

Е.М. Липницкий¹, А.Е. Котовский¹, А.В. Чжао², А.Н. Лотов², С.А. Бекбауов¹**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ***Первый Московский государственный медицинский университет (ПМГМУ) им. И.М. Сеченова¹,**119991, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: 8(499) 248-59-77;**НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского²,**129090, Большая Сухаревская пл., 3, тел.: 8(499) 628-36-45, г. Москва***Резюме**

В статье проведен анализ патогенеза механической желтухи и показано, что при данном заболевании происходят выраженные изменения не только в печеночном звене (холестаз, холемия, холангит, холангио-, лимфовенозные шунты, печеночная энцефалопатия), но и глубокие дисбиотические нарушения в кишечном звене вследствие ахолии. Токсические кишечные метаболиты, по причине дисбиоза, приводят к бактериальной транслокации и эндотоксемии, усугубляя при этом печеночную недостаточность. На основании изучения литературных источников и анализа собственных данных предложена принципиально новая схема лечения больных механической желтухой, заключающаяся в одновременной коррекции обоих звеньев печеночно-кишечного кругооборота, что позволит добиться улучшения результатов лечения.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, механическая желтуха, дисбиоз кишечника, токсические кишечные метаболиты.

Е.М. Lipnitskiy, A.E. Kotovsky, A.V. Chao,
A.N. Lotov, S.A. Bekbauov**OPTIMIZATION OF COMPLEX TREATMENT OF HEPATIC INSUFFICIENCY IN MECHANICAL JAUNDICE***First Moscow state medical university;**First aid scientific research institute**after N.V. Sklifosovsky, Moscow***Summary**

In this paper, the authors analyze pathogenesis of obstructive jaundice. They confirm that this disease makes not only marked changes at the hepatic level (cholestasis, cholechemia, cholangitis, hepatic encephalopathy), but also affects gastrointestinal tract. Toxic intestinal metabolites, due to dysbiosis cause bacterial translocation and endotoxemia, thus complicating it by liver failure. Using the study of literature and their own data, the authors offer a radically new treatment regimen for patients with obstructive jaundice, consisting of simultaneous correction of both parts of hepatointestinal circuit resulting in improved treatment outcomes.

Key words: hepatic failure, jaundice, intestinal dysbiosis, intestinal toxic metabolites.

Несмотря на постоянное совершенствование способов борьбы с механической желтухой, летальность, обусловленная печеночной недостаточностью вследствие тяжелых необратимых нарушений функций гепатоцитов, остается высокой и составляет среди больных неопухолевой желтухой 5,6-6,3% и опухолевой желтухой — 30,3-35,1% [1-4, 7-12].

Срыв адаптационных механизмов с углублением дистрофических изменений в гепатоцитах и развитием очаговых некрозов печени [5, 9, 12, 13] обуславливает необходимость проведения дозированной декомпрессии желчных путей от 1-2 до 4-6 нед. после нормализации уровня билирубина [14, 15] с осуществлением инфузионной, дезинтоксикационной и гепатотропной терапии [1-4, 12, 13]. Однако у больных с внутриклеточным и внутридольковым холестазом результаты всех видов дренирования остаются неудовлетворительными с летальностью до 50-75%.

Многими авторами [4, 9, 14, 15] отмечено, что на функциональную активность гепатоцитов так же оказывают влияние микробные метаболиты и эндотоксины, которые активизируются при нарушении энтерогепатической циркуляции и глубоких дисбиотических изменениях тонкого и толстого кишечника. Нарушение микробиоценоза кишечной микрофлоры обуславливает тяжесть клинических проявлений печеночной недостаточности и развивается у большинства больных с заболеваниями гепатобилиопанкреатодуоденальной зоны [3, 7, 11, 13]. В доступной литературе мы не встретили данных о частоте встречаемости и степени выраженности дисбиоза кишечника при механической желтухе.

Целью данной работы была разработка новых способов лечения больных с механической желтухой, осложненной печеночной недостаточностью, путем коррекции дисбиоза кишечника.

Материалы и методы

У 66 больных с механической желтухой, из которых у 41 больного она была обусловлена раком гепатопанкреатобилиарной области и 25 больных доброкачественными причинами с уровнем билирубинемии $183 \pm 7,0$ мкмоль/л, изучено содержание токсических кишечных метаболитов (ТКМ) сыворотки крови методами газовой хроматографии и масс-спектрометрии.

Исследования проводили на хромато-масс-спектрометрической системе «Agilent» с масс-селективным детектором MSD-5973 на базе клиничко-биохимической лаборатории КДО ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздравсоцразвития РФ. Показатели нормы определены у 20 здоровых лиц.

У всех обследованных больных содержание ТКМ сыворотки крови как до, так и после декомпрессии желчных ходов оказалось достоверно выше нормы ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Таблица 3

Показатели ТКМ до и после декомпрессии желчных протоков

ТКМ сыворотки крови	Значения показателей		
	до декомпрессии (ммоль/л)	после декомпрессии (ммоль/л)	норма (n=20)
Уксусная кислота	0,24±0,03*	0,29±0,04*	0,06±0,003
Пропионовая кислота	0,38±0,05*	0,64±0,07*	0,08±0,004
Масляная кислота	0,77±0,08*	1,04±0,11*	0,10±0,005
Изовалериановая кислота	0,58±0,06*	0,69±0,07*	0,09±0,006
Валериановая кислота	0,26±0,03*	0,49±0,05*	0,04±0,003
Изокапроновая кислота	0,58±0,06*	0,67±0,07*	0,12±0,006
Капроновая кислота	0,31±0,04*	0,38±0,05*	0,07±0,003
Фенолы	0,36±0,04*	0,59±0,06*	0,13±0,007
Крезолы	0,42±0,05*	0,67±0,07*	0,15±0,008
Фенилкарбоновые кислоты	0,79±0,08*	1,13±0,12*	0,32±0,04
Оксифенилкарбоновые кислоты	0,46±0,05*	0,77±0,08*	0,26±0,03
Ди- и полиамины	0,54±0,06*	0,78±0,09*	0,21±0,03
Ароматические амины	0,66±0,07*	0,83±0,09*	0,24±0,04
Изожирные кислоты	1,25±0,16	1,31±0,18	1,01±0,13
К - показатель анаэробного и аэробного соотношения	82,6±7,3	83,1±7,9	69,3±7,2

Примечание. * — статистическое значимое различие с нормальными показателями (p<0,05).

Показатели ТКМ у больных 3 группы

ТКМ сыворотки крови	Значения показателей		
	до лечения (ммоль/л)	после лечения (ммоль/л)	норма (n=20)
Уксусная кислота	0,23±0,03	0,11±0,02	0,06±0,003
Пропионовая кислота	0,36±0,04	0,23±0,03	0,08±0,004
Масляная кислота	0,52±0,06	0,32±0,04*	0,10±0,005
Изовалериановая кислота	0,28±0,03	0,19±0,02*	0,09±0,006
Валериановая кислота	0,23±0,03	0,16±0,02*	0,04±0,003
Изокапроновая кислота	0,56±0,06	0,33±0,04*	0,12±0,006
Капроновая кислота	0,30±0,04	0,22±0,03	0,07±0,003
Фенолы	0,42±0,05	0,29±0,03	0,13±0,007
Крезолы	0,48±0,05	0,28±0,03*	0,15±0,008
Фенилкарбоновые кислоты	0,81±0,09	0,61±0,07	0,32±0,04
Оксифенилкарбоновые кислоты	0,51±0,06	0,22±0,03	0,26±0,03
Ди- и полиамины	0,61±0,07	0,39±0,04	0,21±0,03
Ароматические амины	0,77±0,08	0,51±0,06	0,24±0,04
Изожирные кислоты	1,17±0,12	1,05±0,08	1,01±0,13
К - показатель анаэробного и аэробного соотношения	78,6±8,1	76,9±7,9	69,3±7,2

Примечание. * — статистически значимые различия с показателями 1 группы.

нической желтухой. В связи с этим нами была выполнена малоинвазивная декомпрессия желчных протоков с коррекцией дисбиоза кишечника кишечным антибиотиком рифаксимом и пребиотиком лактулозой.

Все больные были разделены на три группы: 1 группа (контрольная) — 26 пациентов, которым была произведена только декомпрессия желчных протоков; 2 группа — 21 пациент, которые после декомпрессии желчных протоков принимали рифаксимин по 200 мг 2 раза в сут в течение 7 дн.; 3 группа — 19 пациентов, которые после декомпрессии желчных протоков принимали лактулозу по 15 мл в течение 7 дн.

У всех больных изучены показатели ТКМ сразу после декомпрессии желчных протоков и через 7 дн. после приема препаратов.

Результаты и обсуждение

Через 7 дн. после декомпрессии во 2 группе больных в сыворотке крови отмечено достоверное (p<0,05) снижение содержания пропионовой, изовалериановой, валериановой, изокапроновой и оксифенилкарбоновой кислот (табл. 2).

В 3 группе больных в сыворотке крови отмечено достоверное снижение уровня масляной, изокапроновой, валериановой и изовалериановой кислот, крезол в сравнении с показателями больных 1 группы (табл. 3).

Результаты определения ТКМ показывают, что после декомпрессии желчных протоков сохраняются явления печеночной недостаточности и дисбиоза кишечника. Результаты коррекции дисбиоза кишечника рифаксимом и лактулозой свидетельствуют об улучшении функции печени и уменьшении степени ее недостаточности.

Таким образом, у больных с печеночной недостаточностью при механической желтухе необходимо одновременное осуществление декомпрессии желчных протоков

Показатели ТКМ у больных 2 группы

ТКМ сыворотки крови	Значения показателей		
	до лечения (ммоль/л)	после лечения (ммоль/л)	норма (n=20)
Уксусная кислота	0,21±0,03	0,15±0,02	0,06±0,003
Пропионовая кислота	0,21±0,03	0,14±0,02*	0,08±0,004
Масляная кислота	0,66±0,07	0,41±0,05	0,10±0,005
Изовалериановая кислота	0,34±0,04	0,14±0,02*	0,09±0,006
Валериановая кислота	0,13±0,02	0,03±0,002*	0,04±0,003
Изокапроновая кислота	0,19±0,02	0,09±0,004*	0,12±0,006
Капроновая кислота	0,33±0,04	0,26±0,03	0,07±0,003
Фенолы	0,48±0,05	0,33±0,04	0,13±0,007
Крезолы	0,51±0,06	0,36±0,04	0,15±0,008
Фенилкарбоновые кислоты	0,88±0,09	0,66±0,07	0,32±0,04
Оксифенилкарбоновые кислоты	0,34±0,04	0,18±0,02*	0,26±0,03
Ди- и полиамины	0,64±0,07	0,42±0,05	0,21±0,03
Ароматические амины	0,73±0,08	0,59±0,06	0,24±0,04
Изожирные кислоты	1,19±0,13	1,02±0,09	1,01±0,13
К - показатель анаэробного и аэробного соотношения	79,6±8,1	78,8±8,5	69,3±7,2

Примечание. * — статистическое значимое различие с показателями 1 группы (p<0,05).

Полученные данные свидетельствуют о выраженной печеночной недостаточности и достоверных (p<0,05) изменениях микробиоценоза кишечника у больных с меха-

и коррекция дисбиоза кишечника, что создает более благоприятные условия для осуществления последующих радикальных хирургических вмешательств.

Л и т е р а т у р а

1. Гальперин Э.И., Семедяева М.И., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени. - М.: Медицина, 1978. - 38 с.
2. Гальперин Э.И., Волкова Н.В. Заболевания желчных путей после холецистэктомии. - М.: Медицина, 1988. - 172 с.
3. Савельев В. С., Прокубовский В. И., Филимонов М. И. и др. Чрескожное чреспеченочное дренирование желчных путей при механической желтухе // Хирургия. - 1988. - №1. - С. 3-7.
4. Данилов М. В., Глабай В.П., Кустов А.Е. и др. Хирургическое лечение больных механической желтухой опухолевой этиологии // Анналы хир. гепатологии. - 1997. - Т. 2. - С. 110-116.
5. Ившин В. Г., Якунин А. Ю., Макаров Ю. И. Чрескожные чреспеченочные диагностические и лечебные вмешательства у больных с механической желтухой // Анналы хир. гепатологии. - 1996. - Т. 1. - С. 121-131.
6. Борисов А.Е., Борисова Н.А., Верховский В.С. Эндобилиарные вмешательства в лечении механической желтухи. - СПб.: Эскулап, 1997. - 152 с.
7. Шабунин А.В., Тарабрин В.И., Малышев И.Ю. Декомпрессия желчевыводящих путей и иммунокоррекция при хирургическом лечении механической желтухи неопухолевого генеза // Хирургия. - 1998. - №11. - С. 49-51.
8. Агаев Б.А., Гадиев С.И., Мусаев Б.А. Чрескожная чреспеченочная холангиостомия при злокачественных опухолях проксимальных отделов внепеченочных желчных протоков // Клин. хирургия. - 1989. - №5. - С. 40-45.
9. Cotton P.B. Endoscopic management of biliary strictures // Annu gastrointes. endoscopy. - 1993. - P. 6; 17-20.
10. Watanapa P., Williamson R.S. Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades Brit // J. Surg. - 1992. - Vol. 79. - P. 8-20.

11. Zissin R., Novis B. Case report: broken intracholedochal stent // Clin. Radiol. - 1992. - Vol. 45, №1. - P. 46-47.

12. Чжао А.В., Вишневский В.А. Современные принципы лечения больных с механической желтухой // Рос. гастроэнтерол. журнал. - 1997. - №3. - С. 23-30.

13. Шаповальянц С.Г., Цкаев А.Ю., Грушко Г.В. Выбор метода декомпрессии желчных путей при механической желтухе // Анналы хир. гепатологии. - 1997. - Т. 2. - С. 117-122.

14. Котовский А.Е., Уржумцева Г.А., Глебов К.Г. и др. Диагностические и лечебные эндоскопические вмешательства при парапапиллярном дивертикуле 12-перстной кишки // Анналы хир. гепатологии. - 2008. - Т. 14, №1.

15. Балалыкин А.С. ЭРХПГ, ЭПТ и чреспапиллярные операции - успехи и проблемы: сб. тез. III Моск. междунар. конгр. по эндоскопической хирургии. - М., 1999. - С. 22-23.

Координаты для связи с авторами: *Липницкий Евгений Михайлович* — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургии медико-профилактического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова; *Котовский Андрей Евгеньевич* — доктор мед. наук, профессор курса хирургической гепатологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова; *Чжао Алексей Владимирович* — доктор мед. наук, профессор, зав. отделением хирургии печени, желчных протоков, поджелудочной железы и трансплантаций печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; *Лотов Алексей Николаевич* — доктор мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник отделения хирургии печени, желчных протоков, поджелудочной железы и трансплантаций печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; *Бекбауов Саттар Аюесбекулы* — докторант кафедры хирургии медико-профилактического факультета и курса хирургической гепатологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: sakabe@mail.ru, тел.: 8-925-059-19-95.

