

3. Бурчинский С.Г. Ноотропы: классификация, механизмы действия, сравнительная характеристика фармакологических свойств. Курск. 2004.

4. Воронина Т.А. // Вестник Российской АМН. 2000. №9. С. 27–34.

5. Коковин Л.В. // Российские аптеки. 2003. №9. С. 23–27.

6. Путилина М. В. // Лечащий врач. 2006. №5. С.13–20.

ANALYSIS OF DOCTORS' PREFERENCES CONCERNING NOOTROPIC DRUG PRESCRIPTION IN VOLGOGRAD REGION

M.A. ABAKUMOVA, I.N. TYURENKOV

*Volgograd State Medical Academy, Chair of Pharmacology and Biopharmacy,
Department of Postgraduate Medical Training*

The article highlights the analysis of nootropic drugs prescribed by neuropathologists and general practitioners of the Volgograd Region. Main indications for the group of nootropics, as well as the prescription structure for the given pharmacological group according to pathology, age and sex are presented. Main preferences in prescribing this group by general practitioners and neurologists are examined.

Key words: nootropic drugs, physicians, neuropathologists.

УДК 616.366-004: 616-08-07

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗНЫХ МЕТОДОВ РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РУБЦОВЫМИ СТРИКТУРАМИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Л.А. КУЛИКОВА*, Д.Д. ЦЫРЕНДОРЖИЕВ**, С.Г. ШТОФИН**

Представлены результаты клинического обследования и оценки клинко-инструментальных исследований, а также определения про- (ИЛ-1 β и ФНО- α) и противовоспалительных (ТФР- β 1) цитокинов, баланса про- и антиоксидантной активности сыворотки крови больных с рубцовыми стриктурами внепеченочных желчных протоков (ВЖП) на отдаленных сроках после выполнения различных вариантов реконструктивно-восстановительных операций. На отдаленных сроках после операции с использованием никелид-титанового стента клиническое состояние, показатели клинко-лабораторных исследований, баланс про- и противовоспалительных цитокинов, а также про- и антиоксидантной активности сыворотки крови и качество жизни практически не отличаются от этих данных у лиц контрольной группы. Предложено использовать определение цитокинов и оценивать баланс «оксидант-антиоксидантной» системы в качестве маркеров структурно-функционального поражения внепеченочных желчных протоков.

Ключевые слова: холецистит, желчные протоки, стриктура, стенты, цитокины, окислительный стресс, активные метаболиты кислорода, антиоксиданты.

Широкое внедрение хирургического метода лечения желчнокаменной болезни обусловило возникновение осложнений, в том числе одного из самых тяжелых – повреждения внепеченочных желчных протоков (ВЖП). По данным многих авторов, частота повреждения ВЖП при открытой холецистэктомии составляет 0,1-0,8% [8]. Внедрение лапароскопического метода холецистэктомии, особенно, в период освоения данного метода, сопровождалось значительным (в 2-5 раз) увеличением частоты повреждения ВЖП [5]. Анализ результатов оперативного лечения повреждения ВЖП свидетельствует о высокой частоте осложнения (10-48%) и летальности (5-28,2%), а также неудовлетворительных отдаленных результатов (10-38%). Ятрогенное повреждение ВЖП при открытой и лапароскопической холецистэктомии является причиной образования стриктуры в 80-90% наблюдений [8].

Несмотря на постоянную и активную разработку техники операций на желчных протоках, летальность у больных оперированных по поводу рубцовых стриктур ВЖП колеблется в пределах 14,6-35% [5]. В частности, из-за большого числа осложнений не оправдываются надежды, связанные с длительным каркасным дренированием, а также с применением новых шовных материалов. При применении традиционных методик возникают схожие по патогенезу ранние и отдаленные послеоперационные осложнения, а вопросы профилактики этих осложнений недостаточно разработаны.

В последние годы в реконструктивной хирургии ВЖП все активнее используются стенты-дилататоры из различных мате-

риалов [10,16], в том числе на основе сверхэластичного никелид-титана с эффектом памяти формы [1,5]. При использовании сверхэластичных никелид-титановых конструкции при различных хирургических патологиях был получен хороший клинический эффект [1,4,13].

Цель исследования – исследование клинко-патогенетических аспектов процессов восстановления проходимости желчных протоков на отдаленных сроках после применения стентов-дилататоров из сверхэластичного никелида титана по сравнению с традиционными методами хирургического лечения.

Материалы и методы исследования. В исследование был включен 71 больной с рубцовыми стриктурами ВЖП, госпитализированные в клинику кафедры общей хирургии Новосибирского государственного медицинского университета на базе МУЗ Городская клиническая больница №25 г. Новосибирска и в Центральную клинко-хирургическую больницу СО РАН (г. Новосибирск) для реконструктивно-восстановительного лечения в период с 2001-2007 гг.

В зависимости от метода хирургического лечения обследованные больные были разделены на 2 группы:

В I группу (основную) вошли 33 пациента с рубцовыми стриктурами ВЖП, которым при хирургическом лечении были использованы никелид титановые стенты. Средний возраст больных в данной группе составил 55,2 $\pm$ 6,4 года;

Во II группу (сравнения) были включены 38 больных с рубцовыми стриктурами ВЖП, оперированных традиционными методами хирургического лечения. Средний возраст составил 53,7 $\pm$ 5,6 года.

Для сравнительного анализа параметров клинко-лабораторных и специальных методов исследования в качестве контрольной группы в исследование были включены 20 доноров, признанных практически здоровыми. Средний возраст лиц в данной группе составил 44,5 $\pm$ 2,4 года.

Таким образом, больные обеих групп были сопоставимы по возрасту.

Пациенты группы сравнения были прооперированы традиционными методами: пластика общего желчного протока (ОЖП) по Микуличу (6); билиодигестивный анастомоз (БДА) на сменных транспеченочных дренажах (21); создание БДА с использованием прецизионной техники шва (7); наложение гепатикоеноанастомоза по Ру (4). Больным основной группы были использованы сетчатые пористые стенты никелид-титанового сплава марки ТН-10 различной длины (15-30 мм) и диаметра (10-15 мм);

Все пациенты были обследованы через 3-5 лет после операции (в среднем 4,3 $\pm$ 0,4 года).

При поступлении в стационар больным проводилось комплексное обследование с применением клинко-лабораторных, рентгенологических, функциональных и лабораторных методов исследования.

Объективное исследование включало сбор анамнеза и данные физикального осмотра.

При выявлении у пациентов признаков непроходимости ВЖП решались следующие диагностические задачи: 1) определение типа холестаза и его основных причин; 2) уровень расположения стриктуры ВЖП и ее протяженность; 3) объективное состояние дистального отдела ОЖП.

Для сравнения уровня качества жизни оперированных больных в отдаленном послеоперационном периоде при традиционной и с использованием никелид-титанового стента проводили анкетирование по опроснику SF-36.

Для диагностики стриктур ВЖП больным проводили следующие инструментальные методы исследования: 1) Ультразвуковое исследование (УЗИ); 2) Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ); 3) Чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ); 4) Фистулография с использованием водорастворимых йодсодержащих контрастных веществ (верографин, урографин).

В качестве материала исследования использовали сыворотку крови больных для проведения клинко-лабораторных исследований.

Общее количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула подсчитывались унифицированным методом в автоматическом счетчике и СОЭ – по общепринятым микрометодом клинко-лаборатории.

Содержание общего и прямого билирубина, общего белка, мочевины, креатинина, α -амилазы, АЛТ и АСТ в сыворотке крови больных определяли в отделении клинко-лабораторной диагностики по стандартным методикам с использованием соответствующих наборов.

* ГОУ ВПО Новосибирский государственный университет (г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2, 630090)

** ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава (г. Новосибирск, Красный проспект, 52, 630091).

Определение про- и противовоспалительных цитокинов проводилось в сыворотке периферической, замороженных при температуре -20°C . Непосредственно перед анализом неразбавленные образцы размораживали посредством тепловой обработки в водяной бане при температуре 37°C , чтобы предотвратить осаждение фибриногена. Определение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β (кат. №K050) и ФНО- α (кат. №K020) в сыворотке крови выполнялось методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов ProCep («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия).

Определение содержания трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) в сыворотке крови проводили с помощью набора для иммуноферментного анализа (производство «DGR International inc.», Германия. Кат. № EIA 1864).

Определение содержания ИЛ-1 β , ФНО- α и ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови проводили согласно инструкции соответствующих наборов.

Все измерения проводили с помощью автоматического вертикального фотометра «Multiscan MCC 340» при длине волны 450 нм, устанавливая нулевое поглощение по лунке со стандартом 0. Коэффициент содержания цитокинов в сыворотке выражали в пкг/мл.

Определение проокислительной активности (ПОА) сыворотки крови проводили по методике Д.Н. Маянского и соавт. (1996) [6] с использованием хемилуминесцентного анализа.

Общую антиокислительную активность (АОА) сыворотки крови определяли с помощью хемилуминометра (ХЛ) по степени торможения суммарной ХЛ светимости, запускаемой 3% H_2O_2 по модифицированному методу Журавлёва А.И. и Журавлёвой А.И. (1975) [2].

Все хемилуминесцентные исследования проводились с помощью биохемилуминометра «СКИФ-0306М» (СКТБ «Наука», Красноярск, Россия).

Для изучения взаимодействия про- и антиокислительной систем рассчитывали коэффициент их соотношения, который определялся по следующей формуле: $K_c = \text{ПОА}/\text{АОА}$.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью лицензированных пакетов прикладных программ «Statistica 5.0» и «Microsoft Excel 7.0» на PC Pentium-IV. При анализе результатов проводилась оценка значимости различий двух средних арифметических значений по t-критерию Стьюдента, вычислялся коэффициент линейной корреляции и его достоверность. Различия сравниваемых показателей считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ клинических данных показал, что у подавляющего числа больных травма ВЖП (полное пересечение или ожог протока) произошла при открытых операциях на желчных путях – 42 пациентов (82,4%). У 4 (7,8%) больных – травма *общего желчного протока* (ОЖП) вследствие лапароскопических операций, у 3 больных (5,9%) – как исход перенесенного холангита, неадекватно скорректированного на ранних этапах хирургического лечения, у 2 пациентов (3,9%) была опухоль головки поджелудочной железы. Механическая желтуха наблюдалась у 37 больных (72,5%). Наружные желчные свищи были выявлены у 11 больных (21,6%).

Диагностика травматических стриктур ОЖП до сих пор остаётся сложной задачей, именно при невозможности проведения методов прямого контрастирования желчных протоков, таких как *эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография* (ЭРХПГ) и *чрескожная чреспечёночная холангиография* (ЧЧХГ).

Ультрасонография была выполнена всем больным. Эта методика проста, инвазивна, поскольку в диагностических целях используют ультразвук минимальной интенсивности, исследование безболезненно, не занимает много времени, что особенно ценно у больных, не переносящих йодсодержащие препараты.

УЗИ-признаками рубцовых стриктур *общего печеночного протока* (ОПП) и ОЖП явились – утолщение стенок ОЖП, не дающие акустической «дорожки», характерная деформация ОПП и расширение протоков выше зоны сужения, а при холангите и холедохолитиазе – неомогенность содержимого протоков.

Уровень стриктуры ВЖП был определен по признаку супрастенотического расширения ОПП. Точный диагноз по прямым признакам был верифицирован у 41 больных (80,4%), при этом конкременты во ВЖП выявлены у 3 больных. У 10 пациентов (19,6%) с рубцовыми стриктурами ОПП при ультрасонографическом исследовании не получено достоверной информации о состоянии протоков, что было расценено при интраоперационном

исследовании как ложно отрицательный результат. Информативность метода составила 86,7%, что было подтверждено интраоперационно, а также согласуется с данными литературы [5].

Фистулография была применена у 17 исследуемых больных с наружными желчными свищами. Для рубцовой структуры ВЖП были характерны такие рентгенологические признаки, как локализация начала свищевого хода вблизи ворот печени. Дистальный ОЖП не заполнялся контрастным веществом, а если это происходило, то он имел вид узкого хода. При стенозе *большого дуоденального сосочка* (БДС) сужения дистального отдела нет, но контрастное вещество длительно не поступает в двенадцатиперстную кишку. Информативность этого метода составила ~90%. У 10% больных информативность была отрицательной из-за выхода дренажной трубки из свищевого хода и затекания контрастного вещества на кожу.

26 больным была проведена ЭРХПГ. Из проведённых ЭРХПГ в 92% случаев был поставлен правильный диагноз, что показало высокую информативность диагностического метода. При полной рубцовой обтурации ОПП на холангиограммах определялся симптом «обрыва» контрастной тени на том или ином уровне. При частичной непроходимости ОПП выявлялся стенозированный участок протока, что позволило судить о степени его сужения и протяжённости препятствия.

Осложнений при проведении ЭРХПГ не было, хотя у 3 больных был зафиксирован кратковременный подъём температуры тела до $38,0^{\circ}\text{C}$ в течение суток после исследования, у 2 отмечено повышение уровня амилазы мочи и крови, болевой синдром, что, видимо, было связано с дополнительным подъёмом давления в панкреатическом протоке.

В целом, был использован диагностический алгоритм, разработанный Куликовой Л.А. (2003) [4] при рубцовых стриктурах ЖВП, предусматривающий применение диагностических средств, в следующей последовательности: 1) ультрасонография, выявляющая прямые и косвенные признаки рубцовых стриктур и позволяющая 86,7% случаев верифицировать диагноз этого заболевания; 2) фистулография; 3) ЭРХПГ. Предложенный Л.А. Куликовой алгоритм обеспечивает детальную, в том числе и топическую диагностику рубцовых стриктур ЖВП, что позволяет своевременно определить оптимальный план оперативного вмешательства.

Как известно, при холецистите, а также после хирургического вмешательства на желчном пузыре и на желчных путях, практически всегда на месте операции усиливается воспалительная реакция с последующей гиперплазией и фиброзированием в тканях *in situ*, что может быть причиной формирования рубцовых стриктур, в том числе ВЖП [15]. То, что у некоторых больных обеих групп наблюдается активный воспалительный процесс, свидетельствовали изменения лейкоцитарной формулы. При этом было видно, что воспалительный процесс у одних больных носит острый характер, а у других – хронический. В первом, случае, если учесть длительность заболевания, можно предположить, что идет обострение хронического воспалительного процесса.

На начальном этапе обследования для оценки эффективности лечения пациенты обеих групп заполняли анкеты по опроснику SF-36, по которым можно составить общее представление о качестве жизни каждого конкретного больного. Стоит отметить, что на отдалённом сроке исследования в основной группе больных был зафиксирован один, а в группе сравнения – 4 случая летального исхода.

При оценке отдалённых результатов после хирургического лечения у больных основной группы (применение никелид-титанового стента) качество жизни по опроснику SF-36 было значительно выше, чем у пациентов группы сравнения (табл. 1).

В целом, анализ результатов показал наличие тесной связи между отдалёнными результатами и уровнем качества жизни после операций. Это подтверждается тем, что клиническое состояние пациентов с рубцовыми стриктурами ВЖП, которым был использован никелид-титановый стент, на отдалённом сроке исследования заметно был выше, чем у больных, оперированных традиционным хирургическим методом лечения. В группе пациентов основной группы на отдалённых сроках исследования уровень качества жизни приближается к уровню здоровых лиц. В группе сравнения с удовлетворительными отдалёнными результатами качество жизни хуже, чем в контрольной группе. При этом видно, что уровень качества жизни после использования никелид-титановых стентов достигает до 77,8 баллов, а после традиционных методов хирургического лечения результат ниже (54,5 баллов).

Таблица 1

Распределение показателей оценки различных составляющих здоровья, отражающих качество жизни пациентов на отдаленном сроке исследования после хирургического лечения по поводу рубцовой стриктуры ВЖП (сумма баллов по опроснику SF-36)

Показатели	I группа сравнения (n=28)	Основная группа (n=18)
Физическая работоспособность	78,6 (22)	88,9 (16)
Физическое состояние	64,3 (18)	88,9 (16)
Болевой синдром	35,7 (10)	16,7 (3)
Общее здоровье	53,6 (15)	83,3 (15)
Энергичность	39,3 (11)	83,3 (15)
Социальная роль	42,9 (12)	83,3 (15)
Эмоциональное состояние	64,3 (18)	94,4 (17)
Психическое здоровье	57,1 (16)	83,3 (15)
Среднее значение:	54,5	77,8

Результаты отдаленных исследований клинического состояния и качества жизни больных, практически совпадают с многочисленными подобными исследованиями [8].

Помимо оценки клинического состояния и качества жизни больных на отдаленных сроках после хирургического лечения проводили исследование соотношения про- и антиоксидантного статуса, а также про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов. Эти исследования представляются важными, поскольку на их основе можно понять те события, которые развиваются не только в зоне оперативного вмешательства, а также появляется возможность разработать объективные критерии оценки эффективности лечения больных с рубцовыми стриктурами ВЖП, в том числе с применением никелид-титановых стентов.

Учитывая то, что активные метаболиты кислорода (АМК): супероксиданионрадикал, синглетный кислород, перекись водорода, гидроксил-радикал являются основными инициаторами реакции свободно-радикального окисления (СРО) в организме были проведены исследования по оценке про- и антиоксидантной активности сыворотки крови [3]. Оценку прооксидантной активности (ПОА) проводили с помощью метода лейкоцит-модулирующей активности (ЛМА) [6].

В табл. 2 представлены результаты оценки ПОА и АОА сыворотки крови больных на отдаленных сроках после выполнения разных вариантов реконструктивно-восстановительных операций. У лиц контрольной группы ПОА сыворотки крови варьировала от 0,21 до 0,55 усл.ед. У пациентов группы сравнения ПОА сыворотки крови на отдаленных сроках исследования варьировала в широких пределах - от 0,37 до 1,3 усл.ед. что в 2,9 раза превышала контрольное значение ($p<0,001$). При этом у 42,9% больных (12) этой группы индивидуальные показатели ПОА превышали максимальное значение в контрольной группе. В основной группе показатель ПОА варьировал от 0,28 до 0,77 усл.ед. и результаты статистического анализа показали, что ПОА сыворотки крови больных этой группы достоверно превышает среднее контрольное значение ($p<0,05$), но была достоверно ($p<0,05$) ниже, чем в группе сравнения. При этом стоит отметить, что только у 5 пациентов (27,8%) основной группы были отмечены высокие цифры ПОА превышающие значение 0,55 усл.ед. (максимальное значение в контроле).

Таблица 2

Показатели про- и антиоксидантной активности сыворотке крови больных с рубцовыми стриктурами ВЖП на отдаленных сроках после выполнения реконструктивно-восстановительных операций ($M\pm m$)

Группы обследованных лиц	Показатели (усл.ед.)		
	ПОА	АОА	K_c
I. Основная группа (n=19)	0,57 $\pm$ 0,03* ^х	15,2 $\pm$ 0,5 ^х	0,05 $\pm$ 0,01 ^х
II. Группа сравнения (n=32)	0,99 $\pm$ 0,05*	6,6 $\pm$ 0,5*	0,17 $\pm$ 0,04*
Контрольная группа (n=24)	0,35 $\pm$ 0,02	11,3 $\pm$ 0,4	0,04 $\pm$ 0,01

Примечание: в скобках – количество обследованных людей в группе; * – достоверные различия по сравнению с результатами в контрольной группе и ^х – в группе сравнения ($p<0,05$).

При оценке антиоксидантного статуса в сыворотке крови больных с рубцовыми стриктурами ВЖП, определяемого по степени расщепления 3% H_2O_2 с помощью хемиллюминесцентного (ХЛ) метода, также были выявлены существенные различия между группами. Данный показатель отражает совокупное действие факторов антиоксидантной системы защиты имеющихся в тестируемых биологических жидкостях, т.е. ее АОА. Так, значение АОА сыворотки крови здоровых лиц (контроль) варьировало от 7,8 до 13,3 усл. ед. У больных группы сравнения среднее значе-

ние АОА сыворотки крови было в 1,6 раза ($p<0,05$) ниже, чем в контроле. При этом наименьшие значения АОА были зафиксированы у тех пациентов, у кого прооксидантный потенциал сыворотки крови был высоким. В основной группе АОА сыворотки крови варьировала в широких пределах от 6,1 до 23,3 усл.ед. При этом в среднем АОА сыворотки крови в этой группе была выше контроля. Анализ результатов оценки АОА сыворотки крови пациентов основной группы показал, что данный параметр был в 2,2 раза выше, чем в группе сравнения ($p<0,05$) (табл. 2).

Для оценки баланса в системе «окислители-антиоксиданты» были произведены расчеты коэффициента соотношения (K_c) между ПОА и АОА сыворотки крови больных разных групп. Расчет данного параметра обусловлен тем, что в научной литературе активно применяется термин «окислительный стресс», который отражает дисбаланс в системе «окислители-антиоксиданты» [3]. Среднее значение K_c у здоровых лиц (контроль) составило 0,03 $\pm$ 0,01 усл.ед. У пациентов группы сравнения параметры K_c значительно варьировали, и в среднем в 5,3 и 4 раза соответственно было выше, чем в контроле и в основной группе (в обоих случаях $p<0,001$) (табл. 2).

Таким образом, на отдаленных сроках исследования у 27,8% больных оперированных с использованием никелид-титановых стентов сохраняется высокая прооксидантная активность сыворотки крови, тогда как в группе сравнения (традиционное хирургическое лечение) – таковых было 42,9%. Отсюда видно, что у этих пациентов свободно-радикальные процессы протекают активнее, чем в норме. Однако видно, что в основной группе значительно больше пациентов с нормальными показателями прооксидантного статуса. Кроме того, у пациентов основной группы антиоксидантный статус был достоверно выше, чем в группе сравнения. Причем в группе сравнения параметры, отражающие антиоксидантный статус сыворотки крови был достоверно ниже, чем в контроле.

Расчет K_c показал, что у 42,9% больных группы сравнения данный параметр значительно превышает таковые как в основной группе, так и в контроле. Высокое значение коэффициента соотношения свидетельствует о состоянии окислительного стресса за счет активации процессов свободно-радикального окисления на фоне снижения факторов системы антиоксидантной защиты.

Определение цитокинов в настоящей работе продиктовано тем, что в патогенезе различных хирургических патологий, в том числе и в развитии стриктур ВЖП, они являются одними из ключевых медиаторов, как активации воспалительного процесса, так и в процессах репарации и пролиферации, включая фиброзные преобразования на месте повреждения [7].

В результате проведенного исследования на отдаленных сроках после хирургического лечения провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови пациентов показало, что максимально высокие цифры этих медиаторов встречается у большего числа в группе сравнения (табл. 3). У 53,6% (15) пациентов группы сравнения, судя по повышенному уровню провоспалительных цитокинов, сохраняется хронический воспалительный процесс, а основной – таких больных было меньше (27,8%) (5), что, прежде всего, предполагает включение противовоспалительных средств не только на раннем, но и на отдаленном сроке лечения. В итоге, у лиц основной группы уровень провоспалительных цитокинов на отдаленном сроке после хирургического лечения был достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения.

Таблица 3

Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с рубцовыми стриктурами ВЖП на отдаленных сроках после выполнения реконструктивно-восстановительных операций ($M\pm m$)

Группы обследованных лиц	Цитокины (пгт/мл)		
	ИЛ-1 β	ФНО- α	ТФР- β 1
I. Основная группа (n=19)	54,3 $\pm$ 2,5 ^х	46,2 $\pm$ 2,1* ^х	94,7 $\pm$ 1,8 ^х
II. Группа сравнения (n=32)	99,3 $\pm$ 7,1*	63,3 $\pm$ 5,1*	114,3 $\pm$ 4,2*
Контрольная группа (n=24)	47,4 $\pm$ 1,2	35,2 $\pm$ 0,9	88,2 $\pm$ 2,3

Примечание: в скобках – количество обследованных людей в группе; * – достоверные различия по сравнению с результатами в контрольной группе и ^х – в группе сравнения ($p<0,05$).

Для оценки эффективности разных методов реконструктивно-восстановительных операций у больных с рубцовыми стриктурами ВЖП необходимо было определять тот цитокин, который

не только участвует как противовоспалительный медиатор, но и является регулятором фибропластических процессов, поскольку, известно, что развитие рубцовых стриктур во многом связано с фиброзной трансформацией *in situ*. Одним из таких цитокинов является ТФР- β_1 , который прямо участвует в механизмах развития фиброзного преобразования и, в том числе, рубцовых стриктур ВЖП [11]. Анализ индивидуальных показателей содержания противовоспалительного и/или профиброзного цитокина ТФР- β_1 в сыворотке крови пациентов сравниваемых групп показал, что максимально высокие цифры этих медиаторов встречается также как и провоспалительные цитокины у большего числа в группе сравнения (табл. 3). Так, эти результаты, судя по повышенному уровню профиброзного цитокина, свидетельствуют о том, что у 60,7% (17) пациентов в группе сравнения и у 16,7% (3) – в основной группе имеет место фиброзная трансформация, по-видимому, преимущественно на месте оперативного вмешательства. Кроме того, видно, что при применении никелид-титановых стентов при рубцовых стриктурах ВЖП, по данным определения профиброзного цитокина, у меньшего числа больных имеется вероятность развития повторного сужения желчных путей за счет фиброзной трансформации их стенок и/или разрастания окружающих тканевых структур соединительной тканью, которые подтверждаются данными УЗИ, а также ЭРХПГ.

Об участии ТФР- β_1 в процессах восстановления и развития тканевой фиброзной трансформации имеются достаточно много данных, свидетельствующих о том, что данный цитокин напрямую участвует в развитии стриктуры ВЖП [9]. Более тонкие механизмы развития фиброзных преобразований стенки протоков, а также других тканевых элементов связаны с разрастанием многих элементов, в том числе и миофибробластов [14].

Для объяснения происходящих ситуаций и понимания механизмов позитивных изменений использования никелид-титановых стентов при хирургическом лечении больных с рубцовыми стриктурами ВЖП был проведен корреляционный анализ между показателями ПОА, АОА и содержанием про- и противовоспалительных (профиброзных) цитокинов. При этом были получены результаты, которые свидетельствовали о том, что у больных с рубцовыми стриктурами ВЖП, оперированных традиционными методами хирургического лечения корреляционные связи с между показателями ПОА и провоспалительными цитокинами были прямыми и достоверными. Что касается результатов корреляционного анализа данных параметров с АОА сыворотки крови, то они в группе сравнения были умеренно отрицательными. Наиболее выраженные отрицательные связи были зафиксированы между показателями АОА и ФНО- α и ТФР- β_1 . В отличие от этих больных группы сравнения у пациентов основной группы отрицательные взаимосвязи с показателями АОА отмечены только с провоспалительными цитокинами (ФНО- α и ИЛ-1 β). В то же время у больных основной группы между показателями АОА и ТФР- β_1 , была выявлена слабая положительная корреляционная связь.

В настоящее время накопилось достаточно много данных, свидетельствующих об участии АМК и радикальных окислительных реакций в клеточной пролиферации, опухолевой трансформации и гибели клеток [3]. Кроме того, известно, что развитие окислительного стресса при воспалении, который наблюдается не только при развитии холецистита, но и при различных хирургических вмешательствах, одновременно является сигналом для клеточной пролиферации и апоптоза определенных клеточных клонов. Результаты исследования показали, что у пациентов, оперированных традиционными методами хирургического лечения, АОА сыворотки крови была достоверно ниже, чем в контроле. Если данные многих исследователей свидетельствуют о том, что антиоксиданты обладают выраженным антипролиферативным действием то, у больных (группа сравнения) низкие значения АОА, вероятно, способствуют развитию пролиферативных процессов, прежде всего, фиброному преобразованию тканей *in situ*, что повышает риск развития повторного сужения ВЖП после выполнения традиционных методов хирургического лечения. Подтверждением этого, возможно, является то, что у больных группы сравнения усиливается процесс фиброобразования в группе за счет выраженного развития окислительного стресса. Свидетельством данного тезиса, является то, что развитие фиброзной трансформации при различных оперативных вмешательствах зависит от выраженности окислительного стресса [12].

Результаты настоящего исследования показали, что на отдаленном сроке исследования (3-4 года) у некоторых больных из группы сравнения сохраняются периодические болевые ощущение,

которые в совокупности с другими симптомами снижает качество жизни больного. При оценке ПОА сыворотки крови ее параметры были значительно выше максимального значения у здоровых людей, а АОА, напротив, ниже. При этом уровни провоспалительных (ИЛ-1 β и ФНО- α) цитокинов и профиброзного цитокина ТФР- β_1 значительно превышали показатели здоровых людей. Повышенный уровень профиброзного цитокина ТФР- β_1 указывает на то, что есть вероятность развития повторного сужения протоков за счет соединительно-тканного (фиброзного) разрастания их стенок или же окружающей ткани с формированием фиброзных спаек, которые могут сдавливать ВЖП.

Таким образом, нами показано, что на отдаленных сроках после хирургического лечения у больных с рубцовыми стриктурами ВЖП, оперированных с использованием никелид-титановых стентов, клиническое состояние и параметры клинико-биохимического исследования, а также качество жизни выше, чем у пациентов группы сравнения.

Литература

1. Дамбаев Г.Ц. и др. Новые методы формирования компрессионных анастомозов. Томск: Нортхемптон, 2001. 214 с.
2. Журавлев А.И., Журавлева А.И. Сверхслабое свечение сыворотки крови и его значение в комплексной диагностике. М.: Медицина, 1975. 185 с.
3. Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. 343 с.
4. Куликова Л.А. Сверхэластичные имплантаты с памятью формы в хирургическом лечении больных с рубцовыми стриктурами внепеченочных желчных протоков. Новосибирск, 2003. 19 с.
5. Малярчук В.И., Пауткин Ю.Ф. Хирургия доброкачественных заболеваний внепеченочных желчных протоков. М.: СВЕТОТОН, 2002. 221 с.
6. Маянский Д.Н. и др. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. Ч.2. Определение биодисности лейкоцитов // Методические рекомендации. Новосибирск, 1996. 47 с.
7. Маянский Д.Н., Урсов И.Г. Лекции по клинической патологии. Н.: Новосибирск, 1997. 249 с.
8. Шалимов А.А. и др. Хирургия печени и желчевыводящих путей.- Киев: «Здоровье», 1993. 325 с.
9. Alster T.S., Tanzi E.L. // Am J Clin Dermatol. 2003. Vol. 4. P. 235–243.
10. Gabelmann A. et al. // AJR. 2001. Vol.177. P.813–817.
11. Geng Z.M. et al. // Zhonghua Gandan Waik Zazhi. 2001. Vol.7. P. 618–619.
12. Lu Y. et al. // Zhonghua Shaoshang Zazhi. 2001. Vol.17. P. 345–347.
13. Pupka A. et al. // Polim. Med. 2006. Vol. 36 (3). P. 3–10.
14. Ramtani S. et al. // Comput Biol Med. 2002. Vol. 32. P. 283–296
15. Sikora S.S. et al. // Dig. surg. 2006. Vol. 23 (5-6). P. 304–312.
16. Tesdal K. et al. // J. Vasc. Intervent. Radiol. 2005. Vol.16. P.1479–1487.

CLINICAL AND PATHOGENETIC CRITERIA OF EFFICIENCY OF VARIOUS METHODS OF MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH CICATRICIAL STRICTURE OF EXTRAHEPATIC BILIARY DUCTS

L.A. KULIKOVA, D.D. TSYRENDORZHIEV, S.G. SHTOFIN

Novosibirsk Academic Specialized Clinic Branch of Russian Academy of Sciences
Novosibirsk State University
Novosibirsk State Medical University

The article highlights the results of clinical examination and estimating clinical and instrumental researches, as well as defining pro- (the IL-1 β and TNF- α) and anti-inflammatory (TGF- β_1) cytokines, balance pro- and antioxidant activeness of blood serum of patients with cicatricial stricture of extrahepatic biliary ducts (CSEBD) on the remote terms after performance of various variants of reconstructive operations. On the remote terms after the operation with the use of a Ni-Ti stent the clinical state, indices of clinical and laboratory studies, balance pro- and anti-inflammatory cytokines, and also pro- and antioxidant activity of blood serum and quality of life practically do not differ from those data at persons of control group. It is offered to use the definition of cytokines and estimate the balance of "oxidant-antioxidant system" estimating as markers of structural and functional lesions of CSEBD.

Key words: cholecystitis, bile ducts, stricture, stents, cytokines, oxidative stress, active oxygen metabolites, antioxidants.