

## ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА

*В.А. Ступин, Ж.В. Басарболиева, М.А. Агапов, Б.К. Лайпанов, М.А. Хоконов, А.Д. Климиашвили, Г.В. Родоман*

ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

*Цель работы — оценка нарушений функций печени и улучшение результатов лечения больных с механической желтухой доброкачественного генеза с нарушением функции печени на основе применения инфузионного гепатопротектора. В исследование включено 124 больных. Ремаксол получали 74 больных (основная группа), базисную консервативную терапию — 50 (контрольная группа). Рандомизация осуществлялась методом случайной выборки. Степень холестаза оценивали по количеству общего билирубина и его фракций, по уровню гамма-глутамилтрансферазы. Цитолиз оценивали по уровню активности аспартат- и аланинаминотрансферазы. Состояние синтетической функции печени оценивали по величине протромбинового индекса. Свертывающую функцию печени опереждали по уровню фибриногена, протромбиновому индексу, активированному частичному тромбопластиновому времени. Для оценки эндогенной интоксикации при проведении декомпрессии билиарного тракта рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф—Калифа. Выявлено, что гепатопротектор ремаксол способствует снижению билирубина, улучшает экскрецию прямого билирубина в желчь, снижает активность цитолитических и экскреторных ферментов.*

*Ключевые слова:* механическая желтуха; цитолиз; холестаз; ремаксол.

### TREATMENT OF HEPATIC INSUFFICIENCY IN BENIGN MECHANICAL JAUNDICE

*V.A. Stupin, Zh.V. Basarbolieva, M.A. Agapov, B.K. Laipanov, M.A. Khokonov, A.D. Klimiashvili, G.V. Rodoman*  
N.I. Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

*The aim of this work was to estimate hepatic dysfunction and improve treatment of benign mechanical jaundice using an injection hepatoprotector. The study included 124 patients of whom 74 were given remaxol. 50 control subjects received basal therapy. The patients were randomized by the random sampling method. Severity of cholestasis was evaluated from the total and fractional bilirubin content and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT) level; AST and ALT activities were used to detect cytolysis. Liver synthetic function was estimated from prothrombin index (PTI) and coagulation function from fibrinogen level, PTI and APTT. Endogenous intoxication during biliary tract decompression was assessed by calculating the leukocyte intoxication index from the Kalf-Kalif formula. It was shown that remaxol suppresses cytolysis, reduces total and fractional bilirubin levels, improves bilirubin excretion in bile and decreases activity of hepatocyte excretory enzymes.*

*Key words:* benign mechanical jaundice; cytolysis; cholestasis; remaxol.

Лечение больных с механической желтухой остается актуальной проблемой современной хирургии [1, 2]. В последние годы отмечается прогрессирующий рост количества больных с механической желтухой, в основе которой лежит препятствие оттоку желчи, поступившей из печени в систему желчных путей. Желчная гипертензия является одной из наиболее частых причин нарушения функций печени [3]. Основной причиной неудовлетворительных результатов лечения этих больных является прогрессирующее нарушение функции печени, которое в послеоперационном периоде в 50—60% случаев приводит к летальному исходу.

Используемые в настоящее время методы профилактики и лечения нарушений функций печени и эндогенной интоксикации при механической желтухе имеют ограниченную эффективность; улучшение результатов лечения таких больных связано с комплексным лечением, включающим патогенетически обоснованные методы декомпрессии, эндохирургической коррекции, детоксикации и медикаментозной терапии [4—6]. В этих условиях представляется актуальным поиск новых методов периоперационного ведения этих больных, становится актуальным применение препара-

тов, оказывающих детоксицирующее и антигипоксическое действие. В качестве такого препарата был выбран инфузионный гепатопротектор ремаксол.

Цель исследования — оценить нарушение функций печени и улучшить результаты лечения больных с механической желтухой доброкачественного генеза на основе применения инфузионного гепатопротектора.

### Материал и методы

Клиническое проспективное рандомизированное исследование содержит анализ течения периоперационного периода у 124 больных с механической желтухой доброкачественного генеза. Причиной развития механической желтухи у обследуемых явилась желчно-каменная болезнь (калькулезный холецистит, холедохолитиаз).

Исследование проведено в городских клинических больницах № 15, 55, 4, 13, являющихся базами РНИМУ им. Н.И. Пирогова. В зависимости от используемой инфузионной тактики больные были разделены на 2 группы.

В основной группе (74 пациента) в состав инфузионной терапии был дополнительно к базисной терапии

Таблица 1. Динамика уровня общего билирубина (в ммоль/л) у больных исследуемых групп (M±m)

Группа	При поступлении	В день операции	После операции			
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	8-е сутки
Основная — 1	131±32,7	125,2±41,17	75,68±13,47*	51,9±27,2*	29,8±15*	23,8±7,5*
Контрольная — 2	138,1±42,1	138,3±56,3	106,4±63,6	87,8±60,2	48,9±27,6	43,3±26,5
$p_{1-2}$	0,3	0,1	0,00	0,0	0,0	0,0

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: \* — статистически значимые ( $p < 0,05$ ) изменения по сравнению с показателями в той же группе при поступлении.

включен ремаксол в дозе 800 мл/сут в течение 12 сут периперационного периода.

Контрольную группу составили 50 пациентов, у которых проводили базисное консервативное лечение, включающее инфузионную терапию (кристаллоидные и коллоидные растворы), антибактериальную терапию (цефалоспорины III поколения, фторхинолоны + метронидазол), антисекреторную терапию, противовоспалительную терапию, реологически активную терапию (гепарины, пентоксифиллин), витаминотерапию.

Рандомизирование осуществлялось путем случайной выборки.

Критерием включения являлась механическая желтуха доброкачественного генеза с уровнем билирубина 90—300 ммоль/л.

Критериями исключения из исследования явились больные с механической желтухой, являющейся осложнением злокачественных новообразований гепатобилиарной области; больные с декомпенсированным циррозом печени и явлениями портальной гипертензии; больные с сердечной недостаточностью III—IV функционального класса по классификации NYHA; больные с дыхательной недостаточностью III степени, с острыми вирусными гепатитами, психическими заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями, туберкулезной инфекцией; больные в крайне тяжелом состоянии, предполагающем смерть пациента в ходе хирургического вмешательства и в ближайшие 24 ч по-

слеоперационного периода, беременные и женщины в период лактации.

У всех больных были выполнены однотипные операции по поводу основного заболевания, включающие эндоскопическую папиллосфинктеротомию, микрохолцистостомию, назобилиарное дренирование, холцистэктомия, дренирование общего желчного протока по Керу. Холцистэктомия и дренирование общего желчного протока по Керу производили в срочном порядке в связи с неэффективностью малоинвазивных способов разрешения холестаза.

Степень холестаза оценивали по количеству циркулирующего в плазме крови общего билирубина и его фракций, по уровню гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Активность патологического процесса в печени (цитоллиз) оценивали по уровню активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Состояние синтетической функции печени определяли по величине протромбинового индекса (ПТИ). Свертывающую функцию печени оценивали по уровню фибриногена, ПТИ, активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ). Для оценки эндогенной интоксикации при проведении декомпрессии билиарного тракта рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) Кальф-Калифа. Оценку лабораторных показателей проводили при поступлении, в день операции, на 1, 3, 5 и 8-е сутки послеоперационного периода.

Таблица 2. Динамика уровня фракций билирубина (в ммоль/л) у больных исследуемых групп (M±m)

Билирубин	Группа	При поступлении	В день операции	После операции			
				1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	8-е сутки
Непрямой	Основная — 1	55,7±26,9	55±36,8	35,6±22*	18,5±11*	14,5±8,5*	10,9±5,6*
	Контрольная — 2	48,5±23,7	60±29,4	39,3±30	41,9±25,9	26±13,9*	22,7±13*
Прямой	Основная — 3	75,2±23,2	70,2±29	45,1±24,2*	29,4±16,9*	16±9*	13,4±5,86*
	Контрольная — 4	93,1±38,3	78±34,7	58±36*	48,9±39*	25,5±17*	25,7±17,7*
$p_{1-2}$		0,09	0,4	0,4	0,00	0,00	0,00
$p_{3-4}$		0,001	0,2	0,01	0,00	0,00	0,00

Таблица 3. Динамика уровня ферментемии (в ммоль/л) у больных исследуемых групп (M±m)

Показатель	Группа	При поступлении	В день операции	После операции			
				1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	8-е сутки
АЛТ	Основная	217,17±105,4	202,2±91,1*	<b>130,6±64,5*</b>	<b>95,4±42*</b>	<b>65,2±21,3*</b>	<b>56,4±25,6*</b>
	Контрольная	232,4±112	236±147	<b>199,5±132,6*</b>	<b>148±77,6*</b>	<b>126±67,6*</b>	<b>117±61,2*</b>
АСТ	Основная	198,7±88,3	201±107*	<b>119,7±52*</b>	<b>81±30,5*</b>	<b>55,8±18,5*</b>	<b>44,2±12,3*</b>
	Контрольная	210,3±123	190±117	<b>171±121*</b>	<b>116±88*</b>	<b>98,5±56,8*</b>	<b>96,5±50,7*</b>
ГГТП	Основная	191,5±130,7	186±112	<b>200±142*</b>	<b>191,6±129*</b>	<b>150±107,5*</b>	<b>119,3±75,9*</b>
	Контрольная	368,5±235	522±321	<b>713±398</b>	<b>564±316</b>	<b>413±289</b>	<b>700±443</b>

Примечание. Шрифтом выделены статистически значимо различающиеся показатели между группами.

Математическую обработку фактического материала выполняли с использованием базовых методов биомедицинской статистики с помощью прикладных программ Excel 2007 for Windows и BIOSTAT. При описании групповых характеристик рассчитывали доверительный интервал для среднего значения признака в условиях доверительной вероятности ( $p = 0,95$ ). Достоверность различий между двумя параметрами оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента при гауссовом распределении признака. Уровень статистической значимости  $p = 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При поступлении у пациентов обеих групп отмечалась выраженная билирубинемия.

В предоперационном периоде статистически достоверного снижения уровня билирубина у обследуемых не отмечалось. Таким образом, дополнительное включение в терапию ремаксола не имеет значимых преимуществ в коррекции билирубинемии в дооперационном периоде.

В послеоперационном периоде в основной и контрольной группах отмечалось статистически значимое снижение уровня общего билирубина, начиная с 1-х суток. В основной группе уровень общего билирубина к 8-м суткам достиг физиологической нормы, а в контрольной группе превышал физиологическую норму в 2 раза (табл. 1).

Уровень фракций билирубина в основной группе регрессировал статистически значимо, начиная с 1-х суток послеоперационного периода, уровень непрямого билирубина достиг физиологической нормы на 5-е сутки, а уровень прямого билирубина на 8-е сутки превышал физиологическую норму в 3 раза. В контрольной группе уровень непрямого билирубина регрессировал статистически значимо, начиная с 5-х суток послеоперационного периода и на 8-е сутки превышал физиологическую норму в 1,4 раза, а уровень прямого билирубина снижался статистически значимо с 1-х суток послеоперационного периода, однако на 8-е сутки он превышал физиологическую норму в 6 раз. Достоверная межгрупповая разница по общей билирубинемии фиксировалась, начиная с 1-х суток послеоперационного периода, непрямой билирубинемии — с 3-х послеоперационных суток, прямой билирубинемии — с 1-х послеоперационных суток (табл. 2).

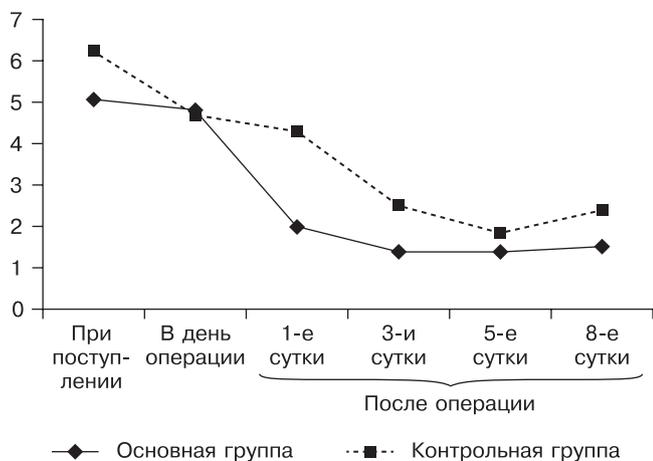


Рис. 2. Динамика ЛИИ у больных исследуемых групп.

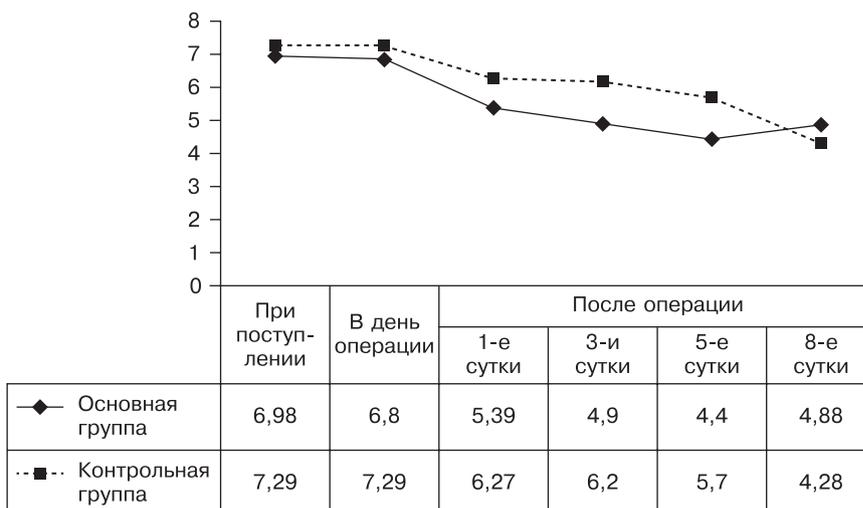


Рис. 1. Динамика уровня фибриногена у больных исследуемых групп.

При применении ремаксола отмечается положительная динамика показателей ГГТП, однако следует отметить, что и при его применении уровень ГГТП не достиг физиологической нормы к 8-м суткам интенсивной терапии (табл. 3).

В ходе исследования выявлено выраженное позитивное влияние терапии ремаксолом на показатели цитолиза. Динамика показателей АЛТ и АСТ в основной группе имела отчетливый регрессирующий характер ( $p < 0,05$ ). В основной группе активность АЛТ на 8-е сутки снизилась в 3,6 раза, а в контрольной — в 1,8 раза по сравнению с показателями при поступлении. Активность АСТ в основной группе снизилась в 4 раза и достигла физиологической нормы, а в контрольной — снизилась в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ; см. табл. 3).

Состояние синтетической и свертывающей функции печени определяется по динамике ПТИ, уровня фибриногена и АЧТВ. ПТИ и АЧТВ в течение всего исследования в обеих группах были в пределах физиологической нормы. Особого внимания заслуживает динамика уровня фибриногена. В основной группе статистически значимое снижение уровня фибриногена происходило уже с 1-х суток послеоперационного периода, а в контрольной — с 5-х суток ( $p < 0,05$ ), однако к 8-м суткам послеоперационного периода уровень фибриногена достиг должного значения в обеих группах (рис. 1).

При изучении динамики ЛИИ выявлено позитивное влияние ремаксола. В основной группе к 8-м суткам послеоперационного периода ЛИИ уменьшился в 3,3 раза по сравнению с показателями при поступлении, а в контрольной — в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 2).

Таким образом, под влиянием инфузий гепатопротектора происходила компенсация эндотоксикоза за счет снижения продукции эндотоксинов.

## Заключение

Гепатопротектор ремаксол уменьшает цитолиз, что проявляется в снижении показателей индикаторных ферментов: аспартат-, аланинаминотрансферазы, способствует уменьшению содержания билирубина и его фракций, улучшает экскрецию прямого билирубина в желчь, снижает активность экскреторного фермента гепатоцитов гамма-глутамилтранспептидазы [7]. Для профилактики и лечения нарушений функции печени у больных с механической желтухой доброкачественного генеза в комплекс инфузионной терапии в периоперационном периоде целесообразно включать инфузионный гепатопротектор ремаксол в дозе 800 мл/сут.

#### Сведения об авторах:

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва*

*Кафедра госпитальной хирургии № 1 лечебного факультета*

Ступин Виктор Александрович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой; e-mail: stvictor@mail.ru

Басарболиева Жанна Вячеславовна — ст. лаборант кафедры.

*Кафедра экспериментальной и клинической хирургии*

Агапов Михаил Андреевич — канд. мед. наук, доцент кафедры.

*Кафедра общей хирургии педиатрического факультета*

Лайпанов Борис Каймалович — аспирант кафедры.

Климиашвили Анатолий Давидович — канд. мед. наук, доцент кафедры.

*Кафедра общей хирургии лечебного факультета*

Родоман Григорий Владимирович — д-р мед. наук, проф. кафедры.

*Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, Москва*

Хоконов Мухамед Амирханович — д-р мед. наук, зав. 9-м хирургическим отделением.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Делерер Ю.М., Крылова Н.П., Шойхет Я.Н. Патогенез, диагностика и лечение механической желтухи. Красноярск: Изд. Красноярского университета; 1999.
2. Шерлок Ш., Дули Дж., ред. Практическое руководство. М.; 1999.
3. Гальперин Э.И., Делерер Ю.М. Нестандартные ситуации при операциях на печени и желчных путях. М.: Медицина; 1987.
4. Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Волкова Н.В., Зубарева А.А. и др., Современные аспекты диагностики и лечения механической желтухи доброкачественного генеза. В кн.: Тезисы VII Всероссийского съезда хирургов. Л.; 1989: 172—3.
5. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера; 2006.
6. Актуальные аспекты управления здоровьем населения / Каргаев В.Н., Есмейкин А.П., Майдокина О.В. и др. Новгород; 2007: 140—2.
7. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени. Клиническая медицина. 2010; 1: 62—6.

Поступила 12.03.13