

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-2-218-228

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

М.К. ГУЛОВ¹, К.Р. РУЗИБОЙЗОДА², С.М. АБДУЛЛОЗОДА³, Б.И. САФАРОВ¹¹ Кафедра общей хирургии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан² Кафедра хирургических болезней № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан³ Кафедра эпидемиологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: изучить значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе печёночной недостаточности (ПН) при механической желтухе доброкачественного генеза (МЖДГ).

Материал и методы: исследование основано на анализе результатов клинического обследования 68 больных с различной степенью тяжести МЖДГ. Для оценки степени тяжести МЖДГ использовалась классификация, предложенная Э.И. Гальпериным (2012 г.). Тяжесть МЖДГ класса А отмечалась у 28 (43,7%) пациентов. Больных с классом В тяжести МЖДГ было 20 (36,5%), с классом С – 20 (19,8%), у которых были диагностированы сепсис, энцефалопатия и моно- либо полиорганная недостаточность. Для оценки дисфункции эндотелия и её значения в патогенезе МЖДГ и печёночной недостаточности были изучены уровни маркеров эндотелиальной дисфункции в крови при различных степенях выраженности тяжести МЖДГ.

Результаты: прогрессирование МЖДГ, особенно при классе В и С, способствовало более выраженному изменению показателей маркеров эндотелиальной дисфункции и эндотоксемии, приводящих к развитию ПН. Так, повышение уровня молекул средней массы у больных с МЖДГ, осложнённой ПН, достигало $0,973 \pm 0,68$ усл.ед, а при наличии холангита – $0,1274 \pm 0,7$ усл.ед; уровни диенового конъюгата (ДК) составили $1,58 \pm 0,17$ ммоль/мл плазмы и $1,97 \pm 0,10$ ммоль/мл плазмы; малонового диальдегида (МДА) – $3,9 \pm 0,12$ и $4,8 \pm 0,16$ нмоль/мл плазмы; снижение уровня оксида азота (II) – до $19,2 \pm 1,3$ мкмоль/л и $16,4 \pm 1,4$ мкмоль/л и уровня тромбомодулина – до $78,6 \pm 5,4$ пг/мл и $53,4 \pm 4,3$ пг/мл соответственно. Имело место значительное повышение показателей циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ) до $8,4 \pm 0,1$ %/100 мкл и $13,9 \pm 1,2$ %/100 мкл и уровня эндотелина-1, достигавшего $1,2 \pm 0,07$ фмоль/мл и $1,4 \pm 0,05$ фмоль/мл соответственно, причиной чего явилась активация свободных радикалов. Кроме того, отмечено увеличение диаметра портальной вены ($1,02 \pm 0,03$ см и $1,921 \pm 0,02$ см), а также линейной ($19,8 \pm 1,3$ см/сек и $25,1 \pm 1,4$ см/сек) и объёмной (1321 ± 124 мл/мин и 1647 ± 140 мл/мин) скоростей кровотока.

Заключение: таким образом, по мере прогрессирования тяжести МЖДГ (класс В и С) наблюдаются значительные и выраженные изменения в показателях оксидантной эндотоксемии, гипоксии цитокинового профиля, а также выраженные нарушения кровообращения в печени, прямо коррелирующие с выраженностью эндотелиальной дисфункции, являющейся ведущим механизмом развития печёночной недостаточности.

Ключевые слова: механическая желтуха, холестаз, холемия, холангит, дисфункция эндотелия, печёночная недостаточность.

Для цитирования: Гулов МК, Рузибойзода КР, Абдуллозода СМ, Сафаров БИ. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе печёночной недостаточности при механической желтухе. *Вестник Авиценны*. 2022;24(2):218-28. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-2-218-228>

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF LIVER FAILURE IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE OF BENIGN ORIGIN

М.К. GULOV¹, К.Р. RUZIBOYZODA², S.M. ABDULLOZODA³, B.I. SAFAROV¹¹ Department of General Surgery № 1, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan² Department of Surgical Diseases № 1, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan³ Department of Epidemiology, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: To study the role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of liver failure (LF) in obstructive jaundice of benign origin (OJBO).

Methods: The study was based on the analysis of the results of a clinical examination of 68 patients with varying degrees of OJBO severity. For the determination of the severity of OJBO the classification proposed by Galperin EI (2012) was used. The class A severity was noted in 28 (43.7%) patients, class B – in 20 (36.5%) patients. The class C was determined in 20 (19.8%) patients which developed sepsis, encephalopathy, mono- or multiple organ failure. To assess endothelial dysfunction and its significance in the pathogenesis of OJBO and LF, the levels of markers of endothelial dysfunction in blood were assessed in patients with OJBO at various degrees of its severity.

Results: The progression of OJBO, especially in patients with class B and C, contributed to a more pronounced changes of the level of markers of endothelial dysfunction and endotoxemia, leading to the development of LF. Thus, the increase in the level of mid-molecules (MM) in patients with OJBO complicated by LF reached 0.973 ± 0.68 units, while with cholangitis added it comprised 0.1274 ± 0.7 units; conjugated dienes (DC) levels were 1.58 ± 0.17 mmol/ml of serum and 1.97 ± 0.10 mmol/ml of serum; malondialdehyde (MDA) – 3.9 ± 0.12 nmol/ml of serum and 4.8 ± 0.16 nmol/ml of serum; the level of nitric oxide (NO) decreased up to 19.2 ± 1.3 μ mol/l and 16.4 ± 1.4 μ mol/l and the level of thrombomodulin – up to 78.6 ± 5.4 pg/ml and 53.4 ± 4.3 pg/ml, respectively. There was a significant increase in the indices of circulating desquamated endotheliocytes (CDE) up to 8.4 ± 0.1 %/100 μ l and 13.9 ± 1.2 %/100 μ l; and the level of endothelin-1 reached 1.2 ± 0.07 fmol/ml and 1.4 ± 0.05 fmol/ml, respectively, which was caused by the activation of free radicals. In addition, there was an increase in the diameter of the portal vein (1.02 ± 0.03 cm and 1.921 ± 0.02 cm), as well as linear (19.8 ± 1.3 cm/sec and 25.1 ± 1.4 cm/sec) and volumetric (1321 ± 124 ml/min and 1647 ± 140 ml/min) blood flow velocities.

Conclusion: With the progression of the OJBO (class B and C), significant and pronounced changes were found in the indicators of oxidative endotoxemia, hypoxia and cytokine profile, as well as marked circulatory disorders in the liver, directly correlating with the severity of endothelial dysfunction, which is the leading mechanism for the LF development.

Keywords: Obstructive jaundice, cholestasis, cholemia, cholangitis, endothelial dysfunction, liver failure.

For citation: Gulov MK, Ruziboyzoda KR, Abdullozoda SM, Safarov BI. Rol' endotelial'noy dis-funktсии v patogeneze pechyonochnoy nedostatochnosti pri mekhanicheskoy zheltukhe [The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of liver failure in obstructive jaundice of benign origin]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(2):218-28. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-2-218-228>

ВВЕДЕНИЕ

Патология органов гепатопанкреатобилиарной зоны занимает одно из ведущих мест среди причин механической желтухи доброкачественного генеза (МЖДГ) [1, 2]. Необходимо отметить, что в 30-70% случаев причиной МЖДГ является желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и её осложнения, в 20-30% – рубцовые стриктуры, в 6-8% – прорыв эхинококковых кист в жёлчные протоки либо их сдавление, в 4-3% случаев МЖДГ развивается при врождённых и приобретённых воспалительных заболеваниях печени и жёлчных протоков, а также головки поджелудочной железы [3-5].

Стоит отметить, что при воспалительном поражении билиарных протоков у пациентов с МЖДГ локально возникают гнойно-деструктивные изменения, а также отмечаются системные нарушения, способствующие развитию тяжёлой эндотоксемии и значительному нарушению функции эндотелия, при этом увеличивается частота летальных исходов в послеоперационном периоде, варьирующая от 12 до 60% [6-8].

С другой стороны, развитие МЖДГ заметно усугубляет общее состояние больных, ввиду развития ряда осложнений, начиная от гнойного холангита, холангиогенных абсцессов и кончая печёночной дисфункцией, энцефалопатией и иными осложнениями, которые в результате становятся причинами развития полиорганной недостаточности [9-13]. Возникшие холестаза, жёлчная гипертензия и ахолия индуцируют митохондриальную дисфункцию гепатоцитов [14]. Важным, в этой связи, является изучение патогенетических механизмов развития печёночной недостаточности (ПН) у больных с МЖДГ на фоне развития эндотелиальной дисфункции, обусловленной нарушением кровообращения в печени, гипоксией и процессами перекисного окисления липидов.

Вышеуказанные доводы свидетельствуют об отсутствии точных критериев оценки состояния эндотелиальной функции у больных с МЖДГ, осложнённой холангитом и ПН.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе печёночной недостаточности при механической желтухе доброкачественного генеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были изучены результаты исследования 68 больных с различной степенью тяжести МЖДГ.

К критериям оценки степени тяжести МЖДГ, также, как и в классификации Э.И. Гальперина (2012) [15], были отнесены показатели уровня общего билирубина в крови и наличие осложнений (холангита, органной недостаточности, энцефалопатии, синдрома системной воспалительной реакции, гастроинтестинальных кровотечений) и причинный фактор (холедохолитиаз, гепатолитиаз, паразитарные поражения, рубцовая стриктура, кистозное поражение, хронический панкреатит, а также стеноз большого дуоденального сосочка и послеоперационная желтуха). Выбранным признакам присвоены балльные оценки от 1 до 5. С учётом балльных оценок были выделены классы тяжести МЖДГ (А, В, С).

INTRODUCTION

The pathology of the organs of the hepatobiliary-pancreatic system occupies one of the leading places among the causes of OJBO [1, 2]. It should be noted that in 30-70% of cases, the cause of OJBO is cholelithiasis and its complications, in 20-30% – cicatricial strictures, in 6-8% – a rupture of echinococcal cysts into the bile ducts or their compression, in 3-4% of cases OJBO develops due to congenital and acquired inflammatory diseases of the liver and bile ducts, as well as of the head of pancreas [3-5].

It should be noted that with inflammatory lesions of the biliary ducts patients with OJBO develop local purulent-destructive changes as well as systemic lesions contributing to the development of severe endotoxemia and significant endothelial dysfunction, while the mortality rate in the postoperative period increases, varying from 12 to 60% [6-8].

On the other hand, the development of OJBO significantly aggravates the general condition of patients, due to the development of a number of complications, ranging from purulent cholangitis, cholangiogenic abscesses and ending with hepatic dysfunction, encephalopathy and other complications, which as a result become the causes of multiple organ failure [9-13]. The resulting cholestasis, biliary hypertension, and acholia induce mitochondrial dysfunction in hepatocytes [14]. In this regard, it is important to study the pathogenetic mechanisms of the development of LF in patients with OJBO on the background of progressing endothelial dysfunction caused by circulatory disorders in the liver, hypoxia, and lipid peroxidation (LPO) processes.

The above arguments indicate the absence of precise criteria for assessing the condition of endothelial function in patients with OJBO complicated by cholangitis and LF.

PURPOSE OF THE STUDY

To study the role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of LF in OJBO.

METHODS

The results of a study of 68 patients with varying degrees of OJBO severity were assessed.

The criteria for assessing the severity of OJBO and the classification by Galperin EI (2012) [15] included the indicators of the level of total bilirubin in blood, the presence of complications (cholangitis, organ failure, encephalopathy, systemic inflammatory response syndrome, gastrointestinal bleeding), the causative factor (choledocholithiasis, hepatolithiasis, parasitic lesions, cicatricial strictures, cystic lesion, chronic pancreatitis, as well as stenosis of the major duodenal papilla and postoperative jaundice). The selected features were scored from 1 to 5. Taking into account the scores, the severity classes of the OJBO (A, B, C) were determined.

There were 28 (41.2%) patients with OJBO class A severity admitted to the hospital in the first 2-4 days from the onset of the disease with or without concomitant cholangitis and relatively low

Пациентов с классом А тяжести МЖДГ было 28 (41,2%), которые поступили в стационар в первые 2-4 суток от начала развития заболевания с наличием сопутствующего холангита или без него и с относительно низкими показателями общего билирубина (менее 60 мкмоль/л). Признаки наличия холангита были обнаружены у 9 (13,2%) пациентов. В совокупности сумма баллов составила до 5.

Больных с классом В тяжести МЖДГ было 20 (29,4%), которые поступили спустя 6-10 дней от момента начала заболевания с концентрацией общего билирубина в крови от 60 до 200 мкмоль/л, с наличием холангита и второго осложнения заболевания (синдром системной воспалительной реакции, кровотечение, ПН и др.) или без такового. При наличии второго осложнения к оценке состояния пациентов добавляли 7-12 баллов. Кроме того, к классу В были отнесены больные, которые поступили в стационар спустя 2-5 дней после начала заболевания с наличием холангита и второго осложнения, вследствие чего к оценке состояния таких пациентов добавляли 6-7 баллов. В целом сумма баллов данного класса составила от 6 до 15.

Пациентов с классом С тяжести МЖДГ было 20 (29,4%), у которых, кроме повышения уровня билирубина более 200 мкмоль/л, также были диагностированы сепсис, энцефалопатия и моно- либо полиорганная недостаточность. В совокупности сумма баллов была более 15.

Для изучения патогенетических механизмов эндотелиальной дисфункции и эндотоксемии больным проводили лабораторные методы исследования. Концентрацию молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови исследовали способом гель-фильтрации на сефадексе G-25 («Pharmacia», Sweden) с последующей детоксикацией с использованием способа непосредственной спектрофотометрии при длине волны 210 нм. Для определения показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), в частности содержания малонового диальдегида (МДА) использовался метод Стальной ИД, Гаришвили ТГ (1977) в модификации Андреевой ЛИ с соавт. (1988); уровень содержания диенового конъюгата (ДК) определяли по методу Гаврилова ВБ. Для изучения эндотелиальной дисфункции определяли содержание эндотоксина (ЭТ) в плазме крови с помощью стандартов – LAL-теста. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) оценивали методом кинетической турбометрии с латексным усилением на автоматическом иммунохимическом анализаторе специфических белков 800 фирмы «Beckman Coulter» (USA), количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ) определяли методом Hladovec J (1978), в модификации Петрищева НН с соавт. (2001). Уровень оксида азота и его метаболитов устанавливали по методу Метельской ВА (2005). Для определения уровня интерлейкина (ИЛ-6) и фактора некроза опухолей (ФНО α) в периферической крови использовался иммуноферментный метод с применением тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Показатели тромбомодулина в сыворотке крови были определены иммуноферментным методом с использованием наборов «CD141 ELISA KIT» (BioVendor-Laboratorni medicina, Czech Republic).

Кроме того, выполнялось доплерографическое исследование линейной и объёмной скоростей кровотока в воротной вене с применением цветового доплеровского картирования на аппарате Acuson CV70 (Siemens, Germany) с линейными и секторными датчиками частотой 3,5 и 5 МГц. Для сравнения с нормальными показателями портального кровотока было обследовано 20 здоровых добровольцев.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием статистической программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., USA). Нормальность распределения выборки оценивали по

level of total bilirubin (<60 $\mu\text{mol/l}$). Signs of cholangitis were found in 9 (13.2%) patients. The total score was up to 5.

There were 20 (29.4%) patients with OJBO class B, admitted 6-10 days after the onset of the disease with 60-200 $\mu\text{mol/l}$ total bilirubin in blood, with cholangitis and with/without another one complication of the disease (systemic inflammatory reaction, bleeding, LF, etc.). In the presence of the second complication, 7-12 points were added to the assessment of the patient's condition. In addition, patients who were admitted to the hospital 2-5 days after the onset of the disease with cholangitis and any one another complication were assigned to class B, as a result 6-7 points were added to the assessment of the patient's condition. In general, the total score for this class ranged from 6 to 15.

There were 20 (29.4%) patients with OJBO class C, who, in addition to the value of bilirubin >200 $\mu\text{mol/l}$, were also diagnosed with sepsis, encephalopathy, and mono- or multiple organ failure. The total score was over 15.

To study the pathogenetic mechanisms of endothelial dysfunction and endotoxemia, patients underwent laboratory testing. MM in blood serum were determined by gel filtration on Sephadex G-25 (Pharmacia, Sweden) followed by detoxification using direct spectrophotometry at a 210 nm wavelength. To determine the indicators of lipid LPO, in particular the content of MDA, the method of Stalnaya ID, Garishvili TG (1977) was used modified by Andreeva LI et al (1988); the level of DC was determined by the method of Gavrillov VB. To study endothelial dysfunction, the content of endotoxin (ET) in blood plasma was determined using LAL test. C-reactive protein (CRP) was assessed by latex-enhanced kinetic turbometry using an automatic immunochemical analyzer of specific proteins 800 from Beckman Coulter (USA), the number of CDE was determined by the method of Hladovec J (1978), in modifications Petrishcheva NN et al (2001). The level of NO and its metabolites was determined according to the method of Metelskaya VA (2005). To determine the level of interleukin (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF α) in peripheral blood, an enzyme-linked immunosorbent assay was used with test systems manufactured by Vector-Best, Ltd (Russia). Serum thrombomodulin values were determined by enzyme immunoassay using CD141 ELISA KIT (BioVendor-Laboratorni medicina, Czech Republic).

In addition, a Doppler study of the linear and volumetric blood flow velocities in the portal vein was performed using color Doppler mapping on the Acuson CV70 device (Siemens, Germany) with linear and sector transducers with a frequency of 3.5 and 5 MHz. For comparison with normal parameters of portal blood flow, 20 healthy volunteers were examined.

Statistical processing of data was carried out using the "Statistica 10.0" software (StatSoft Inc., USA). The normality of the sample distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. Quantitative indicators were described as mean value and standard error ($M \pm SE$), qualitative indicators were described as shares. For paired comparisons of quantitative indicators in independent groups, the Mann-Whitney U-test was used. When comparing more than 2 groups, the Kruskal-Wallis H-test was used. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Indicators of endothelial function in patients with varying degrees of OJBO severity are presented in Table 1.

The progression of OJBO, endotoxemia, as well as a significant accumulation of LPO products in the liver parenchyma

критерию Шапиро-Уилка. Количественные показатели описаны в виде среднего значения и стандартной ошибки (M±SE), качественные – в виде долей. При парных сравнениях количественных показателей в независимых группах применялся U-критерий Манна-Уитни. При сравнении более 2 групп применялся H-критерий Крускала-Уоллиса. Различия статистически считались значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели состояния функции эндотелия у пациентов с различной степенью тяжести МЖДГ представлены в табл. 1.

Прогрессирование МЖДГ, эндотоксемии, а также значительное скопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в паренхиме печени способствовало увеличению показателей состояния эндотелиальной функции, особенно при МЖДГ класса В и С. Так, уровень эндотелина-1 при тяжести желтухи В и С составил 0,9±0,1 фмоль/мл и 1,3±0,1 фмоль/мл, соответственно. О тяжести повреждения эндотелия свидетельствовало и снижение уровня оксида азота (NO) при МЖДГ класса В – до 21,3±2,1 мкмоль/л и класса С – до 16,8±1,4 мкмоль/л. В результате нарушения функциональной способности эндотелий не продуцирует достаточное количество NO, при этом увеличивается выработка цитокинов, что приводит к усугублению возникших гемодисциркуляторных процессов в печени. Об этом свидетельствует заметное увеличение у пациентов с МЖДГ со степенью тяжести В и С показателей провос-

contributed to an increase of the values of endothelial function indicators, especially in OJBO class B and C. Thus, the level of endothelin-1 in OJBO class B and C was 0.9±0.1 fmol/ml and 1.3±0.1 fmol/ml, respectively. The severity of endothelial damage was also evidenced by a decrease in the level of NO in OJBO class B up to 21.3±2.1 μmol/l and in class C – up to 16.8±1.4 μmol/l. As a result of the functional impairment the endothelium did not produce sufficient amount of NO, while the production of cytokines increased, leading to aggravation of the microcirculatory changes in the liver. This was evidenced by a marked increase in the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-6 – 128.2±7.3 pg/ml and 141.3±10.2 pg/ml, respectively, as well as TNFα – 106.5±2.7 pg/ml and 124.3±2.2 pg/ml, respectively) and CDE: in OJBO class A – up to 6.2±0.2%/100 μl, class B – 8.6±0.4%/100 μl and class C – 12.8±2.1%/100 μl.

Our results showed that dysfunction of the vascular endothelium progressed if the severity of OJBO increased, an infectious agent was added, and LF developed, which was manifested by increased production of vasoconstrictors (endothelin-1) and adhesive molecules by the endothelium on the background of the decreased level of NO, possessing vasodilating and antithrombin properties.

The addition of cholangitis in OJBO contributed to a more pronounced changes in the markers of endothelial dysfunction and endotoxemia, leading to the development of LF (Table 2).

Thus, due to the development of acholia, translocation of bacteria and endotoxemia in OJBO, as well as the development of

Таблица 1 Показатели состояния функции эндотелия у пациентов с МЖДГ, M±SE

Показатели (в крови) Indicators (in blood)	Референсные значения Reference values	Тяжесть МЖДГ / Severity of OJBO			P
		Класс А (n=28) Class A (n=28)	Класс В (n=20) Class B (n=20)	Класс С (n=20) Class C (n=20)	
Эндотелин-1, фмоль/мл Endothelin-1, fmol/ml	0.1-1.0	0.7±0.02 p ₁ <0.001	0.9±0.1 p ₁ <0.001 p ₂ <0.01	1.3±0.1 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.01	<0.001
ЦДЭ, %/100 мкл CDE, %/100 μl	4.7±0.1	6.2±0.2 p ₁ <0.001	8.6±0.4 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	12.8±2.1 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.05	<0.001
Оксид азота, мкмоль/л NO, μmol/l	37.2-87.2	24.8±1.2 p ₁ <0.05	21.3±2.1 p ₁ <0.01 p ₂ >0.05	16.8±1.4 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.05	<0.001
Тромбомодулин, пг/мл Thrombomodulin, pg/ml	88.2±6.3	89.7±7.11 p ₁ >0.05	80.5±7.0 p ₁ <0.01 p ₂ <0.01	52.6±4.5 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.001	<0.001
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/ml	0-7	74.7±8.2 p ₁ <0.001	128.2±7.3 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	141.3±10.2 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.05	<0.001
ФНОα, пг/мл TNFα, pg/ml	<8.1	67.5±2.1 p ₁ <0.001	106.5±2.7 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	124.3±2.2 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.001	<0.001

Table 1 Indicators of endothelial function in patients with OJBO, M±SE

Примечания: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами больных (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ – по сравнению с таковыми в норме, p₂ – по сравнению с таковыми у больных МЖДГ класса А; p₃ – по сравнению с таковыми у больных МЖДГ класса В (p₁-p₃ – по U-критерию Манна-Уитни)

Notes: p – statistical significance of the difference in indicators between all groups of patients (according to the Kruskal-Wallis H-test); p₁ – compared with normal group, p₂ – compared with patients with OJBO class A; p₃ – compared with patients with class B OJBO (p₁-p₃ – according to the Mann-Whitney U-test)

палительных цитокинов (ИЛ-6 – $128,2 \pm 7,3$ пг/мл и $141,3 \pm 10,2$ пг/мл, соответственно, а также ФНО α – $106,5 \pm 2,7$ пг/мл и $124,3 \pm 2,2$ пг/мл, соответственно) и ЦДЭ: при тяжести МЖДГ класса А – до $6,2 \pm 0,2\%/100$ мкл, класса В – до $8,6 \pm 0,4\%/100$ мкл и класса С – до $12,8 \pm 2,1\%/100$ мкл.

Полученные нами результаты показали, что нарушение функции эндотелия сосудов прогрессирует при усугублении степени тяжести МЖДГ, присоединении инфекционного агента и возникновении ПН, которая проявляется повышенной выработкой эндотелиальной тканью вазоконстрикторных веществ (эндотелин-1) и адгезивных молекул на фоне уменьшения уровня NO, который обладает вазодилатирующими и антитромбиновыми свойствами.

Присоединение холангита при МЖДГ способствовало более выраженному изменению показателей маркеров эндотелиальной дисфункции и эндотоксемии, приводящих к развитию ПН (табл. 2).

Таким образом, вследствие развития при МЖДГ ахолии, транслокации бактерий и эндотоксемии, а также развития ПН и холангита, уровень маркеров эндотоксемии в значительной степени повышался в периферической крови и превосходил аналогичные показатели в группе больных МЖДГ без осложнений. Так, уровень МСМ у больных с МЖДГ и ПН составил $0,973 \pm 0,68$ усл. ед, а при наличии холангита – $0,1274 \pm 0,7$ усл. ед, уровни ДК составили $1,58 \pm 0,17$ ммоль/мл плазмы и $1,97 \pm 0,10$ ммоль/мл плазмы, МДА – $3,9 \pm 0,12$ и $4,8 \pm 0,16$ нмоль/мл плазмы соответственно. Значительно повышенным оказался уровень СРБ, который достигал $104,4 \pm 4,2$ мг/л и $158,2 \pm 7,2$ мг/л, соответственно.

Прогрессирование МЖДГ, эндотоксемии, а также нарушение печёночной гемодинамики способствовало, с одной стороны, усилению локального синтеза цитокинов. С другой стороны, при наличии гнойно-воспалительных процессов во внутрипечёночных жёлчных протоках и билиарной гипертензии ФНО α активизировал эндотелиоциты печёночных сосудов, способствовал повышенному выходу на их поверхность молекул межклеточной и сосудисто-клеточной адгезии и являлся пусковым фактором цитокинового каскада. В результате этого происходило повышенное формирование активных форм кислорода, способствовавших вместе с жёлчными кислотами локальному повреждению печени.

Выраженные и прогрессирующие нарушения печёночной гемодинамики и эндотоксиновая агрессия в последующем способствовали возникновению дисфункции эндотелия у этого контингента больных. В результате возникновения дисфункции эндотелия у больных МЖДГ, осложнённой ПН и холангитом, отмечалось значительное повышение показателей ЦДЭ до $8,4 \pm 0,1\%/100$ мкл и $13,9 \pm 1,2\%/100$ мкл, соответственно. Другим значимым фактором повреждения эндотелия при МЖДГ является повышение уровня эндотелина-1, достигавшего $1,2 \pm 0,07$ фмоль/мл и $1,4 \pm 0,05$ фмоль/мл, причиной чему являлась активация свободных радикалов. С другой стороны, медиаторы клеточного иммунитета (ФНО α и ИЛ-6) способны индуцировать апоптоз эндотелиоцитов.

Показатели основного триггера патологического процесса – эндотелиального эндотоксина грамотрицательных бактерий у пациентов с МЖДГ, осложнённой ПН и острым холангитом, превышали показатели нормы на $280-318$ ЕЭ/мл. У наблюдавшихся больных отмечалось снижение уровня оксида азота до $19,2 \pm 1,3$ мкмоль/л и $16,4 \pm 1,4$ мкмоль/л и уровня тромбомодулина до $78,6 \pm 5,4$ пг/мл и $53,4 \pm 4,3$ пг/мл, соответственно. При распространённом повреждении эндотелия при МЖДГ, осложнённой ПН и холангитом, значительно уменьшалась выработка расслабляющего эндотелий фактора (NO) и простаглицлина, в результате чего происходили значительный спазм периферических сосудов, ос-

LF and cholangitis, the level of endotoxemia markers significantly increased in the peripheral blood and exceeded similar indicators in the group of patients with OJBO without complications. Thus, the level of MM in patients with OJBO and LF was 0.973 ± 0.68 units, and in the presence of cholangitis – 0.1274 ± 0.7 units, DC levels were 1.58 ± 0.17 mmol/ml of serum and 1.97 ± 0.10 mmol/ml of serum, MDA – 3.9 ± 0.12 and 4.8 ± 0.16 nmol/ml of serum, respectively. The level of CRP was significantly increased, reaching 104.4 ± 4.2 mg/l and 158.2 ± 7.2 mg/l, respectively.

The progression of OJBO, endotoxemia, and hepatic hemodynamic disorders contributed, on the one hand, to increased local cytokine synthesis; on the other hand – in the presence of purulent-inflammatory processes in the intrahepatic bile ducts and biliary hypertension, TNF α activated the endotheliocytes of the hepatic vessels, promoted an increased release of intercellular and vascular-cellular adhesion molecules to their surface, and was a triggering factor for the cytokine cascade. As a result, there was an increased formation of reactive oxygen species, which, together with bile acids, contributed to local damage of the liver.

Severe and progressive disorders of hepatic hemodynamics and ET aggression subsequently contributed to the occurrence of endothelial dysfunction in this group of patients. As a result of the development of endothelial dysfunction in patients with OJBO complicated by LF and cholangitis, there was a significant increase in CDE values up to $8.4 \pm 0.1\%/ \mu\text{l}$ and $13.9 \pm 1.2\%/ \mu\text{l}$, respectively. Another significant factor of endothelial damage in OJBO was an increase in the level of endothelin-1, which reached 1.2 ± 0.07 fmol/ml and 1.4 ± 0.05 fmol/ml, being caused by the activation of free radicals. On the other hand, mediators of cellular immunity (TNF α and IL-6) were able to induce apoptosis of endotheliocytes.

The indicators of the main trigger of the pathological process – endothelial ET of gram-negative bacteria in patients with OJBO complicated by LF and acute cholangitis, exceeded the normal values by $280-318$ EU/ml. The observed patients showed a decrease in the level of NO to 19.2 ± 1.3 $\mu\text{mol/l}$ and 16.4 ± 1.4 $\mu\text{mol/l}$ and thrombomodulin – to 78.6 ± 5.4 pg/ml and 53.4 ± 4.3 pg/ml, respectively. With widespread damage to the endothelium in OJBO complicated by LF and cholangitis, the production of endothelial relaxing factor (NO) and prostacyclin significantly decreased, resulting in a pronounced spasm of peripheral vessels, their reduced resistant ability to thrombosis, increased platelet aggregation, increased activity of vascular-platelet hemostatic mechanisms and pathological changes in blood rheology.

The dysfunction of the endothelium, which arose in OJBO complicated by LF and cholangitis, was accompanied by even more pronounced circulatory disorders in the portal vein system (Table 3).

Thus, the progression of obstructive jaundice and LF was accompanied by an increase in the diameter of the portal vein, as well as linear and volumetric blood flow velocities, which indicated an impairment of hepatic circulation in patients of this category.

Thus, parameters of blood flow in the portal vein and markers of endothelial function in patients with OJBO could be attributed to one of the prognostic criteria for the development of LF and the addition of cholangitis in OJBO.

On the basis of the studies conducted in the clinic, a new concept of the pathogenesis of LF in OJBO has been developed (Fig.).

According to the proposed concept, benign obstruction of the bile ducts, as a rule, is accompanied by cholestasis, acholia and an increased content of LPO products in blood. Further progression of

Таблица 2 Показатели маркёров эндотелиальной дисфункции и эндотоксемии у больных МЖДГ, осложнённой ПН и холангитом, M±SE

Table 2 Indicators of endothelial dysfunction and endotoxemia in patients with OJBO complicated by LF and cholangitis, M±SE

Показатель Index	Референсные значения Reference values	МЖДГ (n=28) OJBO (n=28)	МЖДГ + ПН (n=20) OJBO + LF (n=20)	МЖДГ + гнойный холангит (n=20) OJBO + purulent cholangitis (n=20)	P
МСМ, усл.ед MM, conditional units	0.372±0.3	0.624±0.5 p ₁ <0.05	0.973±0.68 p ₁ <0.001 p ₂ <0.05	0.1274±0.7 p ₁ <0.001 p ₂ <0.01 p ₃ <0.05	<0.001
ДК, ммоль/мл плазмы DC, mmol/ml of serum	1.5±0.05	1.32±0.12 p ₁ >0.05	1.58±0.17 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05	1.97±0.10 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.05	<0.01
МДА, нмоль/мл плазмы MDA, nmol/ml of serum	2.24±0.01	3.7±0.11 p ₁ <0.001	3.9±0.12 p ₁ <0.001 p ₂ >0.05	4.8±0.16 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.001	<0.001
СРБ, mg/l CRP, mg/l	0.9±0.03	31.2±1.8 p ₁ <0.001	104.4±4.2 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	158.2±7.2 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.001	<0.001
ФНОα, пг/мл TNFα, pg/ml	<8.1	39.4±1.8 p ₁ <0.001	43.7±2.1 p ₁ <0.001 p ₂ <0.05	65.3±3.4 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.001	<0.001
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/ml	0-7	128.2±7.3 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	149.4±8.4 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	162.03±9.1 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	<0.001
Лактат крови, ммоль/л Blood lactate, mmol/l	0.5-2.2	1.8±0.02 p ₁ <0.001	2.1±0.03 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	2.5±0.02 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.001	<0.001
Эндотелин-1, фмоль/мл Endothelin-1, fmol/ml	0.5-0.04	0.9±0.02 p ₁ <0.001	1.2±0.07 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	1.4±0.05 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.05	<0.001
ЦДЭ, %/100 мкл CDE, %/100 μl	4.7±0.1	6.1±0.04	8.4±0.1 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	13.9±1.2 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.001	<0.001
Эндотоксин, ЕЭ/мл Endotoxin, EU/ml	2.0-8.0	170.1±6.3 p ₁ <0.001	280.4±5.3 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	318.2±8.1 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.001	<0.001
Оксид азота, мкмоль/л NO, μmol/l	37.2-87.2	24.8±1.2 p ₁ <0.05	19.2±1.3 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	16.4±1.4 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ >0.05	<0.001
Тромбомодулин, пг/мл Thrombomodulin, pg/ml	2.39-7.9	89.7±6.2 p ₁ >0.05	78.6±5.4 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	53.4±4.3 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.001	<0.001

Примечания: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами больных (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ – по сравнению с таковыми в норме, p₂ – по сравнению с таковыми в группе больных с МЖДГ; p₃ – по сравнению с таковыми в группе больных с МЖДГ + ПН (p₁-p₃ – по U-критерию Манна-Уитни)

Notes: p – statistical significance of the difference in indicators between all groups of patients (according to the Kruskal-Wallis H-test); p₁ – compared with normal values, p₂ – compared with OJBO group; p₃ – compared with OJBO+LF (p₁-p₃ – according to the Mann-Whitney U-test)

лабление их резистентной способности к тромбообразованию, увеличение тромбоцитарной агрегации, усиливались активность сосудисто-тромбоцитарного гемостатического механизма и патологические изменения реологии крови.

biliary hypertension and translocation of bacteria contribute to impaired hepatic circulation. Further development of events is due to impaired portal circulation, which contributes to a decrease in the immunological reactivity of the body, severe endotoxemia, chang-

Таблица 3 Характеристика состояния воротного кровообращения у пациентов с МЖДГ, осложнённой ПН и холангитом, M±SE

Table 3 Indicators of portal circulation in patients with OJBO complicated by LF and cholangitis, M±SE

Показатели Indicators	Здоровые лица (n=20) Healthy group (n=20)	Пациенты с МЖДГ+ПН (n=20) Patients with OJBO+LF (n=20)	Пациенты с МЖДГ+холангитом (n=20) Patients with OJBO+cholangitis (n=20)	p
D портальной вены, см Diameter of portal vein, cm	0.96±0.12	1.02±0.03 p ₁ >0.05	1.921±0.02 p ₂ <0.001	<0.001
СК _{лин'} , см/сек V _{лин'} , cm/s	16.4±1.2	19.8±1.3 p ₁ <0.05	25.1±1.4 p ₂ <0.001	<0.001
СК _{об} , мл/мин V _{вог} , ml/min	1124±120	1321±124 p ₁ <0.001	1647±140 p ₂ <0.001	<0.001

Примечания: p – статистическая значимость различия показателей между группами больных (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ – при сравнении с таковыми в группе здоровых лиц, p₂ – по сравнению с таковыми в группе больных с МЖДГ+ПН (по U-критерию Манна-Уитни), СК_{лин'} – линейная скорость кровотока, СК_{об} – объёмная скорость кровотока

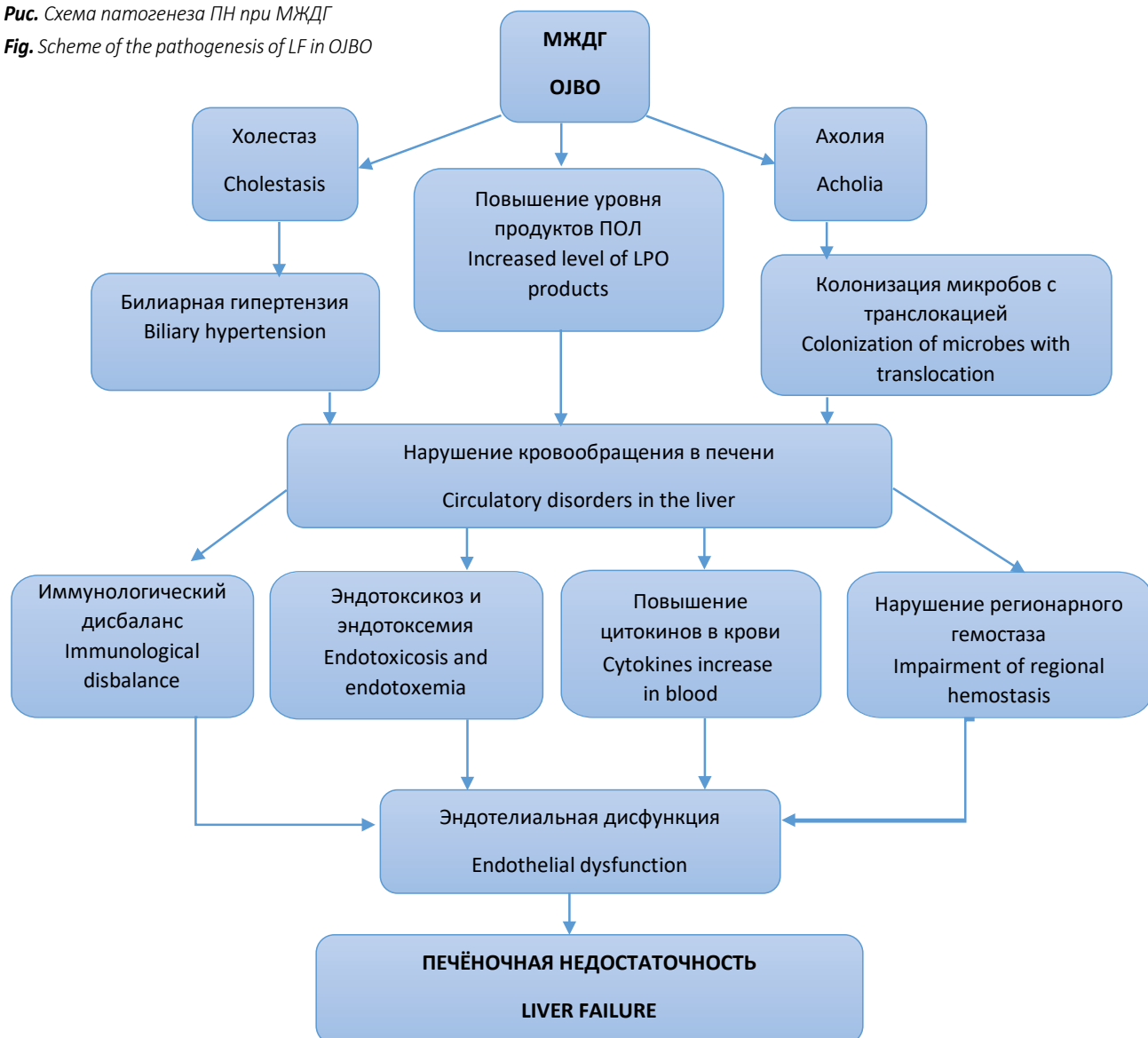
Notes: p – statistical significance of the difference in indicators between groups of patients (according to the Kruskal-Wallis H-test); p₁ – when compared with healthy individuals, p₂ – compared with OJBO+LF (according to the Mann-Whitney U-test); V_{лин'} – linear blood flow velocity; V_{вог} – volumetric blood flow velocity

Возникшая при МЖДГ, осложнённой ПН и холангитом, дисфункция эндотелия сопровождалась ещё более выраженными нарушениями кровообращения в системе воротной вены (табл. 3).

es in hemostasis, and an increase in the level of cytokines in blood. The above changes ultimately lead to endothelial dysfunction and the development of LF.

Рис. Схема патогенеза ПН при МЖДГ

Fig. Scheme of the pathogenesis of LF in OJBO



Так, прогрессирование механической желтухи и ПН сопровождалось увеличением диаметра портальной вены, а также линейной и объёмной скоростей кровотока, что свидетельствовало о нарушении печёночного кровообращения у больных данной категории.

Таким образом, показатели кровотока в воротной вене и маркёры эндотелиальной функции у пациентов с МЖДГ можно отнести к одним из прогностических критериев развития ПН и присоединения холангита при МЖДГ.

На основании проведённых исследований в клинике разработана новая концепция патогенеза ПН при МЖДГ (рис.).

Согласно разработанной концепции, доброкачественная обструкция жёлчных протоков, как правило, сопровождается холестазом, ахалией и повышенным содержанием продуктов ПОЛ в крови. Дальнейшее прогрессирование билиарной гипертензии и транслокация бактерий способствуют нарушению печёночного кровообращения. Дальнейшее развитие событий происходит за счёт нарушения портального кровообращения, что способствует снижению иммунологической реактивности организма, выраженной эндотоксемии, изменению показателей гемостаза, а также повышению уровня цитокинов в крови. Указанные выше изменения в конечном итоге приводят к дисфункции эндотелия и развитию ПН.

ОБСУЖДЕНИЕ

При МЖДГ, осложнившейся развитием холангита и ПН, возникают холемия и ахолия. При холемии происходит расширение сосудов, уменьшение их периферического сопротивления, угнетение функциональной способности ретикулоэндотелиальной системы. К числу наиболее значимых неблагоприятных факторов при холемии относится повреждающее воздействие жёлчных кислот и связанной формы билирубина на эндотелиоциты, что ведёт к развитию дисфункции эндотелия, вызывая, тем самым, тромбоцитарную агрегацию, повышенное формирование свободных радикалов, которые способствуют расширению сосудов, возникновению коагулопатии и других расстройств, в результате чего развивается ПН [16].

По данным Гаурова УХ с соавт. (2014) у больных с патологией гепатобилиарной зоны, осложнённой гнойным холангитом, в результате присоединения холангиогенной инфекции и развития портальной эндотоксемии наблюдается значительная эндотоксическая агрессия и повышенная активность процессов ПОЛ, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и органной недостаточности. В связи с этим авторы считают, что, наряду с декомпрессией холедоха, целесообразно в комплексном лечении применять внутриворотальное и интрахоледохеальное введение средств, обладающих антигипоксантными и антиоксидантными свойствами, которые способствуют оптимальной коррекции эндотелиальной функции у пациентов с гнойным холангитом, благодаря подавлению активности процессов ПОЛ и уменьшению выраженности эндогенной интоксикации [17].

В работе Борисенко ВБ (2015) приведены результаты комплексного обследования 90 пациентов с механической желтухой, острым холангитом и билиарным сепсисом, а также оценки степени тяжести нарушения функций печени с определением показателей липидограммы. У всех наблюдаемых больных было выявлено нарушение печёночных функций, выраженность которого во многом зависела от развития таких осложнений, как острый холангит и билиарный сепсис, возникших, в свою очередь, вследствие развития синдрома системного воспалительного ответа [18].

DISCUSSION

In OJBO, complicated by cholangitis and LF, cholemia and acholia may develop. Cholemia causes vasodilation, decreased peripheral resistance, and inhibition of the functional ability of the reticuloendothelial system. Among the most significant adverse factors in cholemia is the damaging effect of bile acids and the bound bilirubin on endotheliocytes, which leads to the development of endothelial dysfunction, thereby causing platelet aggregation, increased formation of free radicals, which contribute to vasodilation, the incidence of coagulopathy and other disorders, resulting in the development of LF [16].

According to Gayurov UKh et al (2014) in patients with hepatobiliary pathology complicated by purulent cholangitis, as a result of added cholangiogenic infection and development of portal endotoxemia, significant ET aggression and increased activity of LPO processes are observed, which leads to the development of endothelial dysfunction and organ failure. In this regard, the authors believe that, along with decompression of the bile duct, it is advisable to use intraportal and intracholedochal administration of drugs with antihypoxant and antioxidant properties in complex treatment, which contribute to the optimal correction of endothelial function in patients with purulent cholangitis, due to the suppression of the activity of LPO and decreased severity of endogenous intoxication [17].

Borisenko VB (2015) presents the results of a comprehensive examination of 90 patients with obstructive jaundice, acute cholangitis and biliary sepsis, as well as an assessment of the severity of liver dysfunction with the determination of lipidogram parameters. All observed patients were found to have impaired hepatic functions, the severity of which largely depended on the development of such complications as acute cholangitis and biliary sepsis, which, in turn, arose as a result of the development of the systemic inflammatory response syndrome [18].

In our opinion, acholia plays a role in the development of endothelial dysfunction in OJBO, contributing to the active reproduction of microorganisms in the intestine and their decay with the formation of a large amount of ET. Further, getting through the portal system to the liver, ET and pro-inflammatory cytokines penetrate into the systemic circulation, leading to the development of endothelial dysfunction. If purulent cholangitis is added to the OJBO, the situation becomes critical.

Hemodynamic disorders that occur in the liver and its vessels, diagnosed before surgery using Doppler sonography, also indicate an impairment of the function of the vascular endothelium in the liver and the development of LF in OJBO.

CONCLUSION

Thus, benign obstruction of the bile ducts is accompanied by cholestasis, acholia and translocation of bacteria, which contribute to impaired hepatic circulation with hypoxia and endogenous intoxication, leading to the development of endothelial dysfunction, which is the main pathogenetic factor in the development of LF in patients with mechanical benign jaundice.

На наш взгляд, в развитии дисфункции эндотелия при МЖДГ немаловажное значение имеет ахолия, способствующая активному размножению микроорганизмов в кишечнике и их распаду с образованием большого количества эндотоксина. В дальнейшем, попадая по портальной системе в печень, эндотоксины и провоспалительные цитокины проникают в системное кровообращение, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции. В случае присоединения к МЖДГ ещё и гнойного холангита, ситуация становится критической.

Гемодинамические нарушения, возникающие в печени и её сосудах, диагностируемые до операции с помощью доплерографии, также свидетельствуют о нарушении функции сосудистого эндотелия в печени и развитии ПН при МЖДГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, доброкачественная обструкция жёлчных протоков сопровождается холестазом, ахолией и транслокацией бактерий, которые способствуют нарушению печёночного кровообращения с явлениями гипоксии и эндогенной интоксикации, приводящие к развитию эндотелиальной дисфункции, являющейся основным патогенетическим фактором развития печёночной недостаточности у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стяжкина СН, Гадельшина АА, Ворончихина ЕМ. Механическая желтуха – основное осложнение гепатопанкреатобилиарной системы. *Вестник науки и образования*. 2017;5:103-5.
2. Курбанов КМ, Назирбоев КР, Саидов РХ, Султонов БД. Хирургическая тактика при остром холецистите, осложнённом холедохолитиазом и механической желтухой. *Вестник Авиценны*. 2017;3:344-8.
3. Kamath SU, Dharap SB, Kumar V. Scoring system to preoperatively predict choledocholithiasis. *Indian J Gastroenterol*. 2016;35(3):173-8.
4. Гулов МК, Рузбойзода КР. Причины, диагностика и лечение послеоперационной механической желтухи. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова*. 2021;29(2):257-66.
5. Cai JS, Qiang S, Bao-Bing Y. Advances of recurrent risk factors and management of choledocholithiasis. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(1):34-43.
6. Xu C, Lv P-H, Huang X-E. Internal-external percutaneous transhepatic biliary drainage for patients with malignant obstructive jaundice. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15:9391-4.
7. Гаджиев ДН, Тагиев ЭГ, Гаджиев НД. Состояние цитокинового статуса у больных с механической желтухой доброкачественного генеза. *Хирургия*. 2015;5:56-8.
8. Курбанов КМ, Назирбоев КР. Оценка иммунного статуса и иммуннокоррекция при доброкачественной механической желтухе. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2018;1:15-20.
9. Даценко БМ, Борисенко ВБ. Механическая желтуха, острый холангит, билиарный сепсис: их патогенетическая взаимосвязь и принципы дифференциальной диагностики. *Новости хирургии*. 2013;21(5):31-9.
10. Курбанов КМ, Назирбоев КР. Эндотоксикоз и показатели уровня цитокинов у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза. *Новости хирургии*. 2017;25(4):359-64.
11. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018;17(1):17-21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.01.008>
12. Мухиддинов НД, Салихов НН, Рабиев ХС, Курбанов НГ. Миниинвазивные методы диагностики и хирургического лечения жёлчнокаменной болезни, осложнённой холедохолитиазом и механической желтухой. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2019;9(3):278-84.
13. Нурбабаев АУ, Абидов УО. Комплексное лечение больных с синдромом механической желтухи. *Биология и интегративная медицина*. 2020;6:96-102.

REFERENCES

1. Styazhkina SN, Gadelshina AA, Voronchikhina EM. Mekhanicheskaya zheltukha – osnovnoe oslozhnenie gepatopankreatobiliarnoy sistemy [Obstructive jaundice is the main complication of the hepatopancreatobiliary system]. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2017;5:103-5.
2. Kurbanov KM, Nazirboev KR, Saidov RKH, Sulstonov BD. Khirurgicheskaya taktika pri ostrom kholetsistite, oslozhnyonnom kholedokholitiazom i mekhanicheskoy zheltukhoy [Surgical tactics in acute cholecystitis complicated by choledocholithiasis and obstructive jaundice]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2017;3:344-8.
3. Kamath SU, Dharap SB, Kumar V. Scoring system to preoperatively predict choledocholithiasis. *Indian J Gastroenterol*. 2016;35(3):173-8.
4. Gulov MK, Ruziboyzoda KR. Prichiny, diagnostika i lechenie posleoperatsionnoy mekhanicheskoy zheltukhi [Causes, diagnosis and treatment of postoperative obstructive jaundice]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2021;29(2):257-66.
5. Cai JS, Qiang S, Bao-Bing Y. Advances of recurrent risk factors and management of choledocholithiasis. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(1):34-43.
6. Xu C, Lv P-H, Huang X-E. Internal-external percutaneous transhepatic biliary drainage for patients with malignant obstructive jaundice. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15:9391-4.
7. Gadzhiev DN, Tagiev EG, Gadzhiev ND. Sostoyanie tsitokinovogo statusa u bol'nykh s mekhanicheskoy zheltukhoy dobrokachestvennogo geneza [State of cytokine status in patients with obstructive jaundice of benign genesis]. *Khirurgiya*. 2015;5:56-8.
8. Kurbanov KM, Nazirboev KR. Otsenka immunnogo statusa i immunnokorreksiya pri dobrokachestvennoy mekhanicheskoy zheltukhe [Evaluation of the immune status and immunocorrection in benign obstructive jaundice]. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya*. 2018;1:15-20.
9. Datsenko BM, Borisenko VB. Mekhanicheskaya zheltukha, ostryy kholangit, biliarnyy sepsis: ikh patogeneticheskaya vzaimosvyaz' i printsipy differentsial'noy diagnostiki [Obstructive jaundice, acute cholangitis, biliary sepsis: Their pathogenetic relationship and principles of differential diagnosis]. *Novosti khirurgii*. 2013;21(5):31-9.
10. Kurbanov KM, Nazirboev KR. Endotoksikoz i pokazateli urovnya tsitokinov u patsientov s mekhanicheskoy zheltukhoy neopukholevogo geneza [Endotoxemia and cytokine levels in patients with obstructive jaundice of non-tumor origin]. *Novosti khirurgii*. 2017;25(4):359-64.
11. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018;17(1):17-21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.01.008>
12. Mukhiddinov ND, Salikhov NN, Rabiev KhS, Kurbanov NG. Miniinvasivnye metody diagnostiki i khirurgicheskoe lechenie zhylochnokamennoy bolezni, oslozhnyonnoy kholedokholitiazom i mekhanicheskoy zheltukhoy [Mini-invasive diagnostic methods and surgical treatment of gallstone disease, complicated by choledocholithiasis and obstructive jaundice]. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadjhikistana*. 2019;9(3):278-84.
13. Nurbabaev AU, Abidov UO. Kompleksnoe lechenie bol'nykh s sindromom mekhanicheskoy zheltukhi [Complex treatment of patients with mechanical jaundice syndrome]. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. 2020;6:96-102.

14. Попов АВ, Ганеева ЕР, Ершова АИ. Изменения центральной и печёночной гемодинамики в послеоперационном периоде у больных холелитиазом в зависимости от функционального состояния печени. *Медицинский альманах*. 2013;5:105-7.
15. Гальперин ЭИ. Классификация тяжести механической желтухи. *Анналы хирургической гепатологии*. 2012;2:26-34.
16. Магомедов ММ, Иманалиев МР, Магомедов ХМ. Особенности системы гемостаза и маркёры системной воспалительной реакции у пациентов при механической желтухе, осложнённой печёночной недостаточностью. *Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке*. 2018;20(6):59-63.
17. Гаюров УХ, Курбонов КМ, Махмадов ФИ, Назирбоев КР. Патогенез и лечение дисфункции эндотелия при гнойном холангите. *Вестник Авиценны*. 2014;4:38-44.
18. Борисенко ВБ. Состояние липидного обмена у больных механической желтухой, острым холангитом и билиарным сепсисом. *Світ медицини та біології*. 2015;1:13-7.
14. Popov AV, Ganeeva ER, Ershova AI. Izmeneniya tsentral'noy i pechenochnoy gemodinamiki v posleoperatsionnom periode u bol'nykh kholelitiazom v zavisimosti ot funktsional'nogo sostoyaniya pecheni [Changes in central and hepatic hemodynamics in the postoperative period in patients with cholelithiasis depending on the functional state of the liver]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2013;5:105-7.
15. Galperin EI. Klassifikatsiya tyazhesti mekhanicheskoy zheltukhi [Classification of the severity of obstructive jaundice]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2012;2:26-34.
16. Magomedov MM, Imanaliev MR, Magomedov KhM. Osobennosti sistemy gemostaza i markyory sistemnoy vospalitel'noy reaksii u patsientov pri mekhanicheskoy zheltukhe, oslozhnyonnoy pechyonochnoy nedostatochnost'yu [Features of the hemostasis system and markers of systemic inflammatory response in patients with obstructive jaundice complicated by liver failure]. *Zhurnal nauchnykh statey zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2018;20(6):59-63.
17. Gayurov UKh, Kurbonov KM, Makhmadov FI, Nazirboev KR. Patogenez i lechenie disfunktsii endoteliya pri gnoynom kholangite [Pathogenesis and treatment of endothelial dysfunction in purulent cholangitis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2014;4:38-44.
18. Borisenko VB. Sostoyanie lipidnogo obmena u bol'nykh mekhanicheskoy zheltukhoy, ostrym kholangitom i biliarnym sepsisom [The state of lipid metabolism in patients with obstructive jaundice, acute cholangitis and biliary sepsis]. *Svit meditsini ta biologii*. 2015;1:13-7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гулов Махмадшох Курбоналиевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
 Researcher ID: D-7916-2018
 ORCID ID: 0000-0001-5151-937X
 SPIN-код: 5463-6781
 Author ID: 305733
 E-mail: gulovm@mail.ru

Рузибойзода Кахрамон Рузибой, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
 ORCID ID: 0000-0001-8381-0364
 SPIN-код: 7343-3380
 Author ID: 1005844
 E-mail: dr.hero85@mail.ru

Абдуллозода Саид Муртазо, кандидат медицинских наук, соискатель кафедры эпидемиологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
 ORCID ID: 0000-0003-0058-7633
 SPIN-код: 5979-1928
 Author ID: 991827
 E-mail: saidxoja@gmail.com

Сафаров Бехруз Изатуллоевич, соискатель кафедры общей хирургии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
 ORCID ID: 0000-0001-6647-2498
 SPIN-код: 5809-6458
 E-mail: dr.bsafarov89@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

AUTHOR INFORMATION

Gulov Makhmadshoh Kurbonalievich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of General Surgery № 1, Avicenna Tajik State Medical University
 Researcher ID: D-7916-2018
 ORCID ID: 0000-0001-5151-937X
 Author ID: 305733
 SPIN: 5463-6781
 E-mail: gulovm@mail.ru

Ruziboyzoda Kakhramon Ruziboy, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases № 1, Avicenna Tajik State Medical University
 ORCID ID: 0000-0001-8381-0364
 Author ID: 1005844
 SPIN: 7343-3380
 E-mail: dr.hero85@mail.ru

Abdullozoda Said Murtazo, Candidate of Medical Sciences, Applicant of the Department of Epidemiology, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-0058-7633
 Author ID: 991827
 SPIN: 5979-1928
 E-mail: saidxoja@gmail.com

Safarov Bekhruz Izatulloevich, Applicant for the Department of General Surgery № 1, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0001-6647-2498
 SPIN: 5809-6458
 E-mail: dr.bsafarov89@gmail.com

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Рузбойзода Кахрамон Рузбой

кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139

Тел.: +992 (930) 807777

E-mail: dr.hero85@mail.ru

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Ruziboyzoda Kakhramon Ruziboy

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases № 1, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139

Tel.: +992 (930) 807777

E-mail: dr.hero85@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ГМК, РКР

Сбор материала: РКР, СБИ

Статистическая обработка данных: РКР, АСМ

Анализ полученных данных: ГМК, РКР, АСМ, СБИ

Подготовка текста: РКР

Редактирование: ГМК

Общая ответственность: РКР

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: GМК, RKR

Data collection: RKR, SBI

Statistical analysis: RKR, ASM

Analysis and interpretation: GМК, RKR, ASM, SBI

Writing the article: RKR

Critical revision of the article: GМК

Overall responsibility: RKR

Поступила 19.02.22

Принята в печать 30.06.22

Submitted 19.02.22

Accepted 30.06.22