллина, А.И. Курбангалеев // Практическая медицина. - 2016. - № 4-1 (96). - С. 82-89.
65. Заркуа, Н.Э. Многоуровневое дренирование желчных путей при механической желтухе и холангите / Н.Э. Заркуа // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2013. — Т. 172, №2. — С.25-28.
66. Ильченко, А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей / А.А.Ильченко. - М., МИА, - 2011. - 880 с.
67. Интенсивная терапия печеночной недостаточности при механической желтухе / А.Н.Беляев [и др.] // Медицинский альманах.— 2012. – №2 (21). – С. 167-170.
68. Информативность интраоперационной холангиографии у больных острым холециститом / Е.В. Нишневич [и др.] // Украинский журнал хирургии. – 2013. – Т.22, №3. – С.90-94.
69. К вопросу о малоинвазивных вмешательствах при желчнокаменной болезни, осложнённой механической желтухой / Н.П. Володченко, О.Н. Денискин, С.А. Полянский [и др.] // Амурский медицинский журнал. - 2016. - Т. 1, № 13. - С. 33-35.

- 70.Кадыров, Д.М. Значение предвариетльной чрескожной чреспеченочной декомпрессии желчных протоков при механической желтухе / Д.М. Кадыров, А.С.Восиев// Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – 2017. - №1 (21). – С. 36-42.
- 71.Кадыров, Д.М. Чрескожное чреспеченочное билиарное дренирование в лечении больных механической желтухой / Д.М. Кадыров, А.С.Восиев// Известия Академии наук Республики Таджикистан. – 2014. - №2(186). – С. 63-70.
- 72.Кашаева, М.Д. Особенности структуры печени при механической желтухе / М.Д. Кашаева // Современные наукоемкие технологии.- 2010.- №10. - С.53-54.
- 73.Клиника желчнокаменной болезни осложненной механической желтухой / С.Н. Стяжкина, [и др.] // Международный студенческий научный вестник. - 2016. - № 6. - С. 63.
74. Козлов, А.Г. Малоинвазивные технологии в лечении механической желтухи / А.Г. Козлов, С.В. Фавстов // Перитонит от А до Я (всероссийская школа): материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием. – М., 2016. - С. 708-711.
- 75.Козлова, В.В. Острый холангит как осложнение холедохолитиаза и желчнокаменной болезни / В.В. Козлова // Смоленский медицинский альманах. 2017. - № 1. - С. 197-200.
- 76.Комплексное лечение больных с синдромом механической желтухи / С.Н. Стяжкина, [и др.] // European Science. - 2018. - № 2 (34). - С. 43-45.
- 77.Кононенко, С.Н. Диагностика механической желтухи и пути повышения эффективности мининвазивных технологий, направленных на ее ликвидацию / С.Н. Кононенко, С.В. Лимончиков // Хирургия. – 2011. – № 9. – С. 4-10.
- 78.Котив, Б.Н. Хирургическое лечение неопухолевого механической желтухи / Б.Н. Котив [и др.] // Український журнал хірургії. – 2013. – Т.22, №3. – С.50-57.

79. Котовский, А.Е. Ретроградное эндопротезирование желчных протоков при доброкачественных заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны / А.Е. Котовский, К.Г. Глебов, Т.Г. Дюжева // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2019. – Том 24. – №1 – С.61-70.
80. Кубачев, К.Г. Стриктуры желчных протоков после лапароскопической холецистэктомии / К.Г. Кубачев, Н.Э. Заркуа, А.М. Фокин // *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. — 2018. — №4. — С. 54-58.
81. Кулумбегов, Г.Р. Структура заболеваемости механической желтухой и эффективность малоинвазивных хирургических вмешательств / Г.Р. Кулумбегов, А.Ш. Ирасханов, И.И. Ахмадов // *Неделя науки – 2017: материалы всероссийского молодёжного форума с международным участием*. - М., 2017. - С. 390-391.
82. Курачева, Н.А. Ультразвуковая диагностика механической желтухи в хирургии паразитарных заболеваний печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2013. – 24с.
83. Кутепов, Д.Е. Использование экстракорпоральных методов лечения печеночной недостаточности / Д.Е. Кутепов // *Казанский медицинский журнал*. - 2014. – Т.95 – №1. – С. 75-79.
84. Кутепов, Д.Е. Оценка эффективности лечения пациентов с печеночной энцефалопатией / Д.Е. Кутепов // *Казанский медицинский журнал*. - 2014. – Т.95 – №4. – С. 496-501.
85. Лучевые методы исследования в дифференциальной диагностике механической желтухи / А.Я. Ильканич [и др.] // *Хирург*. - 2015. - № 11-12. - С. 12-17.
86. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография в клинической практике. сравнительная оценка лучевых методов диагностики и влияние магнитно-резонансной холангиопанкреатографии на тактику ведения пациента в стационаре / Б.М. Бродецкий [и др.] // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. - 2016. - Т.6, №1. - С. 48-54.

87. Магомедов, М.М. Особенности системы гемостаза и маркеры системной воспалительной реакции у пациентов при механической желтухе, осложненной печеночной недостаточностью / М.М. Магомедов, М.Р. Иманалиев, Х.М. Магомедов // The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”. - 2018. - V. 20. - № 6. – С. 59 – 63.
88. Майоров, М.М. Механическая желтуха калькулезной этиологии: патогенез, осложнения и лечебная тактика / М.М. Майоров, И.Г. Дряженков // Клинич. медицина. – 2012. – Т. 90, № 5. – С. 12–17.
89. Малаханов, В.А. Перфузионная компьютерная томография как эффективный метод диагностики гемодинамики печени при механической желтухе / В.А. Малаханов, П.В. Селиверстов // Радиология - практика. - 2018. - №2 (68). - С. 28-36.
90. Малоинвазивное лечение пациентов с крупным множественным холедохолитиазом / А.Г. Абрамова, [и др.] // Вестник современной клинической медицины. - 2017. - Т. 10, № 1. - С. 48-53.
91. Малоинвазивные эндоскопические вмешательства в лечении больных с механической желтухой / И.С. Малков [и др.] // Вестник современной клинической медицины. - 2015. - Т. 8, S1. - С. 78-81.
92. Мансуров Х.Х. Важнейшие проблемы современной гепатологии / Х.Х. Мансуров // Клиническая медицина. -1987. - Т. 65, №11. - С. 59-64.
93. Махмадов, Ф.И. Результаты хирургического лечения больных с эхинококкозом печени, осложненным механической желтухой / Ф.И. Махмадов, Н.М. Даминова // Вестник Авиценны. – 2010. - №2. – С. 29-33.
94. Методы диагностики механической желтухи / И.И. Шамгунова, [и др.] // European research: innovation inscience, education and technology Collection of scientific: articles XL International scientific and practical conference. - London, 2018. - P. 105-106.
95. Методы лечения холедохолитиаза / Н.В. Мерзликин, [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2015. - Т. 14, № 4. - С. 99-109.

96. Методы декомпрессии билиарной системы в лечении больных с синдромом механической желтухи / А.Я. Мальчиков [и др.] // Практическая медицина. – 2011. – № 49. – С. 84-87.
97. Методы диагностики механической желтухи / И.И. Шамгунова [и др.] // European research: innovation in science, education and technology Collection of scientific: articles XL International scientific and practical conference. - London, 2018. - P. 105-106.
98. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы (лекция) / П.С. Ветшев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т.16, № 3. – С. 50-57.
99. Механическая желтуха: современные взгляды на проблему диагностики и хирургического лечения / Ю.А. Пархисенко [и др.] // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 3. – С. 202-214.
100. Миниинвазивные методы диагностики и хирургическое лечение желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом и механической желтухой / Н.Д. Мухиддинов [и др.] // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. – Т.9. - №3– С. 278-284.
101. Миниинвазивные технологии в диагностике и лечении механической желтухи /Ф.И. Махмадов [и др.]// Вестник Авиценны. - 2013. - №3. - С.18-23.
102. Минимально инвазивные хирургические технологии в лечении холангиогенных абсцессов печени / И.И. Дзидзава, [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2017. - № 2 (69). - С. 22-27.
103. Минимально-инвазивные вмешательства в диагностике и лечении больных с синдромом механической желтухи / А.Л. Альянов, [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2016. - № 3. - С. 43.
104. Минимально-инвазивные вмешательства в комплексном лечении механической желтухи / В.Б. Шуматов [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. - №4. – С.47-48.

105. Непосредственные и отдаленные результаты эндоскопической папиллосфинктеротомии / А.В. Гусев, [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 5. - С. 323.
106. Никольский, В.И. Трансдуоденальные вмешательства на жёлчевыводящих путях: ошибки, неудачи, осложнения и их профилактика / В.И. Никольский, А.В. Герасимов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 4 (24). – С. 165–177.
107. Новые подходы к профилактике острого постманипуляционного панкреатита при эндоскопических вмешательствах на общем желчном протоке / Д.Н. Панченков, [и др.] // Эндоскопическая хирургия. — 2016. — Том 22. — № 6. — С. 32-40.
108. Оптимизация комплексного лечения печеночной недостаточности при механической желтухе / Е.М. Липницкий [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. -2012.- № 1.- С. 40-42.
109. Оптимизация методов лечения желчнокаменной болезни осложненной механической желтухой / А.Ж. Нурмаков, А.Н. Баймаханов, Д.А. Нурмаков [и др.] // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии: материалы XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. - Санкт-Петербург, 2017. - С. 134-135.
110. Опыт лечения эндоскопически «трудного» холедохолитиаза «традиционными» и рентенохирургическими способами / В.А. Лазаренко [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». –2013. - №4. – С. 85 – 91.
111. Особенности клеточного звена иммунитета у больных механической желтухой доброкачественного генеза в зависимости от уровня билирубина / О.В. Смирнова, [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2015. — №2. — С. 2174-2179.
112. Парфенов, И.П. Печеночная недостаточность при механической желтухе опухолевого генеза, основные принципы профилактики и

- лечения: автореф. дис. д-ра мед. наук / И.П.Парфенов.– Воронеж, 2000.– 35 с.
113. Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Печеночная недостаточность: современные методы лечения. -МИА: Москва, 2009.-234с.
114. Печеночная энцефалопатия при механической желтухе, особенности патогенеза, клиники и диагностики и лечения /Е.И.Лапо, [и др.]//Современные проблемы науки и образования. – 2016. - № 5. – С. 154.
115. Поднебесная, Е.В. Биохимические аспекты подпеченочной (механической) желтухи не канцерогенной этиологии / Е.В. Поднебесная // Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки: электронный сборник статей по материалам I студенческой международной научно-практической конференции. – М., 2017. - С. 101-106.
116. Подолужный, В.И. Механическая желтуха: принципы диагностики и современного хирургического лечения / В.И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2018. - Т. 3, № 2. - С. 82-92.
117. Попов, А.В. Изменения центральной и печеночной гемодинамики в послеоперационном периоде у больных холелитиазом в зависимости от функционального состояния печени / А.В.Попов, Е.Р.Ганеева, А.И. Ершова // Медицинский альманах.- 2013.- №5.-С.105-107.
118. Проблема печеночной недостаточности в хирургии / А.А. Натальский [и др.] // Наука молодых. – 2013. - №1. – С.61-73.
119. Прогноз и профилактика послеоперационной печёночной недостаточности при механической желтухе / Е.М. Мостюк, [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. - 2015. - Том 5. - № 2. - С. 48-51.
120. Профилактика гнойного холангита при чрескожной транспапиллярной декомпрессии у больных с механической желтухой/З.А.Гуня, [и др.]//Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. - 2019. - Т. XXVI. - № 1. - С. 35–41

121. Профилактика острого панкреатита при транспапиллярных эндоскопических вмешательствах / Д.Н. Панченков, [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2017. — Том 22. — № 2. — С. 80-88.
122. Прудков, М.И. Выбор тактики лечения у больных обтурационным гнойным холангитом / М.И. Прудков, А.В. Столин, Е.В. Нишневич // *Вестник уральской медицинской академической науки*. — 2009. — № 3. — С. 126-129.
123. Прудков, М.И. Эндоскопические, чресфистульные и трансабдоминальные вмешательства при холангиолитиазе / М.И. Прудков, А.Д. Ковалевский, И.Г. Натрошвили // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2013. — Т. 18. — №1. — С. 42-53.
124. Рахматуллоев, Р.Р. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография в диагностике ятрогенных повреждений внепеченочных желчных протоков / Р.Р.Рахматуллоев, Н.А.Расулов // *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. - 2017. - №3. - С.35-38.
125. Ретродуоденальная перфорация как осложнение эндоскопических вмешательств при механической желтухе / М.П. Королёв [и др.] // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. - 2017. - Т. 176, № 4. - С. 67-70.
126. Рецидивирующая механическая желтуха при кистозной дилатации внутрипечёночных желчных протоков / М.Х. Татаршаов, [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2016. - Т. 21. - №1. - С. 114-118.
127. Риски развития и профилактика возможных осложнений миниинвазивных вмешательств в лечении механической желтухи / М.Ю. Кабанов, [и др.] // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. - 2016. - № 3. - С. 58.
128. Родоман, Г.В. Механическая желтуха после холецистэктомии / Г.В. Родоман, А.А. Соколов, Э.Н. Артемкин // *Хирург*. - 2016. - № 11-12. - С. 24-29.
129. Розен, В.В. Современный подход к лечению пациентов с синдромом механической желтухи / В.В. Розен, А.В. Герасимов // *Новые задачи*

- современной медицины: материалы Междунар. науч. конф. (Пермь, январь 2012 г.). – Пермь: Меркурий, 2012. –С. 79-82.
130. Роль магнитно-резонансной холангиографии в диагностике холедохолитиаза / В.Н. Троян, [и др.] // Военно -медицинский журнал. - 2017. - Т. 338, № 2. - С. 64-66.
131. Русинов, В.М. Хирургическое лечение рубцовых стриктур проксимальных желчевыводящих протоков / В.М. Русинов, В.П. Сухорук, В.В. Булдаков // Фундаментальные исследования. – 2011. - №10 (часть2). – С.380-383.
132. Синдром” быстрой” билиарной декомпрессии при лечении механической желтухи / Ю.В. Хоронько, [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. - №24(4). – С.123-130.
133. Синдром «быстрой декомпрессии» билиарного тракта: профилактика и лечение / Р.Т. Меджидов [и др.] // Медицинский вестник Северного кавказа. — 2015. - Том 10. - № 4. - С. 352-356.
134. Смирнова, Н.Г. Характеристика компонентов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в различных тканях при обтурационной механической желтухе: автореф.дисс....канд.мед.наук.- Санкт-Петербург, 2011.-24с.
135. Современные аспекты диагностики и лечения механических желтух /Ф.И. Махмадов [и др.]// Новости хирургии. - 2013. - Том 21 - №6. - С.113-122.
136. Способ оценки тяжести механической желтухи неопухолевого генеза /А.П. Власов [и др.] // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2021. – Т.10. - №2. – С. 758-759.
137. Сравнение МРХПГ И ЭРХПГ в диагностике механической желтухи / Ж.Н. Кыжыров, [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2015. - № 1. - С. 242-248.

138. Сравнительная характеристика ультразвукового и магнитно-резонансного методов исследования в диагностике и лечении механических желтух доброкачественного генеза / Т.В. Корякина, [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. - 2013. - С. 148-160.
139. Стяжкина, С.Н. Механическая желтуха - основное осложнение гепатопанкреатобилиарной системы / С.Н. Стяжкина, А.А. Гадельшина, Е.М. Ворончихина // Вестник науки и образования. - 2017. - Т. 1, № 5 (29). - С. 103-105.
140. Тактика и хирургическое лечение при хроническом проксимальном панкреатите, осложненном механической желтухой / С.В. Тарасенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. - №10. – С. 55-56.
141. Тарасенко, С.В. Современные представления об этиопатогенезе печеночной недостаточности в хирургии / С.В. Тарасенко // Хирург.- 2014.-N 8.- С.4-11.
142. Транскутанная транспеченочная микрохолецистостомия в предоперационной подготовке при обтурационной желтухе / А.Г. Голубев [и др.] // Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии: сб. тезисов 40-й науч. сессии. – М., 2014. – С. 188.
143. Транспапиллярные вмешательства при холедохолитиазе и его осложнениях / П.М. Назаренко, [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2015. - Т. 8, № 1. - С. 29-33.
144. Трошина, С.А. Множественные холангиогенные абсцессы печени при кистозной желчных протоков/ С.А. Трошина, Ю.А. Степанова, В.А. Вишневикий// Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – Т.25. - №4. – С. 144-152.
145. Федоров, В.Э. Механическая желтуха неопухолевого генеза: монография /В.Э. Федоров, А.П. Власов, И.В. Федосейкин. – М.: Наука, 2014. –233 с.

146. Хаджибаев А.М. Диагностика и лечение эхинококкоза печени, осложненного прорывом в желчные пути. / А.М. Хаджибаев, Х.Э. Анваров, М.А. Хашимов// Вестник экстренной медицины. - 2010. - №4. - С. 15-18.
147. Холангиоскопия в диагностике и лечении холангита при механической желтухе / М.С. Кунафин, [и др.] // Успенские чтения: материалы научно-практической конференции врачей России с международным участием, посвященной 60-летию кафедры общей хирургии Тверского государственного медицинского университета. – Тверь, 2015. - С. 55.
148. Холедохолитиаз и лапароскопические методы его лечения / О.И. Миминошвили, [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. - 2017. - Т. 2, № 4. - С. 426-428.
149. Хрусталева, М.В. Эндоскопические транспапиллярные методы лечения холедохолитиаза / М.В. Хрусталева, М.А. Дехтяр, Г.К. Ягубян // Анналы хирургической гепатологии. - 2015. - Т. 20, № 4. - С. 74-80.
150. Цитцер, О.А. Сравнительная оценка методов оперативного лечения холедохолитиаза / О.А. Цитцер, П.Г. Непомнящих, К.С. Севостьянова // Наука и Мир. - 2016. - Т. 3, № 6 (34). - С. 34-36.
151. Чрескожная чреспеченочная эндобилиарная литотрипсия в лечении пациентов с мегахоледохолитиазом / В.А. Лазаренко [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т.7. № 2. – С. 146 – 151.
152. Чрескожные желчеотводящие вмешательства у больных с механической желтухой в условиях дневного стационара / В.Г. Ившин, [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. - 2018. - Т. 25, № 1. - С. 5-13.

153. Чрескожные чреспечёночные вмешательства при билиарной гипертензии / В.И. Никольский [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2013. – № 10. – С. 72–76.
154. Эндоскопическое лечение послеоперационных стриктур желчных протоков (20-летний опыт) / С.Г. Шаповальянц [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т.16, №2. – С.10-18.
155. Эндоскопия в диагностике и лечении механической желтухи доброкачественного генеза / С.А. Габриэль [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 272–276.
156. Энтеро-, гепатопротективная терапия при механической желтухе /Т.И. Власова [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2018. - №2. - С. 44.
157. Этапное лечение механической желтухи, вызванной желчнокаменной болезнью / М.В. Кукош, [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2018. - № 2. - С. 26-31.
158. Эффективность лечения холедохолитиаза с применением малоинвазивных методов и этапного подхода / Ю.А. Пархисенко [и др.] // Перспективы науки и образования. - 2017. - № 3 (27). - С. 65-68.
159. Ярош, А.Л. Диагностика, прогнозирование исходов и лечение холедохолитиаза его осложнений: автореф. дисс....докт.мед.наук.- Москва, 2013.-24с.
160. A Preliminary Comparison of Endoscopic Sphincterotomy, Endoscopic Papillary Large Balloon Dilation, and Combination of the Two in Endoscopic Choledocholithiasis Treatment / Y. Guo, [et al.] // Med. Sci. Monit. –2015. – Vol. 21. – P. 2607-12.
161. A scoring system for the prediction of choledocholithiasis: a prospective cohort study / B.O. Al-Jiffry, [et al.] // Ann. Saudi Med. – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 57-63.

162. A meta-analysis of the effect of preoperative biliary stenting on patients with obstructive jaundice / C. Sun [et al.] // *Medicine (Baltimore)*.—2014. – Vol. 93, №26. – P. e 189.
163. A novel laparoscopic transcystic approach using an ultrathin choledochoscope and holmium laser lithotripsy in the management of cholecystocholedocholithiasis: An appraisal of their safety and efficacy / H.T. Xia, [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2018. – Vol. 215, № 4. – P. 631-635.
164. A novel laparoscopic transcystic approach using an ultrathin choledochoscope and holmium laser lithotripsy in the management of cholecystocholedocholithiasis: An appraisal of their safety and efficacy / H.T. Xia, [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2018. – Vol. 215, № 4. – P. 631-635.
165. A novel technique for hepaticojejunostomy for nondilated bile ducts: a pursestring anastomosis with an intra-anastomotic biodegradable biliary stent / J. Laukkarinen [et al.] // *American Journal of Surgery*. –2010. – Vol.200, Is. 1. – P.124-130.
166. A predictive nomogram to identify factors influencing the success of a concomitant laparoscopic cholecystectomy with common bile duct exploration for choledocholithiasis / K.M. Chue, [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2018. – Vol. 20, № 4. – P. 313-320.
167. A Preliminary Comparison of Endoscopic Sphincterotomy, Endoscopic Papillary Large Balloon Dilation, and Combination of the Two in Endoscopic Choledocholithiasis Treatment / Y. Guo, [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2015. – Vol. 21. – P. 2607-12.
168. A Randomized, Clinical Trial Involving Different Surgical Methods Affecting the Sphincter of Oddi in Patients With Choledocholithiasis / Y. Yuan, [et al.] // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 124-7.
169. A scoring system for the prediction of choledocholithiasis: a prospective cohort study / B.O. Al-Jiffry [et al.] // *Ann. Saudi Med.* – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 57-63.

170. Accuracy of ASGE criteria for the prediction of choledocholithiasis / R.M. Nárvaez [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2016. – Vol. 108, № 6. – P. 309-14.
171. Ahn, D.W. Is initial cholecystectomy is an optimal strategy for patients with suspected choledocholithiasis? / D.W. Ahn, J.B. Jeong // *Korean J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 64, № 3. – P. 176-8.
172. Aiura, K. Current status of endoscopic papillary balloon dilation for the treatment of bile duct stones / K. Aiura, Y. Kitagawa // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2011. – Vol. 18, № 3. – P. 339–345.
173. Alieva, É.A. The ways of prophylaxis of the pancreatic injuries occurring on background of cholangitis and choledocholithiasis complicated by obturation jaundice: algorithm for diagnosis and treatment / É.A. Alieva, G.B. Isaev // *Klin. Khir.* – 2014. – № 5. – P. 35-7.
174. Al-Musawi, J. Laparoscopic common bile duct exploration versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography for choledocholithiasis found at time of laparoscopic cholecystectomy / J. Al-Musawi, L. Navaratne, A. Martinez-Isla // *Am. J. Surg.* – 2018.
175. An assessment of existing risk stratification guidelines for the evaluation of patients with suspected choledocholithiasis / A.L. Suarez, [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30, № 10. – P. 4613-8.
176. An analysis of omitting biliary tract imaging in 668 subjects admitted to an acute care surgery service with biochemical evidence of choledocholithiasis / A.J. Riggle, [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2015. – Vol. 210, № 6. – P. 1140-1144.
177. An assessment of existing risk stratification guidelines for the evaluation of patients with suspected choledocholithiasis / A.L. Suarez, [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30, № 10. – P. 4613-8.
178. Andrade, A.C. Surgical reconstruction of post-cholecistectomy cicatricial biliary stenosis / A.C. Andrade // *Rev Col Bras Cir.* – 2012. – Vol.39, N2. – P.99-104.

179. Automated development of artificial neural networks for clinical purposes: Application for predicting the outcome of choledocholithiasis surgery / A.M. Vukicevic, [et al.] // *Comput. Biol. Med.* – 2016. – Vol. 75. – P. 80-9.
180. Baillie, J. Same-day laparoscopic cholecystectomy and ERCP for choledocholithiasis / J. Baillie, P.A. Testoni // *Gastrointest. Endosc.* – 2016. – Vol. 84, № 4. – P. 646-8.
181. Balloon dilatation in combination with a dosed papillotomy in the treatment of difficult forms of choledocholithiasis / E.I. Shapovalova, [et al.] // *Klin. Khir.* – 2016. – № 4. – P. 17-20.
182. Baloyiannis, I. Current status of laparoendoscopic rendezvous in the treatment of cholelithiasis with concomitant choledocholithiasis / I. Baloyiannis, G. Tzovaras // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2015. – Vol. 7, № 7. – P. 714-9.
183. Bhattacharyya, R. Endoscopic large balloon sphincteroplasty is a useful, safe adjunct for difficult to treat choledocholithiasis / R. Bhattacharyya // *ANZ J. Surg.* – 2016. – Vol. 86, № 12. – P. 1068.
184. Biliary transpapillary endoscopic balloon dilation for treating choledocholithiasis / L.B. Daniel, [et al.] // *Rev. Gastroenterol. Peru.* – 2015. – Vol. 35, № 3. – P. 231-5.
185. Brady, P. Commentary on "Prospective Evaluation of the Clinical Features of Choledocholithiasis: Focus on Abdominal Pain" / P. Brady // *South Med. J.* – 2016. – Vol. 109, № 5. – P. 294-5.
186. Cai, J.S. Advances of recurrent risk factors and management of choledocholithiasis / J.S. Cai, S. Qiang, Y. Bao-Bing // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 52, № 1. – P. 34-43.
187. Cameron, J.L. Obstructive Jaundice / J.L. Cameron // *Current Surgical Therapy.* – 2014. – P. 427-429.
188. Cholangioscopic diagnosis of iatrogenic recurrent choledocholithiasis / M.A. Parsi, [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2015. – Vol. 81, № 5. – P. 1263-4.

189. Choledocholithiasis and pregnancy. Hybrid laparo-endoscopic treatment in one step / D. Valadez-Caballero, [et al.] // *Cir. Cir.* – 2014. – Vol. 82, № 2. – P. 188-94.
190. Clinical significance of preoperative biliary drainage for patients with moderate jaundice: a prospective non-randomized controlled study / Z. Lan [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2015. – Vol. 13, №95 (2). – P.93-95.
191. Comparative Study of Three Bile Duct Closure Methods Following Laparoscopic Common Bile Duct Exploration for Choledocholithiasis / P. Parra-Membrives, [et al.] // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 145-151.
192. Comparison of three surgical patterns for cholecysto-choledocholithiasis / J.W. Du, [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2017. – Vol. 97, № 4. – P. 276-279.
193. Comparison Between Endoscopic Biliary Stenting and Nasobiliary Drainage in Patients with Acute Cholangitis due to Choledocholithiasis: Is Endoscopic Biliary Stenting Useful? / K. Otani, [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2015. – Vol. 62, № 139. – P. 558-63.
194. Comparison of three surgical patterns for cholecysto-choledocholithiasis / J.W. Du, [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2017. – Vol. 97, № 4. – P. 276-279.
195. Complications of ERCP for choledocholithiasis in a sickle cell cohort / S.O. Cawich, [et al.] // *Trop. Doct.* – 2015. – Vol. 45, № 1. – P. 15-20.
196. Copelan, A. Choledocholithiasis: Diagnosis and Management / A. Copelan, B.S. Kapoor // *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 244-55.
197. Costamagna, C. Current treatment of benign biliary strictures / C. Costamagna, I. Boškoski // *Ann Gastroenterol.* – 2013. – Vol.26, N.1. – P.37-41.
198. CT vs. MRCP in choledocholithiasis jaundice / I. Petrescu, [et al.] // *J. Med. Life.* – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 226-31.
199. De novo Choledocholithiasis in Retained Common Bile Duct Stent / M.H. Upwanshi, [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – Vol. 9, № 9. – P. PD17-8.

200. Detectability of choledocholithiasis on CT: The effect of positive intraduodenal enteric contrast on portovenous contrast -enhanced studies / A.M. Ajlan, [et al.] // Saudi J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 306-12.
201. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy / R. Costi, [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 37. – P. 13382-401.
202. Divino, C.M. Reply to: Accuracy of scoring systems for suspected choledocholithiasis / C.M. Divino, J. Sherman // Surgery. – 2016. – Vol. 159, № 3. – P. 986.
203. Efficacy of the Laparoendoscopic "Rendezvous" to Treat Cholecystocholedocholithiasis in 210 Consecutive Patients: A Single Center Experience / G. La Greca [et al.] // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2017. – Vol. 27, № 4. – P. 48-52.
204. Efficiency and Safety of One-Step Procedure Combined Laparoscopic Cholecystectomy and Eretrograde Cholangiopancreatography for Treatment of Cholecysto-Choledocholithiasis: A Randomized Controlled Trial / Z. Liu, [et al.] // Am. Surg. – 2017. – Vol. 83, № 11. – P. 1263-1267.
205. Eleven years of primary closure of common bile duct after choledochotomy for choledocholithiasis / N. Estellés Vidagany, [et al.] // Surg. Endosc. – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 1975-82.
206. Elgeidie, A. Intraoperative ERCP for management of cholecystocholedocholithiasis / A. Elgeidie, E. Atif, G. Elebidy // Surg. Endosc. – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 809-816.
207. Endoscopic versus laparoscopic treatment for choledocholithiasis: a prospective randomized controlled trial / J.E. Barreras González, [et al.] // Endosc. Int. Open. – 2016. – Vol. 4, № 11. – P. E1188-E1193.
208. Endoscopic Papillary Large Balloon Dilation Versus Endoscopic Sphincterotomy for Retrieval of Large Choledocholithiasis: A Prospective Randomized Trial / M.A. Omar [et al.] // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2017. – Vol. 27, № 7. – P. 704-709.

209. Endoscopic Sphincterotomy Using the Rendezvous Technique for Choledocholithiasis during Laparoscopic Cholecystectomy: A Case Report / T. Tanaka, [et al.] // Case Rep. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 245-50.
210. Endoscopic sphincterotomy with sphincteroplasty for the management of choledocholithiasis: a single-centre experience / S. Ho [et al.] // ANZ J. Surg. – 2017. – Vol. 87, № 9. – P. 695-699.
211. Endoscopic versus laparoscopic treatment for choledocholithiasis: a prospective randomized controlled trial / J.E. Barreras González [et al.] // Endosc. Int. Open. – 2016. – Vol. 4, № 11. – P. 1188-1193.
212. Factors affecting the conversion to open surgery during laparoscopic cholecystectomy in patients with cholelithiasis undergoing ERCP due to choledocholithiasis / H. Cinar [et al.] // Ann. Ital. Chir. – 2017. – Vol. 88. – P. 229-236.
213. Factors and Outcomes Associated with MRCP Use prior to ERCP in Patients at High Risk for Choledocholithiasis / G. Anand, [et al.] // Can. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – 2016. - 5132052.
214. Feasibility of nonradiation EUS-based ERCP in patients with uncomplicated choledocholithiasis (with video) / J.N. Shah, [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2016. – Vol. 84, № 5. – P. 764-769.
215. Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia / T. Wilkins [et al.] // Prim. Care. – 2017. – Vol. 44, № 4. – P. 575-597.
216. González-González, J.A. Accuracy of scoring systems for suspected choledocholithiasis / J.A. González-González, R. Monreal-Robles // Surgery. – 2016. – Vol. 159, № 3. – P. 984-5.
217. Gupta, N. Role of laparoscopic common bile duct exploration in the management of choledocholithiasis / N. Gupta // World J. Gastrointest. Surg. – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 376-81.

218. Hepatectomy with primary closure of common bile duct for hepatolithiasis combined with choledocholithiasis / C.K. Jia [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 12. – P. 3564-70.
219. Intraoperative cholangiography during cholecystectomy in sequential treatment of cholecystocholedocholithiasis: To be, or not to be, that is the question A cohort study / A. Rizzuto, [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2018. – Vol. 53. – P. 53-58.
220. Is preoperative MRCP necessary for patients with gallstones? An analysis of the factors related to missed diagnosis of choledocholithiasis by preoperative ultrasound / Y. Qiu [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 158.
221. Kamath, S.U. Scoring system to preoperatively predict choledocholithiasis / S.U. Kamath, S.B. Dharap, V. Kumar // *Indian J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 35, № 3. – P. 173-8.
222. Kanaan, Z. Magnetic Resonance Cholangiopancreatography Still Plays a Role in the Preoperative Evaluation of Choledocholithiasis and Biliary Pathology / Z. Kanaan, F. Antaki // *J. Am. Coll. Surg.* – 2016. – Vol. 222, № 3. – P. 325-6.
223. Khan, A.S. Endoscopic management of choledocholithiasis and cholelithiasis in patients with cirrhosis / A.S. Khan, M.A. Eloubeidi, M.A. Khashab // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 10, № 7. P. 861-8.
224. Laparoendoscopic rendez-vous: a safe alternative to the treatment of choledocholithiasis / F. Kreve [et al.] // *Rev. Gastroenterol. Peru.* – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 165-168.
225. Laparoscopic Common Bile Duct Exploration for Choledocholithiasis: Analysis of Practice Patterns of Intermountain HealthCare / D. Gilsdorf [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2018. – Vol. 226, № 6. – P. 1160-1165.
226. Laparoscopic common bile duct exploration versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography for choledocholithiasis found at time of laparoscopic cholecystectomy: Analysis of a large integrated health care system database /

- M.H. Al-Temimi, [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2017. – Vol. 214, № 6. – P. 1075-1079.
227. Laparoscopic Common Bile Duct Exploration Versus Open Approach in Cirrhotic Patients with Choledocholithiasis: A Retrospective Study / L. Gui, [et al.] // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2016. – Vol. 26, № 12. – P. 972-977.
228. Laparoscopic treatment of choledocholithiasis / R. Amato, K. Pautrat, M. Pocard, P. Valleur // *J. Visc. Surg.* – 2015. – Vol. 152, № 3. – P. 179-84.
229. Learning curve and outcome of laparoscopic transcystic common bile duct exploration for choledocholithiasis / J.G. Zhu, [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2015. – Vol. 102, № 13. – P. 1691-7.
230. Management of choledocholithiasis after previous gastrectomy / S. Anwer, [et al.] // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2017. – Vol. 99, № 7. – P. 213-215.
231. Mattila, A. Cost-analysis and effectiveness of one-stage laparoscopic versus two-stage endolaparoscopic management of cholecystocholedocholithiasis: a retrospective cohort study / A. Mattila, J. Mrena, I. Kellokumpu // *BMC Surg.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 79.
232. Melero Abellán, A. Laparoscopy Assisted Transgastric Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for the Management of Choledocholithiasis in a Patient With Roux-en-Y Gastric Bypass / A. Melero Abellán // *Cir. Esp.* – 2016. – Vol. 94, № 2. – P. 111-3.
233. Micro-Incision of the Cystic Duct Confluence in Laparoscopic Common Bile Duct Exploration for Elderly Patients with Choledocholithiasis / X. Niu, [et al.] // *Indian J. Surg.* – 2018. – Vol. 80, № 3. – P. 227-232.
234. Monreal-Robles, R. Accuracy of scoring systems for suspected choledocholithiasis: A 5-variable score system versus ASGE clinical guidelines / R. Monreal-Robles, J.A. González-González // *Surgery.* – 2016. – Vol. 160, № 6. – P. 1715-1716.

235. Morphological changes of the liver in obturation jaundice, caused by choledocholithiasis, depending on its duration / V.A. Sipliviy [et al.] // *Klin. Khir.* – 2016. – № 2. – P. 20-3.
236. Nagaraja, V. Systematic review and meta-analysis of minimally invasive techniques for the management of cholecysto-choledocholithiasis / V. Nagaraja, G.D. Eslick, M.R. Cox // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2014. – Vol. 21, № 12. – P. 896-901.
237. Nationwide Assessment of Trends in Choledocholithiasis Management in the United States From 1998 to 2013 / M.W. Wandling, [et al.] // *JAMA Surg.* – 2016. – Vol. 151, № 12. – P. 1125-1130.
238. Nonradiation ERCP with endoscopic biliary sphincterotomy plus papillary balloon dilation for the treatment of choledocholithiasis during pregnancy / G. Ersoz [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 222-8.
239. Ohorodnyk, P.V. The choice of the endoscopic treatment method in patients with acute cholecystitis, complicated by choledocholithiasis / P.V. Ohorodnyk, V.I. Kolomiitsev, A.H. Deinychenko // *Klin. Khir.* – 2014. – № 7. – P. 5-9.
240. Outcomes Associated With Timing of ERCP in Acute Cholangitis Secondary to Choledocholithiasis / M.P. Parikh, [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2018.
241. Patel, M. Hybrid percutaneous-endoscopic drainage of cholelithiasis and choledocholithiasis / M. Patel, A. Levitin, P. Chahal // *Gastrointest. Endosc.* – 2015. – Vol. 81, № 4. – P. 1013-4.
242. Pejović, T. Scoring System Development and Validation for Prediction Choledocholithiasis before Open Cholecystectomy / T. Pejović, M.M. Stojadinović // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2015. – Vol. 143, № 11-12. – P. 681-7.
243. Percutaneous transcystic balloon dilation for common bile duct stone removal in high-surgical-risk patients with acute cholecystitis and co-existing choledocholithiasis / W. Wang [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2018. – Vol. 20, № 4. – P. 327-331.

244. Poh, B.R. Impact of Jaundice on Outcomes Following Emergency Laparoscopic Cholecystectomy in Patients with Choledocholithiasis / B.R. Poh, P.A. Cashin, D.G. Croagh // *World J. Surg.* – 2018.
245. Practice Patterns for Cholecystectomy After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for Patients With Choledocholithiasis / R.J. Huang, [et al.] // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 153, № 3. – P. 762-771.
246. Primary Closure Following Laparoscopic Common Bile Duct Exploration Combined with Intraoperative Choledochoscopy and D-J Tube Drainage for Treating Choledocholithiasis / M. Yu, [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2017. – Vol. 23. – P. 4500-4505.
247. Prospective assessment of consensus criteria for evaluation of patients with suspected choledocholithiasis / S. Sethi, [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2016. – Vol. 28, № 1. – P. 75-82.
248. Randomized clinical trial of intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus laparoscopic bile duct exploration in patients with choledocholithiasis / B.R. Poh [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2016. – Vol. 103, № 9. – P. 1117-24.
249. Risk assessment of choledocholithiasis prior to laparoscopic cholecystectomy and its management options / A. Aleknaite, [et al.] // *United Eur. Gastroenterol. J.* – 2018. – Vol. 6, № 3. – P. 428-438.
250. Safe laparoscopic clearance of the common bile duct in emergently admitted patients with choledocholithiasis and cholangitis / K. Atstupens, [et al.] // *Korean J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 53-60.
251. Shen, F. Surgical Management of Choledocholithiasis: A Disappearing Skill / F. Shen, T.M. Pawlik // *JAMA Surg.* – 2016. – Vol. 151, № 12. – P. 1130-1131.
252. Single-session laparoscopic cholecystectomy and ERCP: a valid option for the management of choledocholithiasis / R. Mallick [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2016. – Vol. 84, № 4. – P. 639-45.

253. Single-stage laparoscopic management of choledocholithiasis: An analysis after implementation of a mastery learning resident curriculum / B. Schwab [et al.] // *Surgery*. – 2018. – Vol. 163, № 3. – P. 503-508.
254. Single-stage management with combined tri-endoscopic approach for concomitant cholecystolithiasis and choledocholithiasis / F. Lv [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30, № 12. – P. 5615-5620.
255. Sonnenberg, A. Management of Suspected Choledocholithiasis: A Decision Analysis for Choosing the Optimal Imaging Modality / A. Sonnenberg, B.K. Enestvedt, G. Bakis // *Dig. Dis. Sci.* – 2016. – Vol. 61, № 2. – P. 603-9.
256. Strobel, O. Intraoperative ERCP versus laparoscopic bile duct exploration for treatment of choledocholithiasis / O. Strobel, M.W. Büchler // *Chirurg*. – 2016. – Vol. 87, № 9. – P. 793.
257. Surgical treatment of acute cholangitis in choledocholithiasis / V.A. Sipliviy, [et al.] // *Klin. Khir.* – 2016. – № 1. – P. 34-7.
258. Systematic review with meta-analysis of studies comparing primary duct closure and T-tube drainage after laparoscopic common bile duct exploration for choledocholithiasis / M. Podda, [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30, № 3. – P. 845-61.
259. The Relationship between Age, Common Bile Duct Diameter and Diagnostic Probability in Suspected Choledocholithiasis / E. Karamanos, [et al.] // *Dig. Surg.* – 2017. – Vol. 34, № 5. – P. 421-428.
260. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract / Krish-avel V. Chathadi [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2015. – Vol.81,№4. – P. 795-803.
261. The Safety and Efficacy of Laparoscopic Common Bile Duct Exploration Combined with Cholecystectomy for the Management of Cholecysto-choledocholithiasis: An Up-to-date Meta-analysis / L. Pan, [et al.] // *Ann. Surg.* – 2018. – Vol. 268, № 2. – P. 247-253.

262. The utility and yield of endoscopic ultrasonography for suspected choledocholithiasis in common gastroenterology practice / R. Quispel, [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 28, № 12. – P. 1473-1476.
263. The value of magnetic resonance cholangiopancreatography for the exclusion of choledocholithiasis / J.H. Hjartarson, [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 51, № 10. – P. 1249-56.
264. Tohda, G. Management of endoscopic biliary stenting for choledocholithiasis: Evaluation of stent-exchange intervals / G. Tohda, M. Dochin // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 45-50.
265. Tozatti, J. Predictor factors for choledocholithiasis / J. Tozatti, A.L. Mello, O. Frazon // *Arq. Bras. Cir. Dig.* – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 109-12.
266. Transenteric ERCP for Treatment of Choledocholithiasis After Duodenal Switch / J.C.D. Marchesini, [et al.] // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2017. – Vol. 27, № 3. – P. 28-30.
267. Use of an esophageal stent for successful treatment of significant choledocholithiasis to facilitate direct cholangioscopy / A. Desai, [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2016. – Vol. 84, № 4. – P. 730.
268. Utility of MRCP in clinical decision making of suspected choledocholithiasis: An institutional analysis and literature review / W.R. Badger, A.J. Borgert, K.J. Kallies, S.N. Kothari // *Am. J. Surg.* – 2017. – Vol. 214, № 2. – P. 251-255.
269. Various approaches of laparoscopic common bile duct exploration plus primary duct closure for choledocholithiasis: A systematic review and meta-analysis / M.Y. He, [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2018. – Vol. 17, № 3. – P. 183-191.
270. Viriyaroj, V. Predictive Factors for Choledocholithiasis in Symptomatic Gallstone Patients / V. Viriyaroj, T. Rookkachart // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2016. – Vol. 99, Suppl. 8. – P. S112-S117.

271. Wilcox, C.M. Prospective Evaluation of the Clinical Features of Choledocholithiasis: Focus on Abdominal Pain / C.M. Wilcox, H. Kim // South Med. J. – 2016. – Vol. 109, № 5. – P. 290-3.
272. Zhang, W. Should T-Tube Drainage be Performed for Choledocholithiasis after Laparoscopic Common Bile Duct Exploration? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / W. Zhang, G. Li, Y.L. Chen // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2017. – Vol. 27, № 6. – P. 415-423.