



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.001>
УДК 616.36-008.5-07-08



Кашаева М.Д.¹, Прошин А.В.^{1,2}, Дюков Д.С.¹✉, Прошина Л.Г.¹, Тимучас А.³

¹ Институт медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия

² Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева, Москва, Россия

³ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Клинико-лабораторное обоснование результативности комплексного предоперационного лечения при неопухолевых механических желтухах

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кашаева М.Д. – дизайн исследования, анализ материала, написание текста; Прошин А.В. – концепция, анализ материала, редактирование; Дюков Д.С. – сбор и анализ материала; Прошина Л.Г. – концепция, анализ материала, редактирование; Тимучас А. – сбор и анализ материала.

Подана: 27.09.2023

Принята: 12.02.2024

Контакты: dmitry.dyukov@novsu.ru

Резюме

Введение. Нарастающая печеночная недостаточность является главной причиной высокой летальности при билиарной окклюзии доброкачественного генеза. Отсутствие единых подходов к клинико-лабораторной диагностике и консервативной терапии при доброкачественной механической желтухе определяет актуальность проблемы, побудившей к выполнению и ставшей предметом настоящего исследования.

Цель. Повысить эффективность лечения неопухолевых механических желтух с разной продолжительностью холестаза путем оптимизации клинико-лабораторной диагностики заболеваний и усовершенствования тактики предоперационной подготовки пациентов.

Материалы и методы. Осуществлены анализ и трактовка результатов клинико-лабораторных исследований и лечения 106 пациентов с явлениями холестаза. В диагностический комплекс помимо стандартных исследований включены оценка синдрома эндогенной интоксикации по сорбционной способности эритроцитов, определение показателей функционального состояния печени по результатам выполнения биохимических исследований, а также состояния гемостаза – по характеризующим реологию свойствам крови.

Результаты. При билиарной окклюзии продолжительностью до 10 и 14 суток отмечаются клинико-лабораторные признаки холестаза, умеренная диспротеинемия, гипербилирубинемия и гипер-бета-липопротеинемия. При трехнедельной желтухе наряду с ростом холестатических процессов прогрессируют цитолитические, усугубляются нарушения соотношения липидных фракций, нарастает эндогенная интоксикация. Выявляются значительные патологические изменения в системе гемостаза и реологии крови.

Выводы. Использование предложенной тактики выявления нарушений в системах гомеостаза и гемостаза, а также активно осуществляемой специальной предоперационной терапии, нацеленной на улучшение показателей физико-химических свойств крови и функционального состояния печени, в течение не менее 3–5 суток по поступлении пациентов в стационар и в послеоперационном периоде способствует достижению значительного снижения послеоперационной летальности (в 4,2 раза).

Ключевые слова: клинико-лабораторные методы исследования, показатели гемостаза и реологии крови, показатели функциональной способности печени, неопухолевая механическая желтуха

Kashaeva M.¹, Proshin A.^{1,2}, Dyukov D.¹✉, Proshina L.¹, Timouyasse A.³

¹ Institute of Medical Education of Novgorod State University
named after Yaroslav the Wise, Veliky Novgorod, Russia

² Moscow State Clinical Hospital named after V.V. Veresaev, Moscow, Russia

³ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian
State Medical University, Minsk, Belarus

Clinical and Laboratory Substantiation of Comprehensive Preoperative Treatment Effectiveness in Non-tumor Mechanical Jaundice

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kashaeva M. – research design, material analysis, text writing; Proshin A. – concept, material analysis, editing; Dyukov D. – material collection and analysis; Proshina L. – concept, material analysis, editing; Timouyasse A. – material collection and analysis.

Submitted: 27.09.2023

Accepted: 12.02.2024

Contacts: dmitry.dyukov@novsu.ru

Abstract

Introduction. Progressive liver failure is the main cause of high mortality in benign biliary occlusion. The lack of unified approaches to clinical and laboratory diagnostics and conservative therapy for benign mechanical jaundice determines the relevance of the issue, which became the subject of this study.

Purpose. To increase disease management effectiveness in non-tumor mechanical jaundice with various duration of cholestasis by optimizing clinical and laboratory diagnostics and improving tactics of patients' preoperative preparation.

Materials and methods. The results of clinical and laboratory tests and treatment of 106 patients with cholestasis were analyzed and interpreted. In addition to conventional tests, the diagnostic panel included assessment of endogenous intoxication syndrome by erythrocyte sorption capacity, determination of liver function indicators by the results of biochemical tests, as well as hemostasis status by blood rheology.

Results. The results of the study showed that in biliary occlusion lasting up to 10 and 14 days, clinical and laboratory signs of cholestasis, moderate dysproteinemia, hyperbilirubinemia



and hyper-beta-lipoproteinemia were observed. In three-week jaundice, along with growth of cholestatic processes, cytolytic processes have progressed, disorders of lipid fractions ratio have aggravated, and endogenous intoxication has increased. Significant pathologic changes in hemostasis system and blood rheology were revealed.

Conclusions. Early detection of homeostasis and hemostasis disorders and active special preoperative therapy aimed at improving the physical and chemical properties of blood and the functional state of the liver for at least 3–5 days upon admission of patients in hospital and in postoperative period contributes to a significant reduction in postoperative mortality (by 4.2 times).

Keywords: clinical and laboratory tests, hemostasis and blood rheology indicators, liver functionality indicators, non-tumor obstructive jaundice

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значимые достижения медицинской науки, в последние десятилетия продолжает оставаться высоким уровень заболеваемости болезнями органов гепатобилиарной системы, главным образом за счет продолжающегося расширения контингента пациентов с желчнокаменной болезнью и, соответственно, – с механической желтухой [1, 2]. Развитие тяжелых морфофункциональных изменений в ткани печени, связанных с холестазом, представляет собой весьма актуальную и до конца не решенную задачу современной клинической медицины. Частота летальных исходов при холестазе неопухолевого генеза достигает больших значений и колеблется в пределах от 7 до 69% [2, 3]. Следует отметить, что тяжесть клинических симптомов, особенности послеоперационного периода, количество и качество осложнений, вероятность развития печеночной недостаточности, показатели летальности и возможный прогноз тесно связаны с продолжительностью механической желтухи и показателями билирубинемии [4, 5]. Применение современных методов диагностики, дооперационной декомпрессии билиарной системы, детоксикационной терапии позволило значительно улучшить результаты применения различных лечебных методик у пациентов с неопухолевыми холестазом, но полностью не решило проблему [6, 7].

Нарастающая печеночная недостаточность является главной причиной высокой летальности при билиарной окклюзии доброкачественного генеза. Прослеживается четкая взаимосвязь расстройств гемодинамики, реологических характеристик крови, выраженной интоксикации с тяжелыми функциональными и структурными изменениями в печени. Как правило, клинические проявления билиарной окклюзии появляются позднее, чем лабораторные, и не совпадают со степенью изменения параметров реологии и гемокоагуляции. Нарушения функции гепатоцитов связаны с патологическими изменениями структуры их клеточных мембран, на которые оказывают существенное влияние состав липидов клеточной оболочки, содержание жирных кислот и холестерина. Вследствие затруднения выведения холестерина из клетки происходит снижение эластичности клеточных оболочек, уменьшается деформируемость эритроцитов и развиваются расстройства микроциркуляции, снижается способность к транспорту кислорода и нарастает гипоксия тканей. Накопление билирубина и желчных кислот способствует усугублению выраженности эндогенной

интоксикации и сопровождается активацией агрегационной способности клеток крови, снижается их осмотическая резистентность, что еще больше ухудшает работу гепатоцитов и запускает порочный круг, вновь нарушая функцию печени. Усиление свертывающей способности крови вызывает развитие коагулопатии потребления, что в дальнейшем стимулирует местную и общую гипокоагуляцию и ДВС-синдром у пациентов с механической желтухой [7–9].

Сравнительная оценка эффективности терапии пациентов с механической желтухой в различных клиниках затруднена из-за отсутствия единых количественных критериев оценки степени тяжести нарушения функций печени. Наиболее часто используемыми показателями являются уровень билирубина, активности ферментов печеночного профиля, концентрация общего белка и его фракций, протромбина, а также выраженность неврологической симптоматики [9, 10].

В то же время уделяется мало внимания нарушениям агрегатного состояния крови, обусловленным диспротеинемией, нарушениями липидного обмена, эндогенной интоксикацией, а также расстройствам лимфодинамики вследствие внутripеченочного перинуклеарного отека с усилением лимфообразования и сбросом в лимфу токсичной желчи с повышением лимфатического и портальной лимфатической системы давления [10, 11].

Нерешенность целого ряда подходов к клинико-лабораторной диагностике и консервативной терапии при доброкачественной механической желтухе определяет актуальность проблемы, явившейся предметом настоящего исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить эффективность лечения неопухолевых механических желтух с разной продолжительностью холестаза путем оптимизации клинико-лабораторной диагностики заболеваний и усовершенствования тактики предоперационной подготовки пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Осуществлены анализ и трактовка результатов клинико-лабораторных исследований и лечения 106 пациентов с диагнозом «механическая желтуха доброкачественной этиологии». Пациенты находились на лечении в хирургических отделениях российских и зарубежных клиник (областной и центральной городской клинических больниц г. Великого Новгорода; в областном центре хирургической гепатологии г. Алматы; центральной клинической городской больницы скорой медицинской помощи, хирургических стационарах медицинской академии последипломного образования г. Санкт-Петербурга) в период с 2019 по 2022 год.

Распределение пациентов по возрасту было в границах от 20 лет до 91 года, среди них в возрасте старше 60 лет – 69 (65,5%); количество мужчин – 23 (22%), женщин – 82 (78%).

Причинами, вызвавшими билиарную окклюзию, были холедохолитиаз – в 76% случаев, хронический панкреатит – в 11%, рубцовое сужение общего желчного протока – в 9% и стеноз большого дуоденального сосочка – в 4% случаев. У поступивших пациентов была выявлена сопутствующая патология в виде ишемии миокарда, артериальной гипертензии, атеросклероза, пневмосклероза и хронического пиелонефрита: данные заболевания встречались в 34% случаев в старшей возрастной группе.



С учетом длительности билиарной окклюзии выделены три клинические группы, первая из которых включала в себя 35 пациентов (33%) с 10-суточной окклюзией, вторая – 37 пациентов с 2-недельной желтухой и третья – 33 пациентов (31%) с холестазом длительностью до 3–6 недель.

Наиболее характерными жалобами при разных формах холестаза были интенсивные боли в эпигастральной и правой подреберной областях, пожелтение кожи и склер; вялость, снижение работоспособности, быстрая утомляемость; снижение аппетита или его отсутствие, тошнота и рвота; длительный кожный зуд; нарушения дефекации в виде запоров или послаблений; в случае развития бактериальных осложнений отмечались лихорадка, повышение температуры тела, усиление слабости, тахикардия.

Всем пациентам выполнена комплексная клиничко-лабораторная диагностика. Диагностический алгоритм включал в себя использование лабораторных маркеров цитолиза, холестатического, воспалительного синдрома, эндогенной интоксикации и гепатопривного синдрома. Проведенное на гематологическом анализаторе Coulter® UniCel DxH 800 (Beckman Coulter, США) исследование морфологического состава крови было дополнено определением содержания тромбоцитов по Фонию [12]. Выполнялись общий анализ мочи и расширенное биохимическое исследование крови. Оценка метаболических характеристик плазмы крови осуществлялась с использованием стандартных методов биохимического исследования [12].

Мониторинг функциональных процессов в печени реализовывался путем определения концентрации конъюгированного и неконъюгированного билирубина, активности ферментов крови (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы), показателей содержания белков крови (общего белка, белковых фракций), концентрации остаточного азота. При этом оценивался суммарный (общий) азот плазмы крови (включающий в себя азот мочевины, азот аминокислот, креатина, мочевой кислоты, индикана, аммиака) колориметрическим методом с реактивом Нesslera (метод Аселя) [12–14] и отдельно уровень мочевой кислоты как один из информативных тестов оценки функционального состояния печени. Для оценки спектра липидов сыворотки крови определялся уровень общего холестерина фотоколориметрическим способом на аппарате Vitalab 10 с применением ферментативного реагента фирмы Labsystems Oy (Finland) и лецитина колориметрическим методом [12, 13]. Содержание липопротеинов низкой и очень низкой плотности (бета-липопротеины) в сыворотке крови устанавливалось по методу Rifkind B [12].

Оценка системы гемостаза проведена на основании исследования показателей протромбинового индекса по Котовщиковой [15], устойчивости плазмы к гепарину по Сигу, плотности фибриногена по Рутберг [16], уровню фибриназной активности по Сигу – Дукерту и фибринолитической активности по Kowalsky [16].

Оценка реологических характеристик крови проводилась по показателям гематокрита (Ht) (исследования выполнены на сепараторе Adamson), кажущейся динамической вязкости ($K_{ДВ} - \eta_{\kappa}$) и предельного напряжения сдвига ($ПНС - \tau_0$) – по коэффициенту деформируемости эритроцитов (КДЭ) (определяли на лазерном спектрометре); определялись коэффициент агрегации эритроцитов (КАЭ) и осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ).

Для установления параметров реологии крови был использован автоматический осевой манжетный прибор для определения вязкости жидкой фазы вещества на

основе свободно плавающего внутреннего цилиндра по Аксёнову Д.А., Любинскому В.Л., Сеньшину С.П. [17]. Применен малый диапазон скоростей сдвига – от 10 до 140 с^{-1} при скорости оборота наконечника от 0,437 до 1,43 с^{-1} . Для того чтобы исключить изменение реологических свойств в момент исследования, образцы крови пациента разбавляли стабилизатором в соотношении 4:1 по методу Левтова А.В. [18]. Для вычисления кажущейся динамической вязкости (КДВ) применяли формулу $\text{КДВ} = (V_p)$, где $V_p = 1 \text{ с}^{-1}$. Для вычисления коэффициента агрегации эритроцитов использовали формулу Merile: $\text{КАЭ} = (\text{ПНС} / \text{Нт} - \text{Н}_0)3$, где Н_0 – константа, равная 5. С целью более точного и объективного вычисления указанных параметров нами была разработана электронная цифровая программа обработки данных. Оценка интенсивности синдрома эндогенной интоксикации проведена по методологии, связанной с исследованием альбумина [19–21], и на основании сорбционной способности эритроцитов (ССЭ) по методу Тогайбаева – Кургузкина [22].

Все включенные в данное исследование пациенты с учетом последовательности осуществления лечебно-диагностических методов исследования и характера предоперационной подготовки были разделены на контрольную и основную группы. Пациенты с неопухолевой механической желтухой (30 человек), оперированные сразу после кратковременной (2–18 часов) стандартной подготовки, вошли в состав контрольной группы. Исследуемые в данной группе с учетом морфофункциональных изменений распределены по срокам билиарной окклюзии, 20 пациентов были с продолжительностью билиарной окклюзии до 10 суток, 10 пациентов – со сроком холестаза до 2 недель. Пациенты, оперированные после 3–5 суток проведения консервативной многокомпонентной предоперационной подготовки, разработанной в наших клиниках, составили основную группу, в нее включены 72 человека. Пациенты были распределены на группы в зависимости от длительности заболевания: 42 человека были со сроками холестаза до 10 суток, 10 – с продолжительностью билиарной окклюзии до 2 недель и 20 – с длительностью желтухи 3–6 недель. Пациентам контрольной группы проводилась лапароскопическая холецистэктомия с наружным дренированием холедоха. В основной группе в зависимости от причин холестаза и степени тяжести состояния пациента выполнялись мини-инвазивные операции: лапароскопическая холецистэктомия, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, наружное и внутреннее дренирование грудного протока, чрескожное чреспеченочное дренирование желчных путей.

Статистический анализ полученных результатов проводился посредством программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) с использованием программы Microsoft Excel 2007. Применялся способ вариационной параметрической статистической обработки данных по Фишеру – Стиуденту и анализ распределения данных по критерию Фридмана и конкордации Кэндалла. Согласно методике Фишера – Стиудента проводилось определение средней арифметической величины из выбранного цифрового ряда (M), средней ошибки (m) и критерия Стиудента (t). Полученные показатели относили к достоверным в случае нахождения критерия вероятности в пределах $p < 0,01$ и $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что у пациентов с длительностью билиарной окклюзии до десяти суток снижается содержание общего белка на 3%, уменьшается уровень альбумина



на 30% (в 1,4 раза), при этом повышается содержание гамма-глобулинов на 47% (в 1,5 раза), фиксируется снижение альбумин-глобулинового коэффициента в 2 раза (у 48% исследуемых). Подобные изменения отражают раннее развитие диспротеинемии. На фоне нарастания концентрации общего билирубина в 2 раза у 10% обследуемых, в 4 раза – в 75% случаев и в 9 раз – у 15% от общего количества исследованных пациентов повышаются показатели связанного (прямого) билирубина в 6 раз у 10% пациентов, в 12 раз – у 40% обследуемых и в 13–28 раз у 5% заболевших. Уровень остаточного азота увеличивается в 1,3 раза у большинства исследуемых пациентов (85%). Активность щелочной фосфатазы возрастает в 1,5 раза у 45% пациентов и в 3 раза – у 55% обследуемых, что подтверждается при статистическом анализе по Фридману – Кэндаллу, поскольку видна значительная плотность показателей в коридоре 25–75% и происходит смещение медианы в среднюю треть (рис. 1, табл. 1). Все приведенные параметры являются маркерами холестаза, и результаты выполненного исследования свидетельствуют о нарастании воспалительных и холестатических процессов. При этом у пациентов первой группы цитолиза еще не выявлено, так как уровень активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), несмотря на тенденцию к повышению, находился в границах нормы (табл. 1).

При анализе спектра липидов отмечено, что уровень холестерина остается в границах нормы, показатели лецитина умеренно повышаются на 5–13% (45% обследуемых), содержание бета-липопротеинов увеличивается в 2 раза (у 70% пациентов). Изменения спектра липидов существенно влияют на состояние мембран клеток крови, что приводит к нарушениям реологических характеристик и агрегационных свойств крови. У пациентов данной группы отмечалось умеренное увеличение свертываемой способности крови на фоне стабильной работы фибринолитической системы (табл. 2).

В результате анализа показателей гомеостаза у пациентов с длительностью билиарной окклюзии до двух недель выявлено, что повышается активность АЛТ в 3 раза (у 43% обследованных), с высокой достоверностью возрастает содержание остаточного азота, значительно увеличивается активность щелочной фосфатазы, в 2 раза возрастает уровень бета-липопротеинов. У 8% обследуемых пациентов данной группы на фоне диспротеинемии выявляется гипопропротеинемия. Проявляется тенденция к увеличению уровня конъюгированного и неконъюгированного билирубина. С использованием критерия Фридмана и конкордации Кэндалла отмечаются смещение медианы и возрастание размаха данных от 30 до 210.

Таким образом, при двухнедельной доброкачественной желтухе выявляется повышение показателей маркеров воспалительного синдрома и холестаза, а также умеренное возрастание показателей маркеров цитолиза (табл. 1).

На основании анализа лабораторных данных пациентов со сроками холестаза до 3–6 недель выявлено продолжение тенденции к нарастанию диспротеинемии; более значительной становится гамма-глобулинемия, количество случаев гипопропротеинемии выросло до 20% обследованных. В группе пациентов с большой продолжительностью доброкачественной механической желтухи отмечено резкое повышение уровня билирубина – в 2,7 раза: его цифровые показатели возрастают от 200 мкмоль/л (у 45% пациентов) до 500 мкмоль/л (у 40% обследованных). Отмечено умеренное увеличение уровня остаточного азота (в среднем на 25%). Значительно и достоверно возрастает уровень активности ферментов сыворотки крови. Так, активность

Таблица 1

Исходные биохимические показатели у пациентов с разной продолжительностью проявления холестаза

Table 1

Baseline biochemical parameters in patients with various duration of cholestasis

Название показателей		Холестаз 10 суток	Холестаз 14 суток	Холестаз 3–6 недель	Нормальные параметры
Белки плазмы крови	Общий белок (г/л)	65,751 0,301 63,5–75,8	67,932 1,811 58,5–88,2	63,671 0,901 55–74	60–88
	Альбумин (%)	42,763 0,411 38,6–54,6	42,754 0,912 38–48	41,653 0,823 33,0–53,0	55–62
	Гамма-глобулины (%)	23,645 0,302 23,2–30,8	24,522 0,311 21,8–27,8	28,213** 0,832 22,2–40,6	15,1–21,0
	Коэффициент альбумин/ глобулины	0,765 0,021 0,62–0,91	0,773 0,021 0,61–0,92	0,761 0,032 0,49–1,13	1,2–2,0
Остаточный азот	Суммарный азот крови (ммоль/л)	23,945 0,211 19–26	24,833* 0,332 21–31	25,021 0,912 16,4–36,2	14,0–20,5
	Мочевая кислота (ммоль/л)	0,541 0,021 0,30–0,56	0,564 0,031 0,51–0,61	0,553 0,091 0,17–0,66	0,16–0,50
Билирубин	Общий (мкмоль/л)	81,753 6,612 33,2–180,0	93,121 2,445 30,0–210,0	225,322* 15,412 68,8–500,0	8,55–20,5
	Прямой (мкмоль/л)	64,844 5,322 26,8–144,0	81,433 2,211 10,0–175,0	107,897* 13,802 27,2–282,5	1,7–5,1
Ферменты	АЛТ (ммоль/(ч*л)	0,713 0,091 0,22–2,00	0,924 0,053 0,14–1,80	2,623** 0,022 0,74–3,66	0,1–0,68
	АСТ (ммоль/(ч*л)	0,405 0,01 0,14–0,50	0,613* 0,03 0,07–1,80	0,754* 0,03 0,18–0,94	0,1–0,45
	Коэффициент De Rittis	0,564 0,02 0,37–0,83	0,685* 0,03 0,07–1,80	0,301 0,009 0,22–0,43	1
	Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	136,142 4,524 85–190	192,522* 11,202 80–280	262,234 12,431 101–370	10–60
Липиды	Общий холестерин (ммоль/л)	4,203 0,06 3,2–5,2	4,802 0,10 3,0–6,0	6,043* 0,19 4,80–9,10	3,1–6,0
	Лецитин (ммоль/л)	1,714 0,042 1,2–2,26	2,122* 0,082 1,2–3,2	3,772* 0,122 2,32–4,89	1,1–2,0
	Бета-липопротеиды (г/л)	12,133 0,234 8,2–15,0	26,222* 0,411 10,0–42,0	61,756* 1,766 40,2–79,8	1,3–7,3

Примечание: * различие по длительности билиарной окклюзии достоверно.

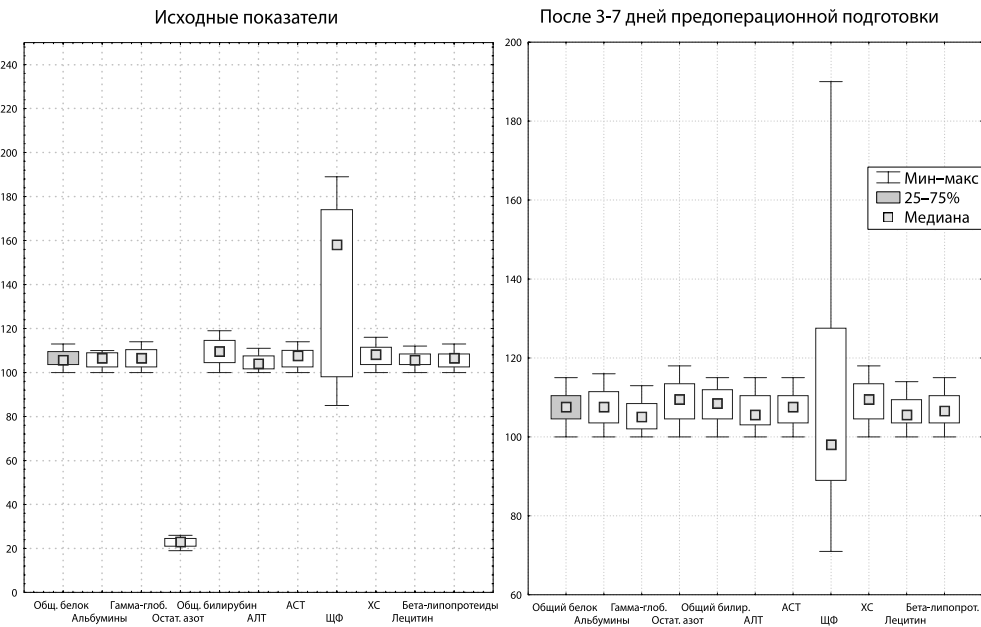


Рис. 1. Анализ параметров гомеостаза при билиарной окклюзии сроком до 10 суток. Критерий Фридмана и конкордации Кэндалла
Fig. 1. Analysis of homeostatic parameters in biliary occlusion for up to 10 days. Friedman's criterion and Kendall's concordance

АЛТ повышается в три раза (у 65% пациентов), АСТ – в два раза (у 75% обследованных), показатель щелочной фосфатазы увеличивается в 4 раза. Снижается в 3,7 раза показатель коэффициента De Rittis. Факт патологического изменения уровня ферментов подтверждается в ходе статистической обработки по Фридману – Кэндаллу. Регистрируется подъем медианы, высокая плотность показателей и уменьшение размаха пограничных величин, за исключением щелочной фосфатазы, размах величин которой расширяется (рис. 2).

В спектре липидов также происходят патологические изменения в виде нарастания уровня холестерина, лецитина (у 30% пациентов), увеличения содержания бета-липопротеинов в 5–10 раз. Таким образом, при длительных доброкачественных желтухах увеличиваются показатели не только маркеров холестаза, но и маркеров цитолиза, снижается функциональная способность печени, что ведет к более тяжелым нарушениям структуры клеточных мембран и значительным реологическим расстройствам.

На основании оценки показателей физико-химических характеристик крови выявлено, что при десятисуточной билиарной окклюзии снижается количество эритроцитов до $3,20 \times 10^{12}/л$ (у 35% обследуемых), тромбоцитов – от $292 \times 10^9/л$ (у 70% пациентов) до $70 \times 10^9/л$ (у 2% заболевших). Отмечено увеличение содержания гемоглобина от 113 г/л до 119 г/л и гематокрита от 33% до 38% (у 55% пациентов) (табл. 2).

Анализ данных исследования реологии крови у пациентов с длительностью холестаза до десяти суток показал тенденцию к незначительному увеличению показателя

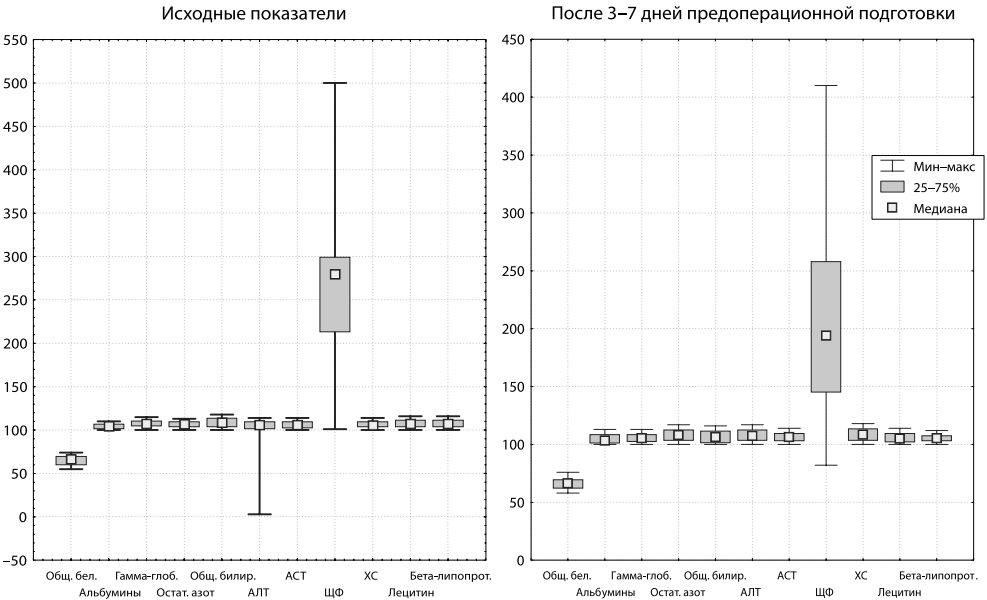


Рис. 2. Анализ параметров гомеостаза при билиарной окклюзии 3–6 недель. Критерий Фридмана и конкордации Кэндалла
Fig. 2. Analysis of homeostatic parameters in biliary occlusion of 3–6 weeks. Friedman’s criterion and Kendall’s concordance

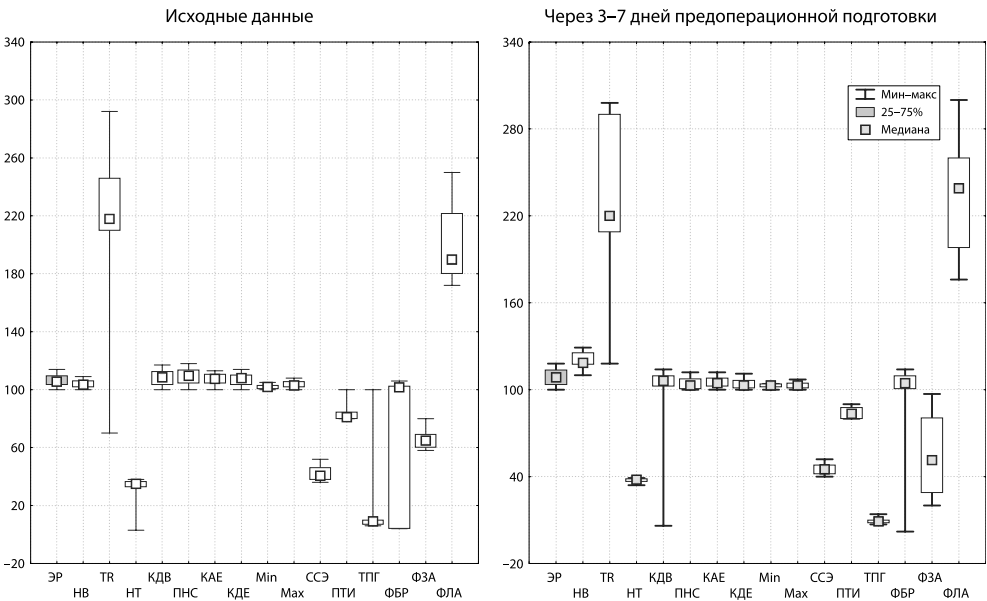


Рис. 3. Анализ параметров гемостаза и реологии при билиарной окклюзии до 10 суток. Критерий Фридмана и конкордации Кэндалла
Fig. 3. Analysis of hemostatic and rheological parameters in biliary occlusion up to 10 days. Friedman’s criterion and Kendall’s concordance

динамической вязкости от 4,80 мПа·с до 7,98 мПа·с, предельно происходящего на-пряжения сдвига от 0,35 н/м²×10⁻³ до 1,45 н/м²×10⁻³ (у 50% пациентов). Способность эритроцитов к изменению своей формы при движении в просвете сосудов (КДЭ) на-чала уменьшаться и находилась на среднем уровне 0,299 ед. Показатель эритроци-тарной осмотической устойчивости (ОРЭ) в минимальных значениях колебался от 0,38% до 0,46%, а в максимальных значениях – от 0,20% до 0,34%, подобные измене-ния отмечались в 60% случаев.

Параметры фибринолитической активности крови находились на уровне от 172 до 250 мин., что говорит о пока еще стабильном состоянии системы с тенденцией к активации (табл. 2). У пациентов с длительным периодом билиарной окклюзии сро-ком до 3–6 недель отмечалось достоверное уменьшение количества клеток крови (от $p<0,05$ до $p<0,01$). Сравнение аналогичных цифр динамической вязкости при десятидневном холестазе показало, что у пациентов третьей группы отмечалось увеличение показателей в 1,2 раза. При этом параметры предельного напряжения сдвига были сходными с данными обследованных первой группы. В группе обследо-емых с длительным холестазом отмечается повышение агрегационной способности эритроцитов на фоне снижения их деформируемости. Отмечено повышение уровня эндогенной интоксикации в 1,2 раза по показателю сорбционной способности эри-троцитов (табл. 1, рис. 4).

При анализе результатов исследования коагулограммы у пациентов с длитель-но протекающими (до 3–6 недель) формами доброкачественной обтурационной желтухи выявлено снижение протромбинового индекса до 54%, содержания фи-бриногена – до 1,08 г/л, увеличение показателя устойчивости плазмы к гепарину – до 3 мин. на фоне ускорения фибринолиза до 38 сек. Констатировано уменьшение коагуляционного потенциала у 60% пациентов и усиление коагуляционной актив-ности у 40% обследованных.

Таким образом, при длительной обтурации желчных путей нарастает эндогенная интоксикация, снижаются функциональные способности печени и происходит моду-ляция системы гемостаза в виде увеличения вязкости крови, агрегации эритроци-тов, снижения их деформируемости, развития гипокоагуляции и активации фибри-нолиза (рис. 4).

Таблица 2
Исходные показатели гемостаза и реологии крови у пациентов с разной продолжительностью проявления холестаза
Table 2
Baseline indicators of hemostasis and blood rheology of patients with cholestasis

Название показателей		Холестаз 10 суток	Холестаз 14 суток	Холестаз 3–6 недель	Параметр нормы
Клеточный состав крови	Эритроциты (×10 ¹² /л)	4,124 0,051 3,20–4,98	3,668 0,051 3,15–4,70	3,478* 0,072 3,10–4,50	4,0–5,0
	Гемоглобин (г/л)	118,763 0,912 113,0–132,0	114,941 0,834 100,0–127,0	104,321* 1,823 86–122	120–160
	Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	220,434 3,712 70,0–292,0	203,762 5,111 115,0–287,0	187,781* 6,522 108–280	180–320

Окончание таблицы 2

Название показателей		Холестаз 10 суток	Холестаз 14 суток	Холестаз 3–6 недель	Параметр нормы
Реология крови	Гематокрит (%)	36,763 0,203 33,0–38,0	33,651 0,402 28,4–36,7	31,721* 0,501 26–36	36–50
	Кажущаяся динамическая вязкость (мПа·с)	6,987 0,142 4,80–7,98	7,047 0,121 5,78–8,32	8,079* 0,105 6,79–8,78	4,73–6,90
	Предельное напряжение сдвига (н/м²×10 ⁻³)	0,976 0,051 0,35–1,45	0,968 0,052 0,32–1,45	0,987 0,081 0,28–1,46	0,11–0,89
	Коэффициент агрегации эритроцитов (Н/м²×10 ⁻³)	1,587 0,055 1,15–2,28	2,253 0,054 1,76–2,86	2,727* 0,063 2,17–3,45	0,50–2,29
	Коэффициент деформируемости эритроцитов (ед.)	0,299 0,004 0,246–0,340	0,292 0,004 0,240–0,323	0,277* 0,004 0,232–0,304	0,360–0,380
Осмотическая резистентность эритроцитов	min (%)	0,411 0,004 0,376–0,456	0,388 0,004 0,350–0,441	0,370* 0,004 0,320–0,400	0,400–0,450
	max (%)	0,269 0,006 0,201–0,340	0,229 0,004 0,182–0,273	0,189* 0,003 0,160–0,233	0,270–0,350
Сорбционная способность эритроцитов	%	45,673 0,710 36,112–52,010	50,956 0,712 44,021–56,622	54,121* 0,711 48,023–62,024	30–40
Коагулограмма	Протромбиновый индекс (%)	88,761 0,922 80,0–100,0	84,673 1,711 67,0–105,1	79,662* 2,705 54,0–108,0	80–100
	Толерантность плазмы к гепарину (мин.)	8,776 0,302 6,01–12,02	10,466 0,511 4,61–16,22	11,175* 0,812 3,03–18,03	7–11
	Фибриноген (г/л)	3,809 0,051 3,080–4,420	2,867 0,120 2,170–4,570	1,936* 0,183 1,080–4,680	2,20–4,00
	Фибриназа (сек.)	68,651 0,902 58,0–80,0	68,782 1,704 47,6–92,0	67,781 2,805 38–100	55–85
	Фибринолитическая активность крови (мин.)	230,931 3,511 172–250	200,824 5,612 140–265	170,907* 7,712 108–280	180–240

Примечание: * различие по длительности билиарной окклюзии достоверно.

Впоследствии данные нарушения приводят к развитию геморрагических или тромботических осложнений в послеоперационном периоде (табл. 2, рис. 4).

Следовательно, выявление нарушений гемостаза и гомеостаза при помощи современных комплексных лабораторных методов и активная предоперационная терапия являются приоритетными задачами в лечении пациентов с разными формами холестаза. Ориентация в диагностике только на клинические проявления болезни может привести к позднему обнаружению тяжелых морфофункциональных нарушений в печени и, как следствие, – полиорганной недостаточности. Выполненное оперативное вмешательство в таком случае сопровождается высокой летальностью.

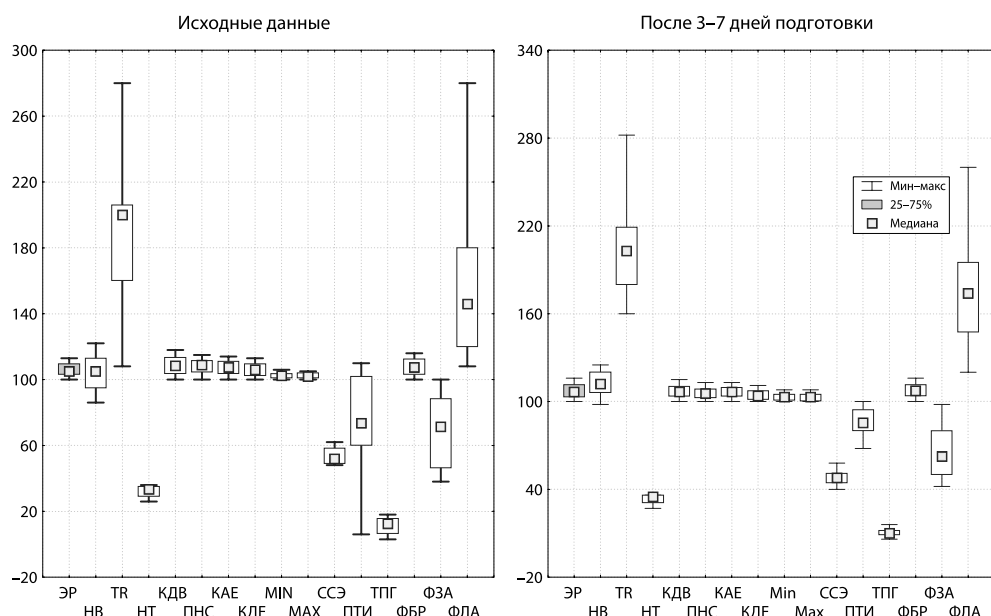


Рис. 4. Анализ параметров гемостаза и реологии крови при холестазах 3-6 недель. Критерий Фридмана и конкордации Кэндалла
Fig. 4. Analysis of hemostatic and blood rheology parameters in cholestasis 3-6 weeks Friedman's criterion and Kendall's concordance

Поэтому необходимо проводить не только раннюю диагностику скрытых признаков развития осложнений, но и достаточную по длительности и содержанию предоперационную коррекцию выявленных нарушений.

Предоперационное лечение составлялось индивидуально, его объем и длительность были связаны с выявленными изменениями гомеостаза, реологии крови и нарушениями функции печени, длительности билиарной окклюзии, тяжести состояния пациента. В первой группе с длительностью холестаза до десяти суток сроки консервативной терапии в среднем составляли от трех до четырех суток. В случае более продолжительной механической желтухи (от двух до трех и шести недель) комплексное лечение проводилось от 4 до 7 суток. Предоперационное лечение было многокомпонентным и зависело от клинко-лабораторных показателей, для коррекции выявленных нарушений применялись мембранотропные, гепатотропные, дезагрегантные, гемокомпонентные, белковозаместительные, полиэлектrolитные, дезинтоксикационные, поляризующие, иммуностимулирующие, витаминсодержащие средства. В процессе лечения проводились повторные лабораторные исследования для контроля состояния гемостаза и гомеостаза в динамике.

После проведенной консервативной предоперационной подготовки пациентов первой группы с длительностью холестаза до десяти суток незначительно улучшился клеточный состав крови (средний показатель эритроцитов составил $4,17 \pm 0,08 \times 10^{12}/л$, тромбоцитов – $235,7 \pm 8,2 \times 10^9/л$). Гематокрит в среднем приблизился к норме – $38,2 \pm 0,4$ г/л. Отмечена достоверная нормализация показателей

предельного напряжения сдвига (в среднем $0,39 \pm 0,02 \text{ н/м}^2 \times 10^{-3}$), что способствует улучшению свойств текучести крови в микроциркуляторном русле. Остальные показатели – такие как кажущаяся динамическая вязкость (КДВ), коэффициент агрегации эритроцитов (КАЭ) – претерпели изменения в сторону нормализации, проявив колебания показателей в пределах нормальных цифровых значений. После комплексного лечения отмечалось уменьшение фибриназной ($51,9 \pm 2,9$ сек.) и фибринолитической ($231,1 \pm 5,05$) активности крови.

Диаграмма статистического анализа Фридмана – Кэндалла демонстрирует расширение разлета показателей у 25–75% пациентов с тенденцией к повышению, медиана передвигается вверх, что доказывает стабилизацию фибринолитической и фибриназной активности крови. Происходит уменьшение «разлета» показателей толерантности плазмы к гепарину и восстановление уровня содержания фибриногена, выявляется возрастание плотности показателей в средней части цифрового коридора и перемещение медианы в центральную позицию.

На основании анализа морфофункционального состояния печени и системы гомеостаза у пациентов после проведенной им консервативной терапии выявлено улучшение параметров липидного спектра, снижение уровня бета-липопротеинов. Отмечены значимые сдвиги в сторону нормализации практически всех изученных показателей гомеостаза (при $p < 0,05$ – $0,01$). Снизились уровень гамма-глобулинемии и показатель выраженности диспротеинемии (на 6%), гипербилирубинемии, трансаминаземия; уровень активности щелочной фосфатазы снизился на 19–20%, достигла нормального уровня концентрация остаточного азота. Показатели содержания билирубина и активности АЛТ снизились, но не достоверно. Комплексная предоперационная подготовка позволила улучшить показатели гомеостаза, и это дало возможность выполнить оперативные вмешательства на желчных протоках с лучшими результатами (табл. 3).

При анализе результатов лечения пациентов с длительностью холестаза до двух недель выявлено незначительное изменение количества форменных элементов крови, цифровые величины физико-химических свойств крови уменьшились, но при сопоставлении с нормой оказались незначительно повышенными. При рассмотрении данных реологии крови выявлено уменьшение эритроцитарной агрегации (КАЭ) от $1,21 \text{ н/м}^2 \times 10^{-5}$ до $2,25 \text{ н/м}^2 \times 10^{-5}$, улучшение способности эритроцитов к деформации в кровеносном русле (КДЭ) от 0,256 ед. до 0,337 ед., возрастание устойчивости эритроцитов к воздействию неблагоприятных факторов (ОРЭ), минимальная в среднем увеличилась до $0,399 \pm 0,001\%$, максимальная в среднем до $0,242 \pm 0,004\%$. Цифровые величины маркера эндогенной интоксикации по сорбционной способности эритроцитов снизились в среднем до уровня $46,5 \pm 0,6\%$, что свидетельствует о позитивном изменении состояния пациента в процессе лечения.

При анализе данных биохимических исследований выявлены умеренное повышение содержания альбумина (на 8%), уменьшение уровня гамма-глобулинов и полная коррекция гипопроteinемии.

Отмечено снижение концентрации остаточного азота, билирубина и активности щелочной фосфатазы на 28–29%, уменьшение активности ферментов крови. Проявилась направленность к нормализации липидного спектра, выявилось умеренное снижение в крови содержания бета-липопротеинов (табл. 3).

Таблица 3
Показатели биохимии у пациентов с разной продолжительностью проявления холестаза после консервативного лечения
Table 3
Biochemistry parameters of patients with various duration of cholestasis after conservative treatment

Название показателей		Холестаз 10 суток	Холестаз 14 суток	Холестаз 3–6 недель	Нормальные параметры
Белки плазмы крови	Общий белок (г/л)	70,943* 0,622 60–85	67,801 0,912 61,0–77,0	66,239 0,623 62,0–76,0	60–88
	Альбумин (%)	50,743* 0,504 43,3–54,6	49,921* 0,203 49,0–52,1	44,116 0,902 34,0–58,0	55–62
	Гамма-глобулины (%)	18,751* 0,091 18,0–20,2	20,957* 0,212 19,0–24,4	25,119* 0,713 20,0–38,0	15,1–21,0
	Коэффициент альбумин/ глобулины	1,057* 0,022 0,830–1,200	1,009 0,012 0,960–1,090	0,837 0,042 0,510– 1,380	1,2–2,0
Остаточный азот	Суммарный азот крови (ммоль/л)	17,843* 0,211 5,201–22,010	18,967* 0,422 6,001–23,010	21,722 0,511 16,050– 27,811	14,0–20,0
	Мочевая кислота (ммоль/л)	0,476 0,021 0,10–0,52	0,487* 0,042 0,08–0,53	0,516 0,051 0,18–0,58	0,16–0,50
Билирубин	Общий (мкмоль/л)	67,121 5,023 26,2–144,0	66,128* 0,611 7,5–85,0	164,853 4,622 120,9–221,7	8,55–20,5
	Прямой (мкмоль/л)	23,712* 0,712 17,8–32,5	44,910* 0,805 8,0–80,0	108,451 3,501 58,6–128,2	1,70–5,10
Ферменты	АЛТ (ммоль/(ч*л)	0,407 0,041 0,16–1,10	0,585* 0,021 0,04–1,44	1,789* 0,021 0,70–3,00	0,100–0,680
	АСТ (ммоль/(ч*л)	0,259* 0,009 0,120–0,380	0,337* 0,041 0,070–1,100	1,119* 0,052 0,480– 1,700	0,100–0,450
	Коэффициент De Rittis	0,649* 0,021 0,55–0,93	0,278* 0,031 0,07–1,02	0,667* 0,021 0,55–0,93	1
	Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	105,901* 5,221 71–190	67,117* 1,221 55,0–75,0	216,755* 13,421 82,0–410,0	10–60
Липиды	Общий холестерин (ммоль/л)	4,029 0,081 3,00–5,10	4,519 0,081 2,80–5,80	5,187* 0,201 3,80–8,28	3,1–6,0
	Лецитин (ммоль/л)	1,447* 0,041 1,00–2,00	1,890 0,041 1,20–3,00	3,769* 0,121 2,32–4,89	1,1–2,0
	Бета-липопротеиды (г/л)	10,177* 0,403 7,1–19,0	23,367* 0,403 8,2–38,0	61,675** 1,801 40,2–79,8	1,3–7,3

Примечания: * различие до и после лечения достоверно; ** различие по срокам холестаза достоверно.

Таблица 4

Показатели физико-химических свойств крови у пациентов с разной продолжительностью проявления холестаза

Table 4

Indicators of blood physical and chemical properties in patients with various duration of cholestasis

Название показателей		Холестаз 10 суток	Холестаз 14 суток	Холестаз 3–6 недель	Нормальные параметры
Клеточный состав крови	Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,169 0,082 3,20–5,08	3,922 0,073 3,21–4,67	3,745 0,064 3,22–4,48	4,0–5,0
	Гемоглобин (г/л)	119,765 0,922 109,9–129	114,970 1,132 104–124,6	111,953 1,223 97,8–122	120–160
	Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	235,721 8,209 118–298	215,973 7,203 142–291	201,721 6,105 162–282	180–320
Реология крови	Гематокрит (%)	38,172 0,402 30,0–40,0	34,910 0,401 28,5–37,7	32,852 0,402 27,0–36,0	36–50
	Кажущаяся динамиче- ская вязкость (мПа·с)	6,647 0,062 5,5–6,95	7,099 0,091 5,7–7,69	7,386 0,121 6,00–8,43	4,73–6,90
	Предельное напряжение сдвига ($\text{н}/\text{м}^2 \times 10^{-3}$)	0,399* 0,021 0,24–0,68	0,609 0,042 0,43–0,95	0,776 0,0511 0,60–1,25	0,11–0,89
	Коэффициент агрегации эритроцитов ($\text{Н}/\text{м}^2 \times 10^{-5}$)	1,446 0,032 1,20–1,79	1,867 0,052 1,21–2,25	2,087* 0,063 1,24–2,69	0,50–2,29
	Коэффициент деформи- руемости эритроцитов (ед.)	0,310* 0,004 0,250–0,328	0,305 0,004 0,256–0,337	0,297* 0,004 0,262–0,340	0,360–0,380
Осмотическая резистентность эритроцитов	min (%)	0,391 0,002 0,38–0,42	0,399 0,001 0,36–0,45	0,411* 0,001 0,34–0,46	0,40–0,45
	max (%)	0,249* 0,004 0,20–0,30	0,242 0,004 0,18–0,28	0,221* 0,004 0,17–0,26	0,27–0,35
Сорбционная способность эри- троцитов	%	44,901 0,407 40–52	46,461 0,605 41–55	47,875* 0,904 42–58	30–40
Коагулограмма	Протромбиновый индекс (%)	83,922* 0,411 75–90	84,661 1,222 72–94	86,780 2,123 68–100	80–100
	Толерантность плазмы к гепарину (мин.)	9,376 0,211 7,0–12,0	9,751 0,305 6,6–14,1	10,365 0,521 6,2–16,0	7–11
	Фибриноген (г/л)	2,639* 0,181 1,75–5,60	2,336 0,122 1,45–4,20	2,157 0,091 1,20–2,88	2,20–4,00
	Фибриназа (сек.)	51,951* 2,921 20–85	59,122 2,622 32–91	66,117 2,512 42–98	55–85
	Фибринолитическая активность крови (мин.)	231,119* 5,051 170–280	207,765 6,023 145–270	186,931 7,122 120–260	180–240

Примечания: * различие до и после лечения достоверно; ** различие по срокам холестаза достоверно.



Анализ лабораторных показателей гемостаза и их статистическая обработка по Фридману – Кэндаллу у пациентов с холестазом сроком от трех до шести недель после проведенной комплексной консервативной терапии показали, что улучшились гемостазиологические и реологические параметры. Наметилась положительная тенденция к нормализации протромбинового индекса, устойчивости плазмы к гепарину, стабилизировалась фибриназная (медиана расположена ниже середины) и фибринолитическая активность (медиана находится в верхней срединной позиции, уменьшился разброс показателей). Отмечалось достоверное улучшение параметров эритроцитарной агрегации (КАЭ) в среднем до $2,09 \pm 0,06 \text{ н/м}^2 \times 10^{-5}$, способности к изменению формы при движении внутри сосудов (КДЭ) в среднем до $0,297 \pm 0,04 \text{ ед.}$, устойчивость эритроцитов к воздействию неблагоприятных факторов (ОРЭ): минимальная в среднем составила $0,411 \pm 0,001\%$, максимальная – $0,221 \pm 0,004\%$, значительно уменьшилась величина сорбционной способности у эритроцитов (в среднем до $47,9 \pm 0,9\%$), что свидетельствует об уменьшении уровня эндогенной, метаболической интоксикации (табл. 4).

При оценке показателей гомеостаза выявлено уменьшение уровня гамма-глобулинов (в среднем до $25,1 \pm 0,7\%$), снижение активности ферментов крови: АЛТ – в среднем до $1,79 \pm 0,02 \text{ ммоль/(ч*л)}$, АСТ – в среднем до $1,12 \pm 0,05 \text{ ммоль/(ч*л)}$, щелочной фосфатазы – в среднем до $217,5 \pm 13,4 \text{ МЕ/л}$; достоверно улучшились показатели липидного спектра: общего холестерина (в среднем до $5,19 \pm 0,20 \text{ ммоль/л}$), лецитина (в среднем до $3,76 \pm 0,12 \text{ ммоль/л}$), бета-липопротеинов (в среднем до $61,7 \pm 1,8 \text{ г/л}$), однако оставались нарушения в соотношении белковых фракций сыворотки: так, альбумин-глобулиновый коэффициент составил в среднем $0,84 \pm 0,04$. Суммарное содержание азотсодержащих веществ в крови оказалось снижено в среднем до $22,2 \pm 0,5 \text{ ммоль/л}$. Уровень общего билирубина был уменьшен в среднем до $165,5 \pm 4,6 \text{ мкмоль/л}$, прямого билирубина – в среднем до $107,9 \pm 3,5 \text{ мкмоль/л}$. При статистической обработке данных по Фридману – Кэндаллу установлено, что ключевые параметры гомеостаза группируются в границах от 25% до 75% цифрового ряда, медиана сдвигается ниже середины, что подтверждает улучшение состояния пациентов и купирование холестатических процессов в результате консервативной терапии (табл. 3, рис. 2).

Нельзя не отметить, что если при анализе общей летальности в контрольной группе пациентов (без предоперационной подготовки) она составила 23%, то в основной группе (с предоперационной подготовкой) общая летальность была на уровне 5,5%, то есть она оказалась ниже контрольной группы в 4,2 раза. Следовательно, специальная комплексная предоперационная терапия способствует адекватной коррекции нарушений реологии и гомеостаза, восстанавливает работоспособность микроциркуляторного русла, снижает эндогенную интоксикацию за счет улучшения морфофункционального состояния печени и взаимосвязанных с ней органов и систем, а также параметров гомеостаза, что дает возможность получать хорошие результаты хирургического лечения и ожидать благоприятный прогноз в отдаленном периоде.

■ ВЫВОДЫ

1. При билиарной окклюзии продолжительностью до 10 и 14 суток преобладают явления холестаза. При трехнедельной желтухе наряду с увеличением выраженности холестатических процессов прогрессируют цитолитические, усугубляются

расстройства в спектре липидов сыворотки крови, нарастает эндогенная интоксикация.

2. При длительных формах проявления механической желтухи выявляется сочетание грубых изменений спектра липидов (в первую очередь связанное со значительной гиперлипопроотеинемией: до $76 \pm 1,77$ г/л) с увеличением параметров вязкости крови ($8,08 \pm 0,10$ мПа·с), способности эритроцитов к агрегационной активности ($2,73 \pm 0,06$ Н/м² × 10⁻⁵), уменьшается их эластичность и деформируемость ($0,272 \pm 0,004$ ед.), снижается потенциал свертывания крови и увеличивается фибринолитическая активность ($170,9 \pm 7,71$ мин.). Тяжесть нарушений агрегатного состояния крови тесно связана с продолжительностью холестаза.
3. Нарушения параметров гомеостаза и реологии крови проявляются раньше клинических симптомов осложнений. Следовательно, только своевременная, рационально построенная клинико-лабораторная диагностика позволяет выявлять данные изменения и активно проводить специальную предоперационную терапию, нацеленную на улучшение показателей агрегатного состояния крови и функций печени, в течение не менее 3–5 суток после поступления пациента в стационар и в послеоперационном периоде, что способствует снижению послеоперационной летальности в 4,2 раза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pedersen M.R., Mayo M.J. Managing the Symptoms and Complications of Cholestasis. *Clinical liver disease*. 2020;15(3):120–124. doi: 10.1002/cld.901.
2. Yokoda R.T., Rodriguez E.A. Review: Pathogenesis of cholestatic liver diseases. *World J Hepatol*. 2020;12(8):423–435. doi: 10.4254/wjh.v12.i8.423
3. Polunina T. Therapeutic approaches to the treatment of cholestatic liver diseases. *Therapy*. 2019;3:99–108. doi: 10.18565/therapy.2019.3.99-108 (in Russian)
4. Hilscher M.B., Kamath P.S., Eaton J.E. Cholestatic Liver Diseases: A Primer for Generalists and Subspecialists. *Mayo Clinic proceedings*. 2020;95(10):2263–2279. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.01.015
5. Podoluzhnyj V. Obstructive jaundice: principles of diagnosis and modern surgical treatment. *Fundamental and clinical medicine*. 2018;3(2):82–92. doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-2-82-92. (in Russian)
6. Shcherbyuk A., Dydykin S., Ivanov P., Laptina V., Manujlov V., Nelipa M., Levickaya A., Levickaya K., Kryuchko P., Zhandarov K. Scale for assessing the severity of the condition of a patient with obstructive jaundice PMGMU2018h, adapted to the medical and economic standards of Russia. *Modern technologies in medicine*. 2020;12(3):77–80. doi: 10.17691/stm2020.12.3.10 (in Russian)
7. Shahnazaryan N., Ajdemirov A., Vafin A., Shahnazaryan A., Ajdemirova E. A method for predicting the course of obstructive jaundice of various origins. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018;2(13):370–373. doi: 10.14300/mnnc.2018.13052 (in Russian)
8. Morozov M., Blinova E., Davydkin V., Bogoyavlenskaya T., Kyt'ko O., Morozova N., Balashkina A., Dergunova YU., Borodina E., Vavilova O. New approaches to the treatment of liver damage in experimental reversible obstructive jaundice. *Operative surgery and clinical anatomy*. 2022;1(6):18–22. doi: 10.17116/operhirurg2022601118 (in Russian)
9. Magomedov D., Kan A., Pavlov V., Ososkov V. Modern approaches in clinical and biochemical research. Scientific review. *Pedagogical Sciences*. 2019;2(5):71–74. (in Russian)
10. Belyaev A., Belyaev S., Kostin S., Tyurina N., Boyarkina E. Endogenous intoxication in obstructive jaundice and the possibility of its pathogenetic correction. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;157(9):101–106. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-101-106. (in Russian)
11. Vlasov A., Shejranov N., Markin O., Vlasova T., Muratova T., Ryazancev V., Timoshkin D., Sinyavina K., Kolesov A. A method for assessing the severity of obstructive jaundice of non-tumor origin. Emergency medical care. *Journal them. N.V. Sklifosovsky*. 2021;1(10):174–180. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-174-180 (in Russian)
12. Kamyschnikov V. *Clinical laboratory diagnostics (methods and interpretation of laboratory tests)*. Moscow: MED press-inform. 2017. 720 p. (in Russian)
13. Kamyschnikov V. *Handbook of clinical and biochemical diagnostics in 2 volumes*. Minsk: Belarus 2000. V. 1. 495 p.; V. 2. 463 p. (in Russian)
14. Edgar V. *Blood Urea Nitrogen (BUN)*. Medscape. 2019. 212 p.
15. Bogomolova L., Kotovshchikova M. *Guidelines for determining the prothrombin index*. Leningrad 1956. 7 p. (in Russian)
16. Rutberg R.A. A simple and fast method for determining plasma fibrinogen content. *Laboratory work*. 1961;6:6–7. (in Russian)
17. Aksyonov D., Lyubinskij V., Sen'shin S. Rotational viscometer. *News of the Academy of Sciences of the Kazakh SSR*. 1984;4:4–8. (in Russian)
18. Levto V., Regirer S., SHadrina N. *Rheology of the blood*. Moscow: Medicine 1982. 270 p. (in Russian)
19. Pashina E., Zolotavina M. Complex of biochemical indices in estimating the formation of stages of endogenous intoxication in the cell. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;6:200. (in Russian)
20. Jalan R., Schnurr K., Moorkerjee R.P., Sen S., Cheshire L., Hodges S., Muravsky V., Williams R., Matthes G., Davies N.A. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology*. 2009;50(2):555–64.
21. Miller Yu., Dobretsov G. Molecular basis of the fluorescent method for determining the binding capacity of serum albumin. *Clinical and laboratory diagnostics*. 1994;5:20–22. (in Russian)
22. Togajbaev A., Kurguzkin A., Rikun I., Karibzhanova R. A method for diagnosing endogenous intoxication. *Laboratory work*. 1988;9:22–24. (in Russian)