

ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ ПОСТДЕКОМПРЕССИОННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

М.М. Магомедов, М.А. Хамидов, Х.М. Магомедов, К.И. Гаджиев

Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала

Резюме. Механическая желтуха является достаточно сложной патологией, которая существенно усложняет проведение хирургических вмешательств и сопровождается рядом негативных последствий. В связи с опасностью механической желтухи весьма важно своевременно выявить степень тяжести данного состояния и предпринять соответствующие меры лечения пациента. На сегодняшний день активно разрабатываются способы прогнозирования риска послеоперационных осложнений при механической желтухе, а также разрабатываются методы лечения этой патологии. В данном исследовании изучались биохимические показатели функционального состояния печени собак с моделированной механической желтухой при разных схемах лечения. Было сформировано три экспериментальных группы. Собаки контрольной группы не получали лечения. У собак второй группы проводилась декомпрессия желчных путей без контроля темпа оттока желчи. У животных третьей группы осуществлялась декомпрессия желчных путей и контролировался темп оттока желчи. В качестве терапии собаки данной экспериментальной группы получали цитофлавин (0,28 мл/кг массы тела) и сулодексид (1 мл/кг массы тела) в условиях умеренной гипотермии. У всех животных была произведена лапаротомия с пункцией желчного пузыря и последующее введение катетера через пузырный проток в холедох. Кровь из воротной вены и лимфа из грудного лимфатического протока были взяты для анализа следующих биохимических показателей: прямого билирубина, С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы и глюкозы. Концентрация перечисленных показателей функционального состояния печени оценивалась в разные сроки после моделирования механической желтухи. Результаты исследования показали, что у собак всех групп через сутки после моделирования механической желтухи биохимические показатели существенно возрастают как в крови воротной вены, так и в лимфе грудного лимфатического протока, что связано с нарушением функционального состояния печени. У животных, у которых не контролировался темп оттока желчи, биохимические показатели сохранялись на высоком уровне, что отражало развитие печеночной недостаточности и реперфузионного синдрома. После введения цитофлавина и сулодексида при умеренной гипотермии собаки демонстрировали снижение концентрации биохимических показателей до контрольного уровня, что характеризует нормализацию функционального состояния печени. В целом, предложенная схема лечения показала высокую эффективность и может применяться для коррекции постдекомпрессионной дисфункции печени у собак с механической желтухой. Результаты исследования представляют ценность для разработки методов лечения пациентов с механической желтухой и предупреждения развития послеоперационных осложнений. Данная статья может быть информативна для специалистов в области хирургии и анестезиологии, которые занимаются вопросами коррекции послеоперационных осложнений у пациентов с механической желтухой.

Ключевые слова: механическая желтуха, воротная вена, грудной лимфатический проток, гипотермия, цитофлавин, сулодексид.

Для цитирования: Магомедов М.М., Хамидов М.А., Магомедов Х.М., Гаджиев К.И. Профилактика и коррекция постдекомпрессионной дисфункции печени при механической желтухе у экспериментальных животных. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2021;4(52):45-58. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.MORPH.2>



PREVENTION AND CORRECTION OF POST-DECOMPRESSION LIVER DYSFUNCTION IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE IN EXPERIMENTAL ANIMALS

M.M. Magomedov, M.A. Khamidov, H.M. Magomedov, K.I. Hajiyev

Dagestan State Medical University, Makhachkala

Abstract. Obstructive jaundice is a complex pathology that significantly complicates surgical interventions and is accompanied by a number of negative consequences. In connection with the danger of obstructive jaundice, it is very important to timely identify the severity of this condition and take appropriate measures to treat the patient. To date, methods for predicting the risk of postoperative complications in obstructive jaundice are being actively developed, and methods for treating this pathology are being developed. In this study, we studied the biochemical parameters of the functional state of the liver of dogs with simulated obstructive jaundice with different treatment regimens. 3 experimental groups were formed. Control dogs received no treatment. The dogs of the second group underwent decompression of the biliary tract without control of the rate of bile outflow. In animals of the third group, decompression of the biliary tract was carried out and the rate of bile outflow was controlled. As therapy, dogs of this experimental group received Cytoflavin (0.28 ml / kg body weight) and sulodexide (1 ml / kg body weight) under conditions of moderate hypothermia. All animals underwent laparotomy with puncture of the gallbladder and subsequent introduction of a catheter through the cystic duct into the common bile duct. Blood from the portal vein and lymph from the main lymphatic were taken for the analysis of the following biochemical parameters: direct bilirubin, C-reactive protein, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transferase and glucose. The concentration of the listed indicators of the functional state of the liver was assessed at different times after the simulation of obstructive jaundice. The results of the study showed that in dogs of all groups, one day after modeling obstructive jaundice, biochemical parameters significantly increase both in the blood of the portal vein and in the lymph of the thoracic lymphatic duct, which is associated with a violation of the functional state of the liver. In animals in which the rate of bile outflow was not controlled, biochemical parameters remained at a high level, which reflected the development of liver failure and reperfusion syndrome. After administration of cytoflavin and sulodexide in moderate hypothermia, dogs showed a decrease in the concentration of biochemical parameters to the control level, which characterizes the normalization of the functional state of the liver. In general, the proposed treatment regimen has shown high efficiency and can be used to correct post-decompression liver dysfunction in dogs with obstructive jaundice. The results of the study are valuable for the development of methods for treating patients with obstructive jaundice and preventing the development of postoperative complications. This article can be informative for specialists in the field of surgery and anesthesiology who are involved in the correction of postoperative complications in patients with obstructive jaundice.

Key words: obstructive jaundice, portal vein, thoracic lymphatic duct, hypothermia, cytoflavin, sulodexide.

Cite as: Magomedov M.M., Khamidov M.A., Magomedov H.M., Hajiyev K.I. Prevention and correction of post-decompression liver dysfunction in obstructive jaundice in experimental animals. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health*. 2021;4(52):45-58. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.MORPH.2>

Введение

Механическая, или обтурационная желтуха является одним из наиболее сложных типов желтухи. Причины механической желтухи (МЖ) разнообразны, но чаще всего развитие данной патологии связано с холедохолитиазом (наличием камней в желчных протоках), доброкачественными стриктурами желчевыводящих путей и злокачественными опухолями поджелудочной железы. У

пациентов с МЖ как опухолевого, так и неопухолевого генеза часто имеют место послеоперационные осложнения и высокая летальность [6]. Подобные последствия возникают из-за высокой концентрации билирубина, желчных кислот в крови, низкого нутритивного статуса, а также системной и/или портальной эндотоксемии, что приводит к развитию почечной и полиорганной недостаточности [34].

Среди факторов, усложняющих выбор методов хирургического лечения пациентов с МЖ и причин неудовлетворительных результатов, а также высокой частоты послеоперационных осложнений ведущее место занимают постдекомпрессионные дисфункции печени разной степени декомпенсации. Данные патологии отображают морфофункциональные изменения в печени, возникающие в результате билиарной декомпрессии [3, 5, 30].

При билиарной декомпрессии имеет место механическое сдавливание междольковых артерий, вен и лимфатических сосудов расширенными желчными протоками и окклюзия русла капилляров [2, 18]. При полной обтурации билиарного дерева происходит расширение всей системы желчевыводящих протоков, образование тромбов, набухание выстилки синусоидов, пролиферация эпителия ворсинок желчных протоков, что приводит к развитию оксидативного стресса и деструкции эндотелия сосудов с последующим развитием ишемии – реперфузионного синдрома [4, 21, 37, 38]. А реперфузионный синдром, в свою очередь, выступает фактором развития печеночной недостаточности после восстановления проходимости желчных протоков [7, 26].

МЖ представляет собой серьезную проблему в современной анестезиологии и хирургии. Однако соответствующая предоперационная оценка и оптимизация могут в значительной мере способствовать благоприятному исходу для пациентов с данной патологией. На сегодняшний день нет единой классификации МЖ, которая бы позволила определить степень тяжести и выбрать метод лечения данной патологии. В качестве прогностического признака развития осложнений при МЖ в первую очередь принято учитывать концентрацию билирубина [14]. Несмотря на то, что билирубин является важным маркером патологий печени, только этого показателя недостаточно для оценки осложнений, которые

возникают вследствие нарушения прохождения желчи [19].

Одним из удобных подходов для оценки результатов хирургических вмешательств у пациентов с МЖ является шкала Э.И. Гальперина, в основе которой лежат биохимические показатели: общий билирубин и общий белок. При определенных значениях данных показателей у больных с МЖ увеличивалась частота послеоперационных осложнений. Так, была предложена трехбалльная шкала оценки уровня данных показателей (табл. 1). Также данная шкала учитывает осложнения МЖ, которые усиливают тяжесть данной патологии: холангит, почечную и печеночную недостаточность, энцефалопатию, желудочно-кишечное кровотечение, сепсис. Перечисленные осложнения МЖ следует оценивать по сравнению с концентрацией билирубина с коэффициентом 2, то есть наличие двух и более осложнений удваивает или пропорционально увеличивает количество баллов. После подсчета баллов формируются классы тяжести МЖ: класс А – легкая степень (менее 5 баллов), класс В – средняя степень (6–15 баллов), класс С – тяжелая степень (более 16 баллов) [1].

До начала операции необходимо полностью оценить и устранить последствия, вызванные МЖ, включая коагулопатию, почечную дисфункцию, сердечно-сосудистые патологии и другие нежелательные явления. От оценки риска развития осложнений на фоне МЖ зависит выбор дозы анестезиологических препаратов для конкретного пациента. Также следует соблюдать рекомендации по периоперационному ведению пациентов с МЖ, включая предоперационный дренаж желчевыводящих путей, дезинфекцию, нутритивную поддержку, обратную коагуляцию, оценку сердечно-сосудистой системы, периоперационную инфузионную терапию и оптимизацию гемодинамики [35].

Таблица 1. Оценка тяжести послеоперационных осложнений у пациентов с механической желтухой [1]
Table 1. Assessment of the severity of postoperative complications in patients with obstructive jaundice [1]

Количество баллов	Концентрация общего билирубина	Концентрация общего белка
1	< 60 мкмоль/л	≥ 65 г/л
2	60–200 мкмоль/л	64–55 г/л
3	≥ 200 мкмоль/л	< 55 г/л

Итак, при механической желтухе оперативное лечение сопровождается значительными рисками осложнений и высокой смертностью. В частности, в результате декомпрессии желчных путей может возникнуть реперфузия паренхимы печени, что отображается на морфофункциональном состоянии органа. В связи с актуальностью проблемы возникновения послеоперационных осложнений при механической желтухе и необходимости своевременного предупреждения негативных последствий целью данного исследования была оценка изменений биохимических показателей у животных после введения лекарственных препаратов для профилактики данного состояния. В соответствии с целью данного исследования были поставлены следующие задачи:

1. Изучить концентрацию прямого билирубина в крови воротной вены и лимфе грудного лимфатического протока у собак с моделированной механической желтухой после декомпрессии желчных протоков без контроля темпа оттока желчи, а также с контролем темпа оттока желчи посредством введения цитофлавина и сулодексида в условиях умеренной гипотермии.

2. Исследовать концентрацию аланинаминотрансферазы в крови воротной вены печени и лимфе грудного лимфатического протока у собак с механической желтухой вследствие декомпрессии желчных протоков без контроля темпа оттока желчи, а также с контролем темпа оттока желчи при введении цитофлавина и сулодексида в условиях гипотермии.

3. Оценить концентрацию гамма-глутамилтрансферазы в крови воротной вены и лимфе грудного лимфатического протока у собак с моделированной механи-

ческой желтухой вследствие декомпрессии желчных протоков без контроля темпа оттока желчи, а также с контролем темпа оттока желчи при помощи цитофлавина и сулодексида, а также умеренной гипотермии.

4. Охарактеризовать концентрацию С-реактивного белка в крови воротной вены и лимфе грудного лимфатического протока у собак с моделированной механической желтухой после декомпрессии желчных протоков без контроля темпа оттока желчи, а также с контролем темпа оттока желчи при лечении цитофлавином и сулодексидом на фоне умеренной гипотермии.

5. Измерить концентрацию глюкозы в крови воротной вены печени и лимфе грудного лимфатического протока у собак с механической желтухой вследствие декомпрессии желчных протоков без контроля темпа оттока желчи, а также с контролем темпа оттока желчи за счет введения цитофлавина и сулодексида при умеренной гипотермии.

Материалы и методы

Данное исследование было проведено на 16 беспородных собаках с массой тела 10–14 кг. В качестве премедикации за 15–20 минут до проведения операции все животные получали подкожно атропина сульфат в дозе 0,02 мг/кг массы тела и внутривенно димедрол в дозе 0,05 мг/кг массы тела. Атропин применяется для уменьшения тонуса блуждающего нерва, устранения брадикардии, а также снижения секреции слюнных желез и желез дыхательных путей [23]. Димедрол, в свою очередь, оказывает седативный и снотворный эффекты [16]. Общую анестезию производили при помощи внутривенного введения тиопентала натрия в дозе 3 мг/кг массы те-

ла. Данный анестетик широко используется при проведении операций, в том числе на собаках [31]. Все манипуляции с животными в данном исследовании проводились согласно правилам, установленным Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (принята 18.03.1986 и подтверждена 15.06.2006 в Страсбурге), которые используются для экспериментальных и других научных целей [25].

Все собаки были разделены на три группы. Контрольная группа (3 собаки) состояла из животных с моделированной механической желтухой, которые не получали лечения. Во вторую группу (6 собак) входили животные с механической желтухой, которая развилась после декомпрессии желчных путей. У собак данной группы не контролировался темп оттока желчи, животных лечили по стандартной схеме. Третью группу (7 собак) составили животные с моделированной механической желтухой после декомпрессии желчных путей, которым с целью контроля оттока желчи ежедневно в течение 5–6 суток вводили в воротную вену печени цитофлавин в дозе 0,28 мл/кг массы тела и сулодексид в дозе 1 мл/кг массы тела при гипотермии (табл. 2). Цитофлавин и сулодексид обладают рядом терапевтических эффектов, в том числе гепатопротекторным действием [13, 33].

Всем животным была произведена лапаротомия с пункцией желчного пузыря, после чего через пузырный проток в холедох был установлен катетер по Робсону –

Вишневному [12] с раздувной манжетой. Воздуховод для надувания последней расположили внутри основного катетера на 2–2,5 см выше пузырного протока и зафиксировали на стенке манжеты. Через канал воздуховода при помощи шприца ввели заранее определенный объем воздуха, что позволило достичь герметичной изоляции холедоха. После этого дренаж прикрыли на 5–7 суток. В конце операции проводили дренирование грудного лимфатического протока (ГЛП) при помощи катетера диаметра 0,3 мм для получения лимфы из грудного лимфатического протока и установили катетер на воротную вену для забора крови по ходу исследования. Кровь и лимфу у животных забирали до момента введения цитофлавина и сулодексида. После моделирования механической желтухи исследовали биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени, в крови воротной вены и лимфе ГЛП. На втором этапе исследований с целью защиты печени животным 3-й группы через 5 минут после открытия дренажа для оттока желчи вводили цитофлавин и сулодексид в воротную вену на фоне гипотермии. Через катетер вводили в холедох 15 мл 0,06 % раствора гипохлорита натрия при температуре 28–29 °С в течении 20–25 минут. Гипохлорит натрия в хирургической практике используется для промывания [15], а в данном исследовании этот раствор использовался для создания условий гипотермии.

Таблица 2. Характеристика экспериментальных групп животных

Table 2. Characteristics of experimental groups of animals

Группа	Количество животных	Характеристика группы
1. Контроль	3	Собаки с механической желтухой. Без лечения
2. Без контроля темпа оттока желчи	6	Собаки с механической желтухой после декомпрессии желчных протоков без контроля темпа оттока желчи. Стандартная схема лечения
3. С контролем темпа оттока желчи	7	Собаки с механической желтухой после декомпрессии желчных протоков с контролем темпа оттока желчи. Лечение посредством введения цитофлавина (0,28 мл/кг массы тела) и сулодексида (1 мл/кг массы тела) при умеренной гипотермии

После центрифугирования крови из воротной вены и лимфы ГЛП с помощью стандартного набора реагентов на автоматическом биохимическом анализаторе модели BS – 200 E (Mindray, Китай) определяли концентрацию прямого билирубина, С-реактивного белка (СРБ), а также активность ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Перечисленные показатели служат для оценки функционального состояния печени [36]. АЛТ синтезируется клетками печени и принимает участие в трансформации аланина. Данный фермент широко применяется в качестве маркера повреждения печени. ГГТ принимает участие в обмене аминокислот и медиаторов воспаления. Этот показатель информативен при оценке функционального состояния печени и желчевыводящих путей [22]. Билирубин является желчным пигментом, который образуется вследствие распада гемоглобина. При повышенных концентрациях билирубина возникает желтуха. Данный показатель применяется для оценки функционального состояния ферментной системы печени [14]. СРБ синтезируется в печени и является маркером острой фазы воспалительного процесса, поэтому данный показатель информативен при оценке функционального состояния печени [20]. Поскольку одной из функций печени является депонирование гликогена и участие в глюконеогенезе, также осуществлялось измерение концентрации глюкозы [32].

Полученные результаты исследования были обработаны при помощи методов статистического анализа. Данные в выборках оценивались на нормальность распределения по методу Шапиро – Уилкса. В случае нормального распределения и подтверждения равенства дисперсии определение статистической значимости различий осуществлялось с помощью t-теста Стьюдента. Описательная статистика для учетных признаков представлена в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – ошибка сред-

него арифметического. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [24].

Результаты и обсуждение

У собак изначальная концентрация прямого билирубина в крови воротной вены печени составляла 201 мкмоль/л, а в лимфе грудного лимфатического протока – 280 мкмоль/л. После оттока желчи в результате дренирования у собак возросла концентрация билирубина в крови воротной вены в 32 раза ($p < 0,05$), а в лимфе ГЛП – в 48 раз ($p < 0,05$) при сравнении с контрольными значениями. У животных, у которых контролировался темп оттока желчи, через сутки отмечалось снижение уровня билирубина, однако данный показатель по-прежнему превышал контрольный уровень в 3 раза ($p < 0,05$), а на вторые сутки – в 2 раза ($p < 0,05$). Так, у собак имел место повышенный уровень билирубина, что связано с препятствиями оттока желчи в тонкий кишечник и ее накоплением в желчных протоках, из-за чего в последних повышается давление и увеличивается проницаемость стенок. В результате билирубин попадает обратно в кровоток, что способствует развитию механической желтухи [34].

Через трое суток у собак 2-й группы, у которых не осуществлялся контроль темпа оттока желчи, также имела место повышенная концентрация прямого билирубина, что связано с развитием печеночно-клеточной недостаточности и реперфузионного синдрома. Дозированный отток желчи, а также введение цитофлавина и сулодексида на фоне гипотермии поспособствовали улучшению показателей концентрации прямого билирубина в крови воротной вены на 20 % ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у собак 2-й группы, у которых не контролировался темп оттока желчи.

По истечении трех суток у собак 3-й группы после введения цитофлавина и сулодексида при гипотермии уровень прямого билирубина снизился в воротной вене на 24 % ($p < 0,05$), а в лимфе ГЛП – на 19 %

($p < 0,05$) по сравнению со значениями во 2-й группе животных. У собак 2-й группы, в которой не осуществлялся контроль темпа оттока желчи, динамика изменения уровня прямого билирубина свидетельствовала о наличии печеночно-клеточной недостаточности. На четвертые сутки эксперимента у животных, которые получали цитофлавин и сулодексид на фоне гипотермии, уровень прямого билирубина снижался как в воротной вене, так и в ГЛП, что отображает уменьшение степени выраженности печеночно-клеточной недостаточности и восстановление функциональной активности органа. Таким образом, схема лечения, включающая введение цитофлавина и сулодексида при гипотермии, способствует снижению концентрации прямого билирубина в крови воротной вены и лимфе ГЛП, что свидетельствует о нормализации функционального состояния печени у собак с моделированной механической желтухой.

Были получены следующие данные относительно концентрации С-реактивного белка. У животных всех экспериментальных групп через 1–2 суток после моделирования механической желтухи имело место увеличение уровня СРБ в воротной вене на 50 % ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – на 57 % ($p < 0,05$). Через 24 и 48 часов после разблокирования холедоха концентрация СРБ существенно снижалась как в крови, так и в лимфе. При лечении животных цитофлавином и сулодексидом на фоне гипотермии через 12 часов после разблокирования холедоха имело место некоторое снижение уровня СРБ, однако данный показатель все же был повышен относительно контрольного уровня в воротной вене на 30 % ($p < 0,05$). Итак, у животных с механической желтухой имело место повышение уровня СРБ, что отображает наличие воспалительного процесса в организме [36]. Введение животным цитофлавина и сулодексида при гипотермии способствовало снижению воспалительного процесса через 12 часов.

В другом исследовании отмечается, что СРБ участвует в аномальном формиро-

вании сосудов при заболевании печени, поэтому он также может быть полезным диагностическим маркером заболевания печени. Целью исследования было определение влияния уровней СРБ на ангиогенез на крысиной модели дисфункции печени, вызванной лигированием желчных протоков. Оценивались уровни экспрессии ангиогенных факторов, альбумина и СРБ при помощи ПЦР в реальном времени и вестерн-блоттинга. Для подтверждения действия СРБ на ангиогенез в эндотелиальных клетках пупочной вены человека применялась литохолевая кислота и siRNA-CRP. Диаметр печеночной вены анализировали в тканях печени крыс с помощью окрашивания гематоксилином и эозином. Результаты исследования показали, что диаметр воротной вены печени значительно увеличивался по мере прогрессирования цирроза. Уровни экспрессии ангиогенных факторов были увеличены в цирротической печени. Напротив, уровни экспрессии альбумина и СРБ были значительно ниже в ткани печени, полученной у крыс с лигированием желчных протоков, нежели в нормальной печени. Уровень СРБ коррелировал с экспрессией альбумина в гепатоцитах, обработанных литохолевой кислотой и siRNA-CRP. Было сделано заключение, что СРБ имеет роль в аномальном формировании сосудов при патологиях печени, поэтому данный показатель может быть использован в качестве маркера печеночной дисфункции [20].

Также есть сведения о том, что уровни экспрессии СРБ связаны с такими заболеваниями печени, как гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и фиброз. СРБ также считается прогностическим фактором НАЖБП, поскольку повышение его уровня в сыворотке крови коррелирует с уровнем инсулинорезистентности [10].

При исследовании активности АЛТ были получены следующие результаты. У экспериментальных животных с моделированной МЖ через 12 часов наблюдалось возрастание концентрации АЛТ в крови воротной ве-

ны в 1,8 раз ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – в 2,5 раза; а через 24 часа – в 1,4 раза ($p < 0,05$) и в 1,8 раз ($p < 0,05$) соответственно. Повышение концентрации АЛТ отображает наличие повреждения мембран гепатоцитов, что согласуется с данными другого исследования [22]. Во 2-й группе животных, у которых имел место резкий отток желчи, через трое суток наблюдалось резкое повышение уровня АЛТ в крови воротной вены в 4 раза ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – в 6 раз ($p < 0,05$). Данные результаты характеризуют начало развития реперфузионного синдрома с быстрым оттоком желчи [17]. У собак после введения цитофлавина и сулодексида на фоне гипотермии через трое суток после разблокирования холедоха имело место снижение концентрации АЛТ в воротной вене на 35 % ($p < 0,05$), а в лимфе ГЛП – на 64 % ($p < 0,05$) по сравнению с показателями 2-й группы животных, в которой не контролировался темп оттока желчи. Таким образом, введение цитофлавина и сулодексида при гипотермии способствовало снижению уровня АЛТ как в крови воротной вены, так и в лимфе ГЛП, у собак с механической желтухой, что связано с нормализацией функции клеток печени.

Результаты изучения концентрации ГГТ следующие. Во всех группах собак отмечалось резкое повышение активности данного фермента в течение первых суток эксперимента. По сравнению с контрольным уровнем концентрация ГГТ в воротной вене была выше в 5 раз ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП также в 5 раз ($p < 0,05$). У животных, у которых не контролировался темп оттока желчи, через трое суток после разблокирования холедоха возрастала концентрация ГГТ в воротной вене в 3 раза ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – в 5 раз ($p < 0,05$). А по истечении четырех суток уровень данного фермента в лимфе ГЛП был в 4 раза выше ($p < 0,05$), чем в контроле. Резкое увеличение активности ГГТ через сутки после разблокирования холедоха у животных, у которых не контролировался темп оттока желчи, связано со стремительным вовлече-

нием печени в патологический процесс, а также развитием печеночной недостаточности и эндотоксикоза [8].

У животных, которым вводили цитофлавин и сулодексид на фоне гипотермии, через двое суток после начала лечения имело место некоторое снижение уровня ГГТ по сравнению с таковыми показателями у животных 2-й группы, у которых не осуществлялся контроль темпа оттока желчи. Однако, при сравнении с контролем уровень ГГТ у собак после введения лекарственных препаратов при гипотермии был выше в крови воротной вены на 29 % ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – на 32 % ($p < 0,05$). Активность данного фермента через 48 часов после начала лечения цитофлавином и сулодексидом при гипотермии в воротной вене была ниже в 5 раз ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – в 2,5 раза ($p < 0,05$), нежели у собак 2-й группы (без контроля темпа оттока желчи). На четвертые сутки после разблокирования холедоха у животных данной группы, у которых осуществлялся дозированный отток желчи, активность ГГТ резко снижалась по сравнению со значениями на третьи сутки, однако по-прежнему превышала контрольные значения в воротной вене на 25 % ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – на 29 % ($p < 0,05$).

Таким образом, введение цитофлавина и сулодексида на фоне гипотермии в некоторой мере снизило уровень ГГТ у животных с механической желтухой, что позволяет отметить нормализацию функционального состояния печени в результате применения данной схемы лечения.

Также стоит отметить, что у собак, которым вводили цитофлавин и сулодексид при гипотермии, активность ферментов снижалась плавно, в отличие от животных 2-й группы, в которой не контролировался темп оттока желчи. Пик активности ферментов имел место на первые сутки эксперимента. На основе полученных данных у собак можно констатировать развитие реперфузионного синдрома при быстром оттоке желчи.

Относительно концентрации глюкозы были получены следующие данные. У собак через 12 часов после разблокирования холедоха концентрация глюкозы была повышена. Зато данный показатель существенно снизился по истечении трех суток: в воротной вене имело место снижение на 52 % ($p < 0,05$), а в лимфе ГЛП – на 60 % ($p < 0,05$). Повышение данного показателя обусловлено нарушением углеводного обмена и снижением потребления глюкозы клетками всего организма. Через сутки после начала лечения собак посредством введения цитофлавина и сулодексида на фоне гипотермии уровень глюкозы не отличался от контроля. Однако через 48 часов имело место уменьшение концентрации данного показателя относительно контроля на 35 % ($p < 0,05$) в воротной вене и на 28 % ($p < 0,05$) в лимфе ГЛП. При этом концентрация глюкозы в воротной вене была существенно выше, чем в лимфе ГЛП – на 11 % ($p < 0,05$). В целом, данные изменения в концентрации глюкозы обусловлены нормализацией процессов глюконеогенеза. По истечении 72 часов уровень глюкозы был ниже данного показателя в контрольной группе в воротной вене на 20 % ($p < 0,05$) и лимфе ГЛП на 18 % ($p < 0,05$). Также концентрация глюкозы у собак, которые получали цитофлавин и сулодексид на фоне гипотермии, была ниже, чем у животных 2-й группы, у которых не контролировался темп оттока желчи: в крови воротной вены – на 27 % ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – на 25 % ($p < 0,05$). Итак, введение цитофлавина и сулодексида с проведением гипотермии отобразилось на снижении уровня глюкозы в крови воротной вены и лимфе ГЛП у собак, что свидетельствует о восстановлении функционального состояния печени, в частности, участия органа в процессах глюконеогенеза [28]. При данной схеме лечения эффект проявляется через 48 часов после начала введения препаратов и сохраняется через 72 часа.

В целом, у животных, которым вводили цитофлавин, сулодексид и проводили уме-

ренную гипотермию 0,06 % раствором гипохлорита натрия, наблюдалось снижение активности биохимических показателей в крови воротной вены печени и лимфы ГЛП на 57 % ($p < 0,05$) через двое суток по сравнению с таковыми показателями у собак 2-й группы, у которых не контролировался темп оттока желчи. Однако, при сравнении полученных значений с данными собак контрольной группы биохимические показатели были повышены как в крови воротной вены, так и в лимфе ГЛП. Итак, введение фармпрепаратов на фоне гипотермии способствовало некоторому восстановлению функционального состояния печени.

Каждый из препаратов в предложенной комплексной схеме лечения оказывал свое действие. Так, цитофлавин проявил мембранопротекторное и антиоксидантное действие. Данные эффекты цитофлавина, наряду со снижением повреждения гепатоцитов, были отмечены и в другой работе [5]. Цитофлавин способствовал снижению частоты инфекционных осложнений у пациентов с острой хирургической патологией брюшной полости на 5 %. Кроме того, данный препарат обладает гепатопротекторным действием при ятрогенных заболеваниях печени [33].

Сулодексид оказывал антикоагуляционный эффект, что не противоречит данным другого исследования [29]. Также отмечается, что имеет значение способ введения сулодексида. При пероральном приеме данный препарат проявляет новые биологические свойства, такие как способность регулировать взаимодействие эндотелия с клетками крови. Также сулодексид противодействует воспалительным и пролиферативным изменениям в сосудах, способствует защите и восстановлению поврежденного эндотелия. При этом препарат сохраняет в умеренной степени присущий ему антитромботический и профибринолитический эффекты, которые преобладают после парентерального введения. Клинические доказательства эффективно-

сти сулодексида при пероральном введении были получены при лечении хронических заболеваний вен, инфаркта миокарда; облегчении перемежающейся хромоты у пациентов с заболеванием периферических артерий; снижении протеинурии при диабетической нефропатии [11].

Проведение гипотермии в данном исследовании позволило снизить оксидативный стресс. Отмечается, что легкая или умеренная гипотермия (от 35 °С до 32 °С) полезна для предотвращения повреждения тканей и защиты клеток [9]. В другом исследовании оценивали влияние гипотермической терапии на печень на крысиной модели остановки сердца при асфиксии. Крыс подвергали 5-минутной остановке сердца при асфиксии с последующим восстановлением спонтанного кровообращения. Температуру тела контролировали на уровне 33 °С ± 0,5 °С или 37 °С ± 0,5 °С в течение 4 часов после восстановления спонтанного кровообращения в группе гипотермии и группе нормотермии соответственно. Ткани печени в каждой группе отбирали через 6 часов, 12 часов, 1 день и 2 дня после восстановления спонтанного кровообращения. Для исследования воспаления печени тучные клетки окрашивали толуидиновым синим. Оценивали продукцию супероксид-анион-радикала, а также экспрессию эндогенных антиоксидантов (супероксиддисмутазы 1 – SOD1 и супероксиддисмутазы 2 – SOD2). Результаты исследования показали, что в печени крыс группы нормотермии с остановкой сердца при асфиксии было значительно больше тучных клеток, чем в группе гипотермии. Постепенное увеличение продукции супероксидных анион-радикалов было обнаружено в группе нормотермии, но их продукция была значительно подавлена в группе гипотермии по сравнению с группой нормотермии. Уровни SOD1 и SOD2 были выше в группе гипотермии, чем в группе нормотермии. В целом, экспериментальное гипотермическое лечение после остановки сердца при асфиксии значительно снижало воспаление и про-

дукцию супероксидных анион-радикалов в печени крыс, указывая на то, что это лечение усиливало или поддерживало экспрессию антиоксидантов. Полученные результаты показывают, что гипотермическая терапия способна уменьшить воспаление, опосредованное тучными клетками, за счет регуляции окислительного стресса и экспрессии антиоксидантов в печени [27].

Таким образом, предложенная схема коррекции постдекомпрессионных дисфункций печени у собак с механической желтухой показала высокую эффективность. Введение цитофлавина в дозе 0,28 мл/кг массы тела и сулодексида в дозе 1 мл/кг массы тела в условиях умеренной гипотермии способствовало нормализации печеночной функции у животных после моделирования механической желтухи, что отобразилось в снижении концентрации следующих биохимических показателей: прямого билирубина, С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы и глюкозы.

Выводы

При исследовании биохимических показателей в сыворотке крови воротной вены печени и лимфы грудного лимфатического протока, характеризующих функциональное состояние печени, у собак с механической желтухой при лечении цитофлавином и сулодексидом на фоне умеренной гипотермии были получены следующие результаты.

Показано, что у собак всех экспериментальных групп после моделирования механической желтухи имеет место высокий уровень прямого билирубина. У животных, у которых не контролировался темп оттока желчи, сохранялся высокий уровень билирубина, и на третьи сутки возникла печеночно-клеточная недостаточность и реперфузионный синдром. Собаки, которым вводили цитофлавин и сулодексид на фоне гипотермии, продемонстрировали снижение концентрации билирубина на четвертые сутки, что связано с корректирующим эф-

фектом данных фармацевтических препаратов на печеночно-клеточную недостаточность и восстановлением функционального состояния печени.

Установлено, что у животных с механической желтухой на 1–2 сутки после моделирования данной патологии происходит повышение концентрации СРБ как в крови воротной вены, так и в лимфе ГЛП. У собак после разблокирования холедоха через 24 и 48 часов уровень СРБ снижается. При введении цитофлавина и сулодексида в условиях гипотермии у собак через 12 часов после разблокирования холедоха отмечается снижение уровня СРБ, что связано с уменьшением воспалительной реакции в организме.

При исследовании динамики активности АЛТ были получены следующие результаты. У собак с моделированной МЖ через 12 и 24 часа отмечается повышение уровня АЛТ в крови воротной вены и лимфе ГЛП, что связано с повреждением мембраны гепатоцитов. Животные, у которых не контролировался темп оттока желчи, через трое суток после моделирования МЖ показали увеличение концентрации АЛТ, что отображает развитие реперфузионного синдрома при быстром оттоке желчи. После введения цитофлавина и сулодексида при гипотермии по истечении трех суток у собак наблюдался спад уровня АЛТ, что характеризует нормализацию гепатоцитарной функции.

Было показано, что у собак имеет место 5-кратное повышение концентрации ГГТ как в крови воротной вены, так и в лимфе ГЛП через сутки после моделирования МЖ. Резкое повышение концентрации данного фермента связано с быстрым вовлечением печени в патологический процесс, а также развитием печеночной недостаточности и эндотоксикоза. У животных, у которых не контролировался темп оттока желчи, по истечении трех и четырех суток после разблокирования холедоха имело место увеличение уровня ГГТ. После введения цитофлавина и сулодексида в усло-

виях гипотермии у собак через двое и четверо суток отмечалось постепенное снижение уровня ГГТ в крови воротной вены и лимфе ГЛП, однако данные показатели не достигли контрольного уровня. Полученные результаты демонстрируют способность используемых фармацевтических препаратов к коррекции патологических состояний печени при данной схеме лечения.

В результате изучения показателей углеводного обмена у собак с моделированной МЖ через 12 часов после разблокирования холедоха было отмечено повышение уровня глюкозы, что характеризует нарушение обмена углеводов и снижение уровня потребления глюкозы клетками организма. Через трое суток у собак, у которых не контролировался темп оттока желчи, данный показатель снизился как в крови воротной вены, так и в лимфе ГЛП. А у животных, которые получали цитофлавин и сулодексид при гипотермии, через сутки концентрация глюкозы сохранялась на контрольном уровне, а через двое суток снизилась до показателя, ниже контрольного. Данные результаты свидетельствуют о восстановлении функции печени, в частности, нормализации процессов глюконеогенеза.

В целом, после моделирования механической желтухи у собак в течение трех суток проявлялись признаки печеночной недостаточности, что подтверждалось изменением биохимических показателей в крови воротной вены печени и лимфе грудного лимфатического протока. Ранее повышение концентрации АЛТ и ГГТ, а также изменение уровня прямого билирубина и СРБ в большей мере наблюдалось в лимфе, нежели в крови животных с механической желтухой. При декомпрессии желчных путей с дозированным оттоком желчи у животных, которым вводили цитофлавин и сулодексид на фоне умеренной гипотермии, имело место снижение гиперферментемии и стабилизация обменных процессов в печени. Так, введенные фармацевтические препараты оказали антигипоксический, мембраностабилизирующий, антиок-

сидантный и антикоагулянтный эффекты на печень собак с моделированной механической желтухой. Таким образом, исследованная схема лечения оказывает гепатопротекторный эффект и способствует снижению билиарной гипертензии. Для про-

филактики развития нежелательных последствий механической желтухи необходимо обеспечение медленного оттока желчи из холедоха наряду с введением цитофлавина и солудексида на фоне умеренной гипотермии.

Литература/References

- Galperin E.R., Momukova I.R. Classification of the severity of obstructive jaundice. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2014;1:5-9. (In Russ).
- Kulezneva Yu.V., Melekhina O.V., Kurmanseitova L.I. et al. Antegrade biliary excretion: analysis of complications and methods of their prevention. *Annals of Surgical Hepatology*. 2018;23(3):37-46. (In Russ).
- Markevich P.S., Danilenko S.Yu., Yankin A.V. Priority areas of cytoflavin use. *Bulletin of the Buryat State University*. 2010;12:264-267. (In Russ).
- Romashchenko P.N., Maistrenko N.A., Kuznetsov A.I. et al. Obstructive jaundice of tumor genesis: substantiation of the choice of a method for decompression of the bile ducts. *Annals of Surgical Hepatology*. 2020;25(2):124-136. (In Russ).
- Tupikin K.A., Kovalenko Yu.A., Vishnevsky V.A. New possibilities for predicting post-resection hepatic failure. *Annals of Surgical Hepatology*. 2016;21(3):70-74. (In Russ).
- Khoronko Yu.V., Korobka V.L., Groshilin V.S. et al. "Rapid" biliary decompression syndrome in the treatment of obstructive jaundice. *Annals of Surgical Hepatology*. 2019;24(4):123-124. (In Russ).
- Tsyganenko A.Ya., Zhukov V.I., Myasoedov V.V., Zavgorodnyi I.V. *Clinical Biochemistry*. Moscow: Triada-X, 2002. 504 p. (In Russ).
- Aitbayeva A.M., Kashibadze K., Zhakiyev B.S. Differentiated approach to surgical treatment of cholelithiasis complicated by choleducholithiasis and obstructive jaundice. *Journal of Global Pharma Technology*. 2019;11(8):12-19. (In Russ).
- Alva N., Palomeque J., Carbonell T. Oxidative stress and antioxidant activity in hypothermia and rewarming: can RONS modulate the beneficial effects of therapeutic hypothermia? *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013, 957054. <https://doi.org/10.1155/2013/957054>
- Chunming L., Jianhui S., Hongguang Z. et al. The development of a clinical score for the prediction of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease using routine parameters. *Turk. J. Gastroenterol*. 2015;26(5):408-416.
- Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug design, development and therapy*. 2013;8:49-65.
- Constantinescu G., Ilie M., Sandru V. et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the common bile duct presenting as obstructive jaundice: A case report. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2018;53(4):608-611.
- Dobias L., Petrova M., Vojtko R., Ulicna O. Effect of Sulodexide on Vascular Responses and Liver Mitochondrial Function in Diabetic Rats. *Physiological research. Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 2015;64(4):497-505.
- Fargo M.V., Grogan S.P., Saguil A. Evaluation of Jaundice in Adults. *Am. Fam. Physician*. 2017;95(3):164-168.
- Farook S., Shah V., Lenouvel D. et al. Guidelines for management of sodium hypochlorite extrusion injuries. *Br. Dent. J*. 2014;217:679-684.
- Geiger T. L., Howard S.C. Acetaminophen and Diphenhydramine Premedication for Allergic and Febrile Nonhemolytic Transfusion Reactions: Good Prophylaxis or Bad Practice? *Transfusion Medicine Reviews*. 2007;21(1):1-12.
- Hide D., Ortega-Ribera M., Garcia-Pagan JC. et al. Effects of warm ischemia and reperfusion on the liver microcirculatory phenotype of rats: underlying mechanisms and pharmacological therapy. *Sci. Rep*. 2016; 6:22107. <https://doi.org/10.1038/srep22107>
- Hofer S., Brenner T., Bopp C. Cell death biomarkers are early predictors for survival patients with hepatic dysfunction. *Critical Care*. 2009;13(4):173-177.

- 19 Hung O.L., Kwon N.S., Cole A.E. et al. Evaluation of the physician's ability to recognize the presence or absence of anemia, fever, and jaundice. *Acad. Emerg. Med.* 2000;7(2):146-156.
- 20 Jun J. H., Choi J.H., Bae S.H., Oh S.H., Kim G.J. Decreased C-reactive protein induces abnormal vascular structure in a rat model of liver dysfunction induced by bile duct ligation. *Clinical and molecular hepatology.* 2016;22(3):372-381.
- 21 Luo W.-W., Zhou X.-L., Wang Q.-Q. et al. The application of compont gel in chronic obstructive jaundice rats model. *Acta Cirurgica Brasileira.* 2019;34(5):e201900504.
- 22 McGill M.R. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. *EXCLI journal.* 2016;15:817-828.
- 23 McLendon K., Preuss C.V. (2021) Atropine. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470551/>
- 24 Mishra P., Singh U., Pandey C.M., Mishra P., Pandey G. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Ann. Card. Anaesth.* 2019;22(4):407-411.
- 25 Olsson I. A. S., da Silva S.P., Townend D., Sandoe P. Protecting Animals and Enabling Research in the European Union: An Overview of Development and Implementation of Directive 2010/63/EU. *ILAR Journal.* 2016;57(3):347-357.
- 26 Palvidi E.T., Palvidis T.E. Pathophysiological consequences of obstructive management. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International.* 2018;17(1):17-21.
- 27 Park Y., Ahn J.H., Lee T.K. et al. Therapeutic hypothermia reduces inflammation and oxidative stress in the liver after asphyxial cardiac arrest in rats. *Acute and critical care.* 2020;35(4):286-295.
- 28 Petersen M.C., Vatner D.F., Shulman G.I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nature reviews. Endocrinology.* 2017;13(10):572-587.
- 29 Pompilio G., Integlia D., Raffetto J., Palareti G. Comparative Efficacy and Safety of Sulodexide and Other Extended Anticoagulation Treatments for Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: A Bayesian Network Meta-analysis. *TH open: companion journal to thrombosis and haemostasis.* 2020;4(2):80-93.
- 30 Savoliuk S.I. Critical moments of the postoperative period, postdecompression liver dysfunction in surgery for non-tumor obstructive jaundice. *International journal of endocrinology (Ukraine).* 2020;16(1):19-24.
- 31 Shaaban M., Kassem M., Elkammar M., Korittum A. Clinical Evaluation of Intravenous Propofol Alone or in Combination With Diazepam, Ketamine Hcl and Thiopental Sodium to Induce General Anaesthesia in Dogs. *Alexandria Journal of Veterinary Sciences.* 2018;57:106-114.
- 32 Sriussadaporn S., Sriussadaporn S., Pak-Art R. et al. Outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients with obstructive jaundice with and without preoperative biliary drainage: A retrospective observational study. *Asian Biomedicine.* 2019;12(5):237-241.
- 33 Suslina Z.A., Romantsov M.G., Kovalenko A.L. et al. Therapeutic efficiency of cytoflavine solution for infusion in emergency conditions. *Clinical Medicine.* 2010;88(4):61-67.
- 34 Vagholkar K. Obstructive Jaundice: Understanding the pathophysiology. *International Journal of Surgery and Medicine.* 2020;6(4):26-31.
- 35 Wang L., Yu W.-F. Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica,* 2014;52(1):22-29.
- 36 Yoon K.C., Kwon H.D., Jo HS. et al. Explorative study of serum biomarkers of liver failure after liver resection. *Sci. Rep.* 2020;10:9960. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66947-1>
- 37 Zhang C., Ma Y.-F., Yang Y.-L. Jaundice caused by protrusion of a hepatic cyst into common bile duct that was resolved by choledochoscopic needle-knife electrotony: A case report. *BMC Gastroenterology.* 2018;18 (1):90.
- 38 Zhang L., Gan L., Liu Q. et al. Obstructive jaundice in a patient with polycystic liver disease complicated with polycystic kidney and polycystic lung: A case report. *Medicine (United States).* 2020;99(14):e19511. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220720/>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

Магомедов Мухума Магомедович

кафедра хирургии с курсом эндохирургии, Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация
ORCID 0000-0002-3335-525x
Вклад в статью 25 % – разработка дизайна исследования, работа с литературой

Хамидов Магомед Ахмедович

кафедра хирургии с курсом эндохирургии, Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация
ORCID 0000-0002-2581-215
Вклад в статью 25 % – выполнение экспериментального раздела работы, анализ полученных данных

Магомедов Хасай Магомедалиевич

кафедра хирургии с курсом эндохирургии, Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация
ORCID 0000-0001-7320-7932
Вклад в статью 25 % – выполнение экспериментального раздела работы, анализ полученных данных

Гаджиев Камиль Идрисович

кафедра госпитальной хирургии, Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация
ORCID 0000-0001-7320-8459
Вклад в статью 25 % – анализ полученных данных, подготовка выводов работы

Статья поступила 12.06.2021

Одобрена после рецензирования 10.07.2021

Принята в печать 14.07.2021

Received June, 12th 2021

Approved after reviewing July, 10th 2021

Accepted for publication July, 14th 2021