20

Оценка содержания билирубина в печеночной желчи пациентов с механической желтухой методом спектроскопии комбинационного рассеяния

© Е.В. Потапова[1], В.Н. Приземин[1], Д.С. Сумин[1,2], А.В. Мамошин[1,2]

[1] Научно-технологический центр биомедицинской фотоники, Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, 302026 Орел, Россия
[2] Орловская областная клиническая больница, 302038 Орел, Россия

e-mail: potapova_ev_ogu@mail.ru

Поступила в редакцию 27.07.2023 г.
В окончательной редакции 07.08.2023 г.
Принята к публикации 29.08.2023 г.

Спектроскопия комбинационного рассеяния использована для обнаружения билирубина в печеночной желчи пациентов с синдромом механической желтухи различной этиологии, полученной по холангиостомическому дренажному катетеру. Спектральные полосы билирубина (1258–1264 и 1615–1620 cm^{-1}) идентифицировали с использованием длины волны возбуждения 785 nm. Обнаружено, что оценка содержания билирубина в желчи, выделяемой по дренажному катетеру, позволяет прогнозировать восстановление выделительной функции печени и динамику выздоровления пациентов с синдромом механической желтухи после проведения антеградной декомпрессии желчевыводящих путей.

Ключевые слова: механическая желтуха, желчь, билирубин, спектроскопия комбинационного рассеяния, билиарное дренирование.

DOI: 10.21883/OS.2023.08.56310.5436-23

Введение

Механическая желтуха (МЖ) — синдром, развивающийся при нарушении оттока желчи по внутри- и внепечёночным желчевыводящим путям в двенадцатиперстную кишку [1]. Причинами билиарной обструкции могут являться желчнокаменная болезнь, воспалительные процессы, доброкачественные и злокачественные заболевания органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. Нарушение проходимости желчевыводящих путей является причиной развития дисфункции гепатоцитов и ведет к нарушению детоксикационной, синтетической, выделительной и других функций печени, вследствие чего развиваются патологические изменения в организме, приводящие к функциональным и морфологическим нарушениям печени и других жизненно важных органов [2].

Выполнение оперативных вмешательств на фоне гипербилирубинемии при МЖ увеличивает риск интра- и послеоперационных осложнений. Поэтому в настоящее время широко применяется двухэтапная тактика лечения. Первостепенной задачей на первом этапе лечения пациентов с МЖ является декомпрессия желчных протоков, направленная на предоперационную разгрузку желчного дерева и снижение желчной гипертензии [3]. Несмотря на многочисленные данные, подтверждающие эффективность антеградных декомпрессионных вмешательств в купировании МЖ, восстановлении функционального состояния печени и снижения общей частоты осложнений при последующих оперативных вмешательствах [3–6], вопрос о широком применении билиарной декомпрессии в лечении пациентов с синдромом МЖ остается дискуссионным [7–9].

Показания к предоперационной декомпрессии желчевыводящей системы в большинстве случаев основываются на абсолютных значениях уровня показателей фракций билирубина и печеночных ферментов в сыворотке крови. Существуют несколько вариантов оперативных пособий (эндоскопическое стентирование желчевыводящих путей, наружное и наружно-внутреннее чрескожное дренирование желчевыводящих путей, антеградное протезирование нитиноловым стентом в сочетании или без дополнительного наружного дренирования желчевыводящей системы), направленных на обеспечение адекватной декомпрессии желчевыводящей системы в виде наружного дренирования желчных протоков или восстановления оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. Каждый из перечисленных вариантов имеет свои специфические достоинства и недостатки. Выбор оптимального метода декомпрессии желчевыводящих путей индивидуален для каждого пациента и зависит от множества факторов, включающих в том числе предпочтения пациента и возможности клиники, и должен приниматься многопрофильной командой, состоящей из гастроэнтерологов, хирургов и интервенционных радиологов [10].

Степень выраженности и скорость развития патоморфологических изменений в паренхиме печени зависят от темпа и длительности нарастания билиарной гипертензии, развития нарушения микроциркуляции и гипоксии тканей, наличия воспаления в желчных протоках [11–14]. Печеночная недостаточность (ПН) возникает при нарушении одной, нескольких или одновременно всех функций печени. Ранняя декомпрессия билиарной гипертензии способствует восстановлению функций печени [15]. Однако в некоторых клинических ситуациях, несмотря на установку дренажных систем в желчные протоки, ПН может прогрессировать. Это связано с тем, что метаболические аберрации в паренхиме печени не всегда поддаются быстрому восстановлению и требуют применения экстракорпоральных методов гемокоррекции или в особенно тяжелых случаях проведения немедленной интенсивной терапии прогрессирующей ПН.

Современная диагностика ПН базируется на данных экспериментальных, биохимических и инструментальных методов исследования, дополненных клиническими наблюдениями. Поскольку МЖ вызывает тяжелые гемодинамические, метаболические, коагуляционные и иммунные изменения в организме, приводящие к функциональным и морфологическим нарушениям печени, в текущей клинической практике для оценки выраженности гепатоцеллюлярной дисфункции используется множество клинических и биохимических параметров, прогностических шкал и систем [16]. Широко распространенными являются оценки по шкалам Чайлд-Пью и MELD (model for end-stage liver disease — модель для конечной стадии заболевания печени), уровню сывороточного альбумина — билирубина (шкала ALBI) и с помощью клиренс-теста с индоцианином зеленым [17]. Однако указанные критерии оценки функциональных резервов печени дают ориентировочный косвенный результат или применяются при обширных резекциях печени, и это предопределяет актуальность проблемы разработки дополнительных критериев объективной оценки функциональных резервов печени при синдроме МЖ.

Желчь, как непосредственный продукт жизнедеятельности гепатоцитов, является маркером функционального состояния печени. Состав желчи имеет тесную корреляцию с клинической тяжестью, прогрессированием и прогнозом течения заболевания, а её компоненты могут являться надежными диагностическими и прогностическими параметрами [18]. Так, например, известно, что при образовании желчных камней в желчи значительно увеличивается концентрация желчных кислот [19], появляются кристаллы холестерина [20]. Также было показано, что состав желчи тесно связан с жизнеспособностью паренхимы печени и прогнозом послеоперационных осложнений [21,22]. Изменения желчи, поступающей по холангиостомическому катетеру, свидетельствующие об эффективности дренирования желчевыводящей системы и проводимой терапии, являются основанием для оценки эффективности лечения и прогноза течения заболевания. Д.Ю. Соснин и Н.А. Зубарева выявили закономерность изменения состава желчи в послеоперационном периоде, отражающую развитие функциональной недостаточности печени [23]. Было установлено, что определение концентрации холестерина в желчи не уступает по чувствительности общепринятым показателям плазмы при оценке степени снижения функции печени.

Одной из функций печени является выделительная функция, дающая представление об общей функциональной активности гепатоцитов. Билирубин представляет собой соединение тетрапиррола, которое синтезируется ретикулоэндотелиальными клетками печени, поэтому его концентрация в желчи может служить важным показателем для подтверждения выделительной функции печени [24]. При МЖ нарастание давления в желчных капиллярах приводит к нарушению микроциркуляции и кровоснабжения клеток печени, повреждаются мембраны желчных протоков и гепатоциты. Секреция билирубина и желчных кислот может полностью прекратиться [25]. Поэтому оценка содержания билирубина в желчи, полученная при проведении антеградной декомпрессии желчевыводящих путей, может служить основой для быстрой и высокочувствительной диагностики функционального состояния паренхимы печени.

Определение билирубина в желчи человека не является широко распространенным клиническим анализом, но имеет большой диагностический потенциал, например, при прогнозировании послеоперационной ПН у больных с МЖ, перенесших гепатэктомию [26]. В настоящее время доступны различные аналитические методы для измерения билирубина и его метаболитов в биологических жидкостях (чаще в сыворотке крови, реже в моче). Билирубин сыворотки определяют с помощью колориметрического метода с использованием диазореагента, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), электрофореза, ферментативных и электрохимических методов, прямой спектрофотометрии и др. [27,28]. Все эти методы, как правило, требуют дополнительных реагентов или выполнения специалистами в клинико-диагностических лабораториях. Одним из путей повышения информативности диагностических алгоритмов в современной клинической практике, а также разработки эффективных и простых point-of-care технологий является использование методов оптической диагностики [29–34].

Метод КР-спектроскопии (спектроскопия комбинационного рассеяния, рамановская спектроскопия) относится к колебательной молекулярной спектроскопии и предоставляет информацию о химическом составе и структуре биологических тканей и жидкостей [35]. Поскольку в основном большинство биомолекул имеют свою характерную спектральную характеристику колебаний („молекулярный отпечаток“), то изменения их концентрации, химические превращения, а также образование новых соединений вследствие патологических процессов могут давать характерные сигналы КР [36]. Несмотря на большой интерес исследователей к этому методу, среди анализируемых биологических жидкостей

чаще всего рассматривается кровь [37–40], а количество работ по КР-спектроскопии желчи очень ограничено. Группа Tung Duy Vu анализировала спектры КР экстрагированных водных фаз желчи для дифференциации полипов и рака желчного пузыря [41].

Таким образом, целью работы является разработка достаточно простой и быстрой технологии получения объективной информации о функциональном состоянии печени как факторе, определяющем прогрессирование ПН, заключающейся в оценке содержания билирубина в желчи методом КР-спектроскопии.

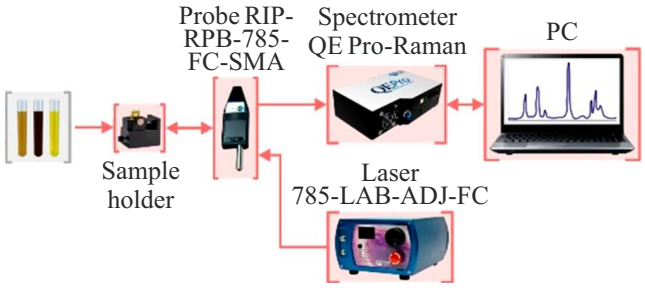

Рис. 1. Схема экспериментальной установки для регистрации спектров КР желчи.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 19 пациентов с синдромом МЖ различной этиологии (онкологические заболевания гепатопанкреатодуоденальной зоны — 15 человек, желчнокаменная болезнь — 2 человека, киста головки поджелудочной железы с компрессией общего желчного протока — 2 человека). Всем пациентам выполнена наружная чрескожная чреспеченочная холангиостомия. В зависимости от клинико-лабораторных показателей и общего состояния пациенты были разделены на группы с положительной ($n = 16$) и отрицательной ($n = 3$) динамикой течения патологических изменений в паренхиме печени. Дополнительно были исследованы оптические характеристики желчи пациентов без синдрома МЖ ($n = 3$). Желчь в этой группе пациентов получена по дренажному катетеру из общего желчного протока через 5 суток после проведения оперативного вмешательства по поводу желчнокаменной болезни и может считаться желчью условно здоровых добровольцев без симптоматики МЖ. Все исследования проводились на базе Орловской областной клинической больницы и были одобрены этическим комитетом Орловского государственного университета (протокол № 28 от 31 мая 2023 года).

Забор образцов желчи у пациентов с синдромом МЖ осуществлялся при выполнении антеградной декомпрессии желчевыводящей системы по пункционной игле, а затем каждые 3 суток из холангиостомического катетера с получением до 4 образцов у каждого пациента. Исследование образцов желчи было проведено методом КР-спектроскопии. Объем исследуемого образца, помещенного в измерительную кювету, составлял 5 ml. Для каждого образца регистрировались 3 спектра КР, которые впоследствии усреднялись.

Для регистрации спектров КР желчи использовалась экспериментальная система, включающая в себя источник лазерного излучения 785-LAB-ADJ с длиной волны 785 nm, спектрометр QEPRO-RAMAN со спектральным диапазоном 780–935 nm, держатель для кювет 10×10 mm OOA-HOLDER-RFA Raman Sample Holder, зонд для исследований КР RIP-RPB-785-FC-SMA с фокусным расстоянием 7 mm (рис. 1, *a*). Калибровка собранного устройства была проведена на основе измерения известных спектров КР веществ, в том числе изопропилового спирта. Было доказано, что собранная установка позволяет получить спектры КР образцов, сопоставимые с литературными данными.

С целью получения спектров КР желчи с высоким соотношением коэффициента сигнал-шум на основе предварительных экспериментов было подобрано время экспозиции 90 s. Для снижения вклада интенсивности флуоресценции в общий сигнал и исключения фотообесцвечивания образца мощность лазерного источника устанавливали на уровне 16.5 mW.

Для вычитания флуоресцентного фона и выделения пиков КР производилось построение спектра флуоресценции методом полиноминальной аппроксимации полученных данных [42]. Степень полинома принималась равной 10. Сглаживание спектров проводилось фильтрацией методом Савицкого-Голея. Для сглаживания шумов без подавления пиков КР были выбраны следующие параметры фильтра: количество точек скользящего окна — 15, степень полинома — 3. Все методы предобработки и анализ данных были реализованы в программе OriginPro 2021. В работе анализировалась часть спектра в диапазоне от 1000 до 1800 cm^{-1}. Обнаружение билирубина проводилось в спектральных полосах 1258–1264 и 1615–1620 cm^{-1} [43].

Результаты исследований и их обсуждение

На рис. 2 приведены результаты измерения желчи условно здоровых добровольцев методом КР-спектроскопии, которые далее в исследованиях были использованы в качестве контроля. На спектрах четко выделяются линии КР билирубина. Линия 1260 cm^{-1} в спектре КР желчи вызвана изгибом и растяжением связи C-H. Появление пика в области волновых сдвигов 1615 cm^{-1} связано с изгибом связи C=H в пятичленном карбоцикле [44]. Интенсивность сигнала (в произвольных единицах, arb. units) в области волнового числа 1260 cm^{-1} составила 1840 ± 160 и в области 1615 cm^{-1} — 1833 ± 77 (среднее значение ±СКО).

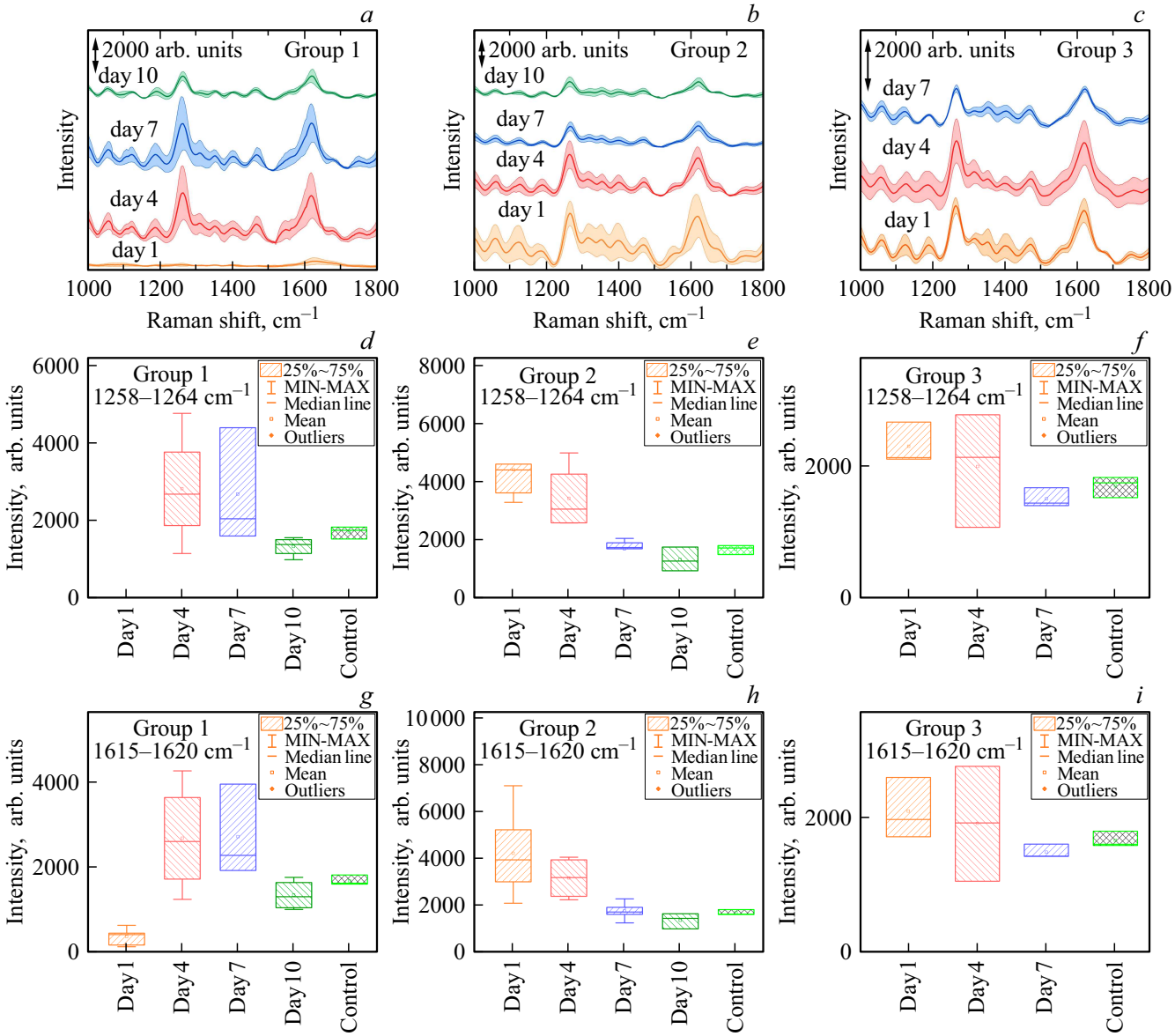

Рис. 3. Спектры КР желчи пациентов с положительной динамикой течения патологического процесса в печени (a–c), динамика изменения интенсивности пиков КР билирубина в области волновых чисел 1258–1264 cm^{-1} (d–f), динамика изменения интенсивности пиков КР желчи в области волновых чисел 1615–1620 cm^{-1} (g–i).

На рис. 3 приведены спектры КР желчи у пациентов с МЖ и различной динамикой течения патологического процесса в печени. Было обнаружено, что пики КР билирубина в желчи у всех пациентов не всегда имеют фиксированное положение и могут находиться в пределах спектральных полос 1258–1264 и 1615–1620 cm^{-1}. Смещение амплитуды пика КР может быть связано с конъюгацией билирубина с глюкуроновой кислотой [44] и требует отдельного изучения. При обработке статистических данных у каждого больного выбиралась максимальная амплитуда в указанном диапазоне.

В зависимости от вида спектральных кривых желчи, полученной в день проведения декомпрессии желчевыводящих путей, пациенты, имеющие положительную динамику восстановления по клинико-лабораторным показателям и оценке общего состояния лечащим врачом, были разделены на три группы. Лабораторные показатели исследованных пациентов в динамике сведены в таблице. Из-за большого разброса данных и несимметричности закона их распределения в разные дни исследований здесь и далее данные представлены в формате Me [Q1–Q3], где Me — медиана, Q1 — первый квартиль, Q3 — третий квартиль.

В первой группе (6 пациентов) в первый день наблюдения в желчи практически не обнаруживались пики билирубина (рис. 3, a) или их амплитуда была крайне низкой: 167 [71–212] (1258–1264 cm^{-1}) (рис. 3, d) и 385 [146–414] (1615–1620 cm^{-1}) (рис. 3, g). Данные

Лабораторные показатели пациентов без синдрома МЖ и пациентов с синдромом МЖ при различном течении послеоперационного периода

Параметр	Белок, g/l	Мочевина, μmol/l	Креатинин, μmol/l	Билирубин общий, μmol/l	Билирубин прямой, μmol/l	АЛТ, IU	АСТ, IU	ЩФ, u/l
Условно здоровые добровольцы (без синдрома МЖ)								
5-й день	79 [77; 81]	5.8 [4.7; 6.1]	74 [70; 78]	15 [14; 15]	4 [3; 4]	28 [27; 29]	24 [23; 25]	192 [188; 197]
Пациенты группы 1 (с синдромом МЖ, с положительной динамикой течения патологического процесса в печени)								
1-й день	69 [68; 71]	6.4 [5.2; 7.6]	94 [92; 109]	232 [194; 250]	84 [65; 104]	333 [269; 407]	150 [113; 203]	649 [609; 666]
4-й день	69 [67; 71]	4.9 [4.7; 5.0]	76 [75; 87]	149 [136; 180]	61 [59; 92]	255 [211; 300]	119 [93; 134]	404 [384; 446]
7-й день	67 [64; 69]	4.7 [4.3; 5.4]	78 [76; 83]	126 [112; 165]	45 [33; 82]	155 [130; 208]	88 [84; 99]	326 [305; 361]
10-й день	69 [66; 72]	3.7 [3.4; 4.6]	85 [77; 93]	80 [73; 135]	37 [28; 66]	186 [106; 276]	112 [78; 147]	296 [279; 312]
Пациенты группы 2 (с синдромом МЖ, с положительной динамикой течения патологического процесса в печени)								
1-й день	68 [66; 69]	5.1 [5.1; 9.8]	99 [89; 114]	395 [259; 436]	232 [173; 259]	329 [261; 362]	244 [206; 264]	349 [222; 555]
4-й день	66 [65; 67]	4.4 [4.0; 5.0]	79 [79; 90]	111 [90; 214]	68 [52; 89]	109 [34; 196]	88 [23; 146]	292 [231; 454]
7-й день	72 [68; 76]	4.7 [4.3; 7.0]	76 [73; 88]	125 [107; 142]	40 [36; 45]	441 [129; 748]	112 [87; 174]	550 [320; 853]
10-й день	68 [64;72]	4.9 [3.6; 6.3]	85 [78; 91]	105 [79; 112]	48 [46; 53]	169 [115; 226]	127 [90; 153]	373 [224; 672]
Пациенты группы 3 (с синдромом МЖ, с положительной динамикой течения патологического процесса в печени)								
1-й день	70 [69; 74]	9.0 [8.0; 11.5]	96 [83; 181]	160 [124; 367]	42 [39; 50]	250 [241; 278]	146 [138; 174]	229 [229; 234]
4-й день	67 [66; 69]	7.4 [6.0; 8.7]	95 [94; 108]	153 [108; 160]	23 [21; 37]	245] [234; 319]	89 [85; 242]	170 [168; 171]
7-й день	65 [64; 73]	4.6 [4.2; 4.9]	80 [79; 83]	42 [31; 57]	15 [9; 16]	43 [39; 70]	60 [51; 79]	165 [164; 188]
Пациент 1 (с синдромом МЖ, с отрицательной динамикой течения патологического процесса в печени)								
1-й день	67	8.1	134	534	310	320	274	627
4-й день	63	9.3	156	503	265	312	256	608
7-й день	61	10.7	211	510	273	310	260	603
10-й день	58	12.1	300	482	251	287	226	574
Пациент 2 (с синдромом МЖ, с отрицательной динамикой течения патологического процесса в печени)								
1-й день	78	7.4	93	396	241	210	186	623
4-й день	72	8.0	142	380	257	217	193	605
Пациент 3 (с синдромом МЖ, с отрицательной динамикой течения патологического процесса в печени)								
1-й день	66	13.2	126	417	368	428	376	712
4-й день	62	11.4	119	341	295	382	312	673

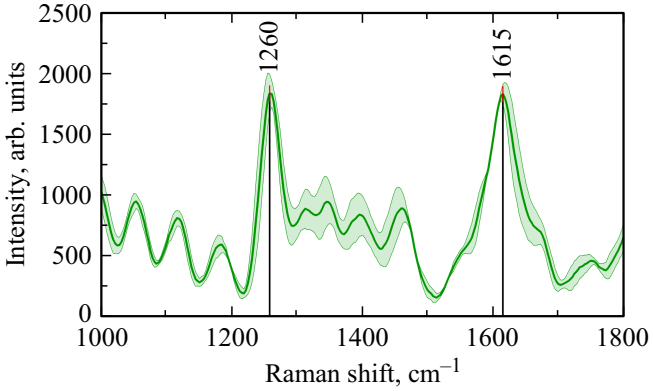

Рис. 2. Спектры желчи пациентов без синдрома МЖ.

лабораторных показателей свидетельствовали о гепатодепрессии на фоне билиарного блока. Как правило, образцы желчи таких пациентов были бесцветными или окрашены в светло-желтые оттенки. Повышение давления в желчных протоках приводит к нарушению секреции гепатоцитов, так как для выделения секрета в просвет желчных капилляров им приходится преодолевать большее сопротивление. При МЖ возникает препятствие для оттока желчи из печеночных ацинусов. При нарастании давления в желчных капиллярах нарушается микроциркуляция и кровоснабжение клеток печени, повреждаются мембраны желчных протоков и гепатоциты [45]. Секреция билирубина и желчных кислот может полностью прекращаться, что и наблюдается в спектрах КР желчи пациентов первой группы. После проведения декомпрессии желчевыводящей системы давление в печени стабилизируется и отток желчи восстанавливается. У части пациентов данной группы наблюдается компенсаторное повышение уровня билирубина в желчи до уровня более 3000 — в четвертый день исследования 2669 [1861–3753] (1258–1264 cm^{-1}) и 2583 [1699–3616] (1615–1620 cm^{-1}), в седьмой день 2063 [1600–4312] (1258–1264 cm^{-1}) и 2256 [1901–3930] (1615–1620 cm^{-1}) с постепенной нормализацией уровня билирубина к десятому дню исследования до уровня около 1300 в обоих диапазонах: 1371 [1139–1495] (1258–1264 cm^{-1}) и 1284 [1027–1619] (1615–1620 cm^{-1}) (рис. 3, *d* и *g*). Во всех временных точках исследования лабораторные данные пациентов показали постепенное снижение уровня параметров, критических для оценки функционального состояния печени, позволяющее перейти к следующему этапу хирургической тактики к четвертым суткам по срочным показаниям, а к десятому дню — лечению в плановом порядке.

Во второй группе (7 пациентов) наблюдались лабораторные признаки выраженного холестаза с нарушением функционального состояния печени и очень высокие амплитуды билирубина в желчи, зарегистрированные в день выполнения антеградной декомпрессии (рис. 3, *b*): 4435 [3586–4663] (1258–1264 cm^{-1}) (рис. 3, *e*) и 3990 [3000–5120] (1615–1620 cm^{-1})(рис. 3, *h*). Желчь этой группы пациентов имела более темный цвет. Мы предполагаем, что в связи с прекращением поступления желчи в двенадцатиперстную кишку гепатоциты активно продуцируют желчный секрет в просвет желчных капилляров до момента повреждения их мембран под воздействием нарастающей билиарной декомпрессии. Это предположение подтверждается тем, что после проведения декомпрессии желчевыводящих путей данная группа пациентов уже к седьмому дню обследования в динамике имела интенсивность спектров билирубина в диапазоне значений, наблюдаемых у условно здоровых добровольцев: 1767 [1685–1883] (1258–1264 cm^{-1}) (рис. 3, *e*) и 1750 [1611–1856] (1615–1620 cm^{-1}) (рис. 3, *h*), а лабораторные показатели снижались до уровня, позволяющего планировать радикальное хирургическое пособие по срочным показаниям. К десятому дню исследования амплитуды спектральных линий билирубина также снизились до уровня около 1300 в обоих диапазонах: 1294 [965–1767] (1258–1264 cm^{-1}) (рис. 3, *e*) и 1422 [972–1615] (1615–1620 cm^{-1}) (рис. 3, *h*) с тенденцией к снижению лабораторных показателей, позволяющих выполнить плановое радикальное хирургическое пособие.

В третью группу были выделены пациенты (3 человека) с изначально относительно удовлетворительным состоянием по совокупности результатов биохимического анализа крови и общей оценки состояния пациента врачом. Такие клинические ситуации связаны с неполным или частичным блоком желчевыводящих путей, когда на фоне кистозных новообразований или неполной стриктуры опухолевой тканью сохраняется поступление определенного количества желчи за блок в двенадцатиперстную кишку. Этого достаточно для сохранения нормальной функции гепатоцитов, но не исключает наличия желчной гипертензии. Третья группа пациентов была обследована трижды (рис. 3, *c*), так как стабилизация анализов прошла быстро, и пациенты были выписаны или переведены в другие отделения для дальнейшей терапии. В седьмой день исследований таких больных амплитуды спектральных линий билирубина составляли: 1429 [1393–1638] (1258–1264 cm^{-1}) (рис. 3, *f*) и 1424 [1419–1603] (1615–1620 cm^{-1}) (рис. 3, *i*). Лабораторные показатели на этот период времени позволяют планировать радикальное хирургическое пособие.

На рис. 4 приведены результаты КР-спектроскопии желчи пациентов с отрицательной динамикой течения патологического процесса в печени. Результаты исследования каждого из пациентов представлены раздельно. Пациент 1 поступил в стационар с тяжелой формой нарушения выделительной функции печени с отсутствием пиков билирубина в спектральных характеристиках желчи (рис. 4, *a*). В процессе выполнения антеградных билиарных вмешательств на некоторое время выделительная функция была восстановлена, но к седьмому дню спектры КР снова оказались без явных пиков билирубина. Стоит отметить, что цвет желчи этого больного при

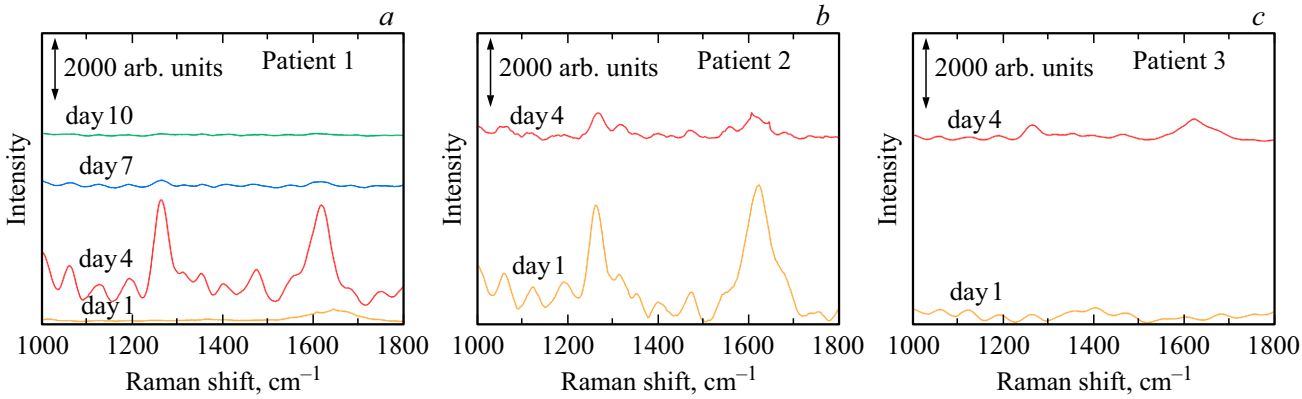

Рис. 4. Спектры КР желчи пациентов с отрицательной динамикой течения патологического процесса в печени.

этом не отличался от спектров желчи больных, которые показывали положительную динамику выздоровления, что предопределяет вопрос о возможности визуальной оценки содержания билирубина в желчи. Пациент 2 поступил в стационар с компенсацией выделительной функции печени, спектральная характеристика желчи содержала высокие пики билирубина, но к четвертому дню пациент не показал положительной динамики в нормализации спектров и был переведен в палату интенсивной терапии (рис. 4, *b*). Пациент 3 поступил в стационар с сильным угнетением выделительной функции печени с отсутствием пиков билирубина в спектральных характеристиках желчи (рис. 4, *c*), плохо отреагировал на проведение минимально инвазивных вмешательств, направленных на декомпрессию желчевыводящей системы, был также переведен в палату интенсивной терапии. Динамика изменения лабораторных показателей у этих трех пациентов свидетельствовала о неудовлетворительной реакции печеночной паренхимы на антеградную билиарную декомпрессию и необходимости активного использования методов экстракорпоральной детоксикации [46].

Стоит отметить, что полученные значения являются более низкими, чем те, что были зарегистрированы для условно здоровых добровольцев. Это может быть связано с неполным восстановлением выделительной функции печени у пациентов с синдромом МЖ.

В настоящее время комплексная оценка функционального состояния печени основывается на клинико-лабораторных данных, опираясь на сведения о длительности и выраженности желтушности и/или зуда кожных покровов, наличия субфебрильной температуры, повышения в крови содержания билирубина и его фракций, аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), γ-глутамилтрансферазы (γ-ГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), холестерина, желчных кислот, фосфолипидов, β-липопротеидов, 5-нуклеотидазы [25,47]. При этом в литературе очень мало внимания уделяется значению метаболических нарушений в гепатоцитах и состоянию продукта их жизнедеятельности — желчи — при МЖ. В свою очередь, изменение состава желчи может указывать на эффективность применения различных методик билиарной декомпрессии, в том числе путем оценки восстановления выделительной функции печени.

Основываясь на результатах, полученным методом КР-спектроскопии желчи, можно говорить о том, что нормализация пиков КР в обеих областях исследования (при данной конфигурации и режимах работы диагностической установки) до интенсивностей в диапазоне 1300–1600 коррелирует с клинико-лабораторными данными восстановления функции печени и общего состояния пациентов. Нормализация интенсивности спектральных линий КР билирубина может учитываться в решении о подготовке больного ко второму этапу лечения МЖ: литоэкстракции в случае желчнокаменной болезни или удалению опухолей, если синдром МЖ имеет онкологическую этиологию. Разработанный в исследовании диагностический критерий может быть использован в комплексной оценке ПН у больных с МЖ, что позволит врачам своевременно корректировать лечебные алгоритмы в послеоперационном периоде.

Перспективами данной работы являются доработка методологии, в том числе использование КР-спектроскопии с усилением поверхности (SERS) [48,49] образцов желчи. Это позволит исследовать концентрацию других веществ в желчи, в том числе желчных кислот и холестерина, характеризующих дезинтоксикационную и синтетическую функции печени. Также полученные результаты могут быть полезны в исследованиях содержания билирубина в дренажной жидкости [50] для разработки предикторов осложнений у пациентов с трансплантацией печени.

Выводы

Важнейшим вопросом современной хирургии является разработка объективных способов прогнозирования течения послеоперационного периода у пациентов с МЖ на фоне антеградной билиарной декомпрессии, что

позволит своевременно корректировать схемы терапии, в том числе устанавливать показания к повторным хирургическим вмешательствам, включать экстракорпоральные методы гемокоррекции и т. д. В настоящий момент решение о длительности билиарной декомпрессии принимается по данным стандартных биохимических анализов, однако лучшим выходом будет являться оценка периода восстановления функций печени, в том числе выделительной.

Представленная в работе экспериментальная система показала достаточную эффективность для оценки содержания билирубина в желчи. Выбор длины волны лазера 785 nm обоснован снижением влияния флуоресценции компонентов желчи, в том числе самого билирубина на регистрируемые спектры КР. Использование с этой целью более длинноволнового излучения для многокомпонентных гидратированных сред затруднено, так как существенное влияние на результаты измерения будет оказывать поглощение возбуждающего излучения водой, вследствие чего может наблюдаться перегрев и даже вскипание образцов желчи. Предложенная конфигурация (источник лазерного излучения, зонд, детектор) и режимы работы системы (время экспозиции, мощность лазера), а также алгоритмы постобработки в диапазоне от 1000 до 1800 cm^{-1} с минимальным влиянием фоновой флуоресценции образцов позволяют регистрировать пики КР билирубина даже у больных с низким содержанием этого пигмента в желчи.

Способ оценки восстановления выделительной функции печени у пациентов с синдромом МЖ по амплитуде линий КР билирубина является относительно простым, не требует дополнительных реактивов. В отличие от других методов исследования результат может быть получен в операционной и у постели больного, использован в день забора анализа для оценки функционального состояния печени и дополнительной диагностики ПН при МЖ.

Финансирование работы

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-25-00487, https://rscf.ru/project/23-25-00487/.).

Соблюдение этических стандартов

Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом ФГБОУ ВО „Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева“ (протокол № 28 от 31.05.2023 г.) (г. Орел).

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

[1] В.И. Подолужный. Fundamental and Clinical Medicine, **3** (2), 82–92 (2018). DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-2-82-92
[2] Э.И. Гальперин. Анналы хирургической гепатологии, **16** (3), 16–25 (2011).
[3] D.A. Denning, E.C. Ellison, L.C. Carey. Am. J. Surg., **141** (1), 61–65 (1981). DOI: 10.1016/0002-9610(81)90013-1
[4] H. Moole, M. Bechtold, S.R. Puli. World J. Surg. Oncol., 14(1), 1–11 (2016). DOI: 10.1186/s12957-016-0933-2
[5] J.-X. Xiang, S.K. Maithel, S.M. Weber, G. Poultsides, C. Wolfgang, L. Jin, R.C. Fields, M. Weiss, C. Scoggins, K. Idrees, P. Shen, X-F. Zhang, T.M. Pawlik. J. Gastrointest. Surg., **27** (1), 105–113 (2023). DOI: 10.1007/s11605-022-05523-6
[6] Z. Gao, J. Wang, S. Shen, X. Bo, T. Suo, X. Ni, H. Liu, L. Huang, H. Liu. World J. Surg., *20* (1), 1–9 (2022). DOI: 10.1186/s12957-021-02476-z
[7] J.J. Mezhir, M.F. Brennan, R.E. Baser, M.I. D'Angelica, Y. Fong, R.P. DeMatteo, W.R. Jarnagin, P.J. Allen. J. Gastrointest. Surg., **13** (12), 2163–2169 (2009). DOI: 10.1007/s11605-009-1046-9
[8] N. Arkadopoulos, M.A. Kyriazi, I.S. Papanikolaou, P. Vasiliou, K. Theodoraki, C. Lappas, N. Oikonomopoulos, V. Smyrniotis. World J. Surg., **38** (11), 2967–2972 (2014). DOI: 10.1007/s00268-014-2669-x
[9] A. El Nakeeb, A. Salem, Y. Mahdy, M. El Dosoky, R. Said, M. Abd Ellatif, H. Ezzat, A.M. Elsabbagh, H. Hamed, T. Abd Alah, G.E. Ebidy. Asian J. Surg., **41** (2), 155–162 (2018). DOI: 10.1016/j.asjsur.2016.10.004
[10] F. Nehme, J.H. Lee. Dig. Endosc., **34** (3), 428–438 (2022). DOI: 10.1111/den.14081
[11] M.-A. Aller, J.-L. Arias, J. García-Domínguez, J.-I. Arias, M. Durán, J. Arias. Fibrogenesis Tissue Repair, **1**, 1–17 (2008). DOI: 10.1186/1755-1536-1-6
[12] M. Tanaka, K. Tanaka, Y. Masaki, M. Miyazaki, M. Kato, K. Kotoh, M. Enjoji, M. Nakamuta, R. Takayanagi. Int. J. Mol. Med., **33** (2), 254–262 (2014). DOI: 10.3892/ijmm.2013.1573
[13] J.-Y. Hong, E.F. Sato, K. Hiramoto, M. Nishikawa, M. Inoue. J. Clin. Biochem. Nutr., **40** (3), 184–193 (2007). DOI: 10.3164/jcbn.40.184
[14] С.А. Визгалов, С.М. Смотрин, В.П. Юрченко. Журн. Гродненского государственного медицинского университета, **3** (19), 12–16 (2007).
[15] P. Watanapa. Am. J. Surg., **171** (2), 230–234 (1996). DOI: 10.1016/S0002-9610(97)89554-2
[16] F. Rassam, P.B. Olthof, R.J. Bennink, T.M. van Gulik. Visc. Med., **33** (6), 442–448 (2017). DOI: 10.1159/000480385
[17] A. De Gasperi, E. Mazza, M. Prosperi. World J. Hepatol., **8** (7), 355 (2016). DOI: 10.4254/wjh.v8.i7.355
[18] A. Verma, V. Bhatnagar, S. Prakash, A.K. Srivastava. J. Indian Assoc. Pediatr. Surg., **19**|,(3), 151 (2014). DOI: 10.4103/0971-9261.136470
[19] M.L. Shiffman, H.J. Sugerman, J.M. Kellum, E.W. Moore. Gastroenterology, **103** (1), 214–221 (1992). DOI: 10.1016/0016-5085(92)91115-k
[20] И.П. Парфенов, М.А. Зорбасов, А.Л. Ярош, А.А. Карпачев, А.В. Солошенко. Актуальные проблемы медицины, **15** (16 (111)), 27–32 (2011).
[21] A.P.M. Matton, Y. de Vries, L.C. Burlage, R. van Rijn, M. Fujiyoshi, V.E. de Meijer, M.T. de Boer, R.H.J. de Kleine, H.J. Verkade, A.S.H. Gouw. Transplantation, **103** (7), 1405 (2019). DOI: 10.1097/TP.0000000000002500

[22] I.M.A. Brüggenwirth, R.J. Porte, P.N. Martins. LiverTransplant., **26** (9), 1177–1187 (2020). DOI: 10.1002/lt.25771
[23] Д.Ю. Соснин, Н.А. Зубарева. Вестник экспериментальной и клинической хирургии, **5** (1), 71–75 (2012). DOI: 10.18499/2070-478X-2012-5-1-71-75
[24] Я.В. Ганиткевич, Я.И. Карбач. Исследование желчи. Биохимические и биофизические методы (Вищашк., Киев, 1985).
[25] А.А. Натальский, С.В. Тарасенко, О.В. Зайцев, О.Д. Песко. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова, **22** (4), 138–147 (2014).
[26] S. Uemura, R. Higuchi, T. Yazawa, W. Izumo, T. Otsubo, M. Yamamoto. J. Hepatobiliary Pancreat Sci., **27** (9), 614–621 (2020). DOI: 10.1002/jhbp.784
[27] L. Ngashangva, V. Bachu, P. Goswami. J. Pharm. Biomed. Anal., **162**, 272–785 (2019). DOI: 10.1016/j.jpba.2018.09.034
[28] A.R. Guerra Ruiz, J. Crespo, R.M. López Martínez, P. Iruzubieta, G.C. Mercadal, M.L. Garcés, B. Lavin, M.M. Ruiz. Adv. Lab. Med., **2** (3), 352–372 (2021). DOI: 10.1515/almed-2021-0047
[29] E.A. Zherebtsov, E.V. Potapova, A.V. Mamoshin, V.V. Shupletsov, K.Y. Kandurova, V.V. Dremin, A.Y. Abramov, A.V. Dunaev. Biomed. Opt. Express, **13** (2), 633–646 (2022). DOI: 10.1364/BOE.447687
[30] V. Dremin, E. Potapova, E. Zherebtsov, K. Kandurova, V. Shupletsov, A. Alekseyev, A. Mamoshin, A. Dunaev. Sci. Rep., **10** (1), 1–11 (2020). DOI: 10.1038/s41598-020-71089-5
[31] I.A. Bratchenko, D.N. Artemyev, O.O. Myakinin, Y.A. Khristoforova, A.A. Moryatov, S.V. Kozlov, V.P. Zakharov. J. Biomed. Opt., **22** (2), 27005 (2017). DOI: 10.1117/1.JBO.22.2.027005
[32] E. Potapova, V. Dremin, E. Zherebtsov, A. Mamoshin, A. Dunaev. Multimodal Optical Diagnostics of Cancer (Springer, Cham, 2020), p. 397–424. DOI: 10.1007/978-3-030-44594-2_11
[33] E. Zherebtsov, M. Zajnulina, K. Kandurova, E. Potapova, V. Dremin, A. Mamoshin, S. Sokolovski, A. Dunaev, E. Rafailov. Diagnostics, **10**|,(11) 873 (2020). DOI: 10.3390/diagnostics10110873
[34] А.В. Дунаев. Мультимодальная оптическая диагностика микроциркуляторно-тканевых систем организма человека (ТНТ, Старый Оскол, 2022). DOI: 10.32603/1993-8985-2020-23-4-77-91
[35] E. Cordero, I. Latka, C. Matthäus, I.W. Schie, J. Popp. J. Biomed. Opt., **23** (7), 71210 (2018). DOI: 10.1117/1.JBO.23.7.071210
[36] K. Kong, C. Kendall, N. Stone, I. Notingher. Adv. Drug Deliv. Rev., **89**, 121–134 (2015). DOI: 10.1016/j.addr.2015.03.009
[37] L.A. Bratchenko, I.A. Bratchenko, A.A. Lykina, M.V. Komarova, D.N. Artemyev, O.O. Myakinin, A.A. Moryatov, I.L. Davydkin, S.V. Kozlov, V.P. Zakharov. J. Raman Spectrosc., **51** (2), 279–292 (2020). DOI: 10.1002/jrs.5762
[38] R. Staritzbichler, P. Hunold, I. Estrela-Lopis, P.W. Hildebrand, B. Isermann, T. Kaiser. PLoS One, **16** (9), e0256045 (2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0256045
[39] C.G. Atkins, K. Buckley, M.W. Blades, R.F.B. Turner. Appl. Spectrosc., **71** (5), 767–793 (2017). DOI: 10.1177/0003702816686593
[40] M.V. Kruchinina, A.A. Gromov, V.N. Kruchinin, V. Volodin, V.M. Generalov. J. Biomed. Photonics Eng., **6** (2), 020302 (2020). DOI: 10.18287/JBPE20.06.020302
[41] T.D. Vu, E. Jang, J. Lee, D. Choi, J. Chang, H. Chung. Anal. Chem., **92** (12), 8159–8169 (2020). DOI: 10.1021/acs.analchem.0c00275
[42] J. Zhao, H. Lui, D.I. McLean, H. Zeng. Appl. Spectrosc., **61** (11), 1225–1232 (2007). DOI: 10.1366/000370207782597003
[43] B. Yang, M.D. Morris, M. Xie, D.A. Lightner. Biochemistry, **30** (3), 688–694 (1991). DOI: 10.1021/bi00217a015
[44] L. Ouyang, L. Yao, R. Tang, X. Yang, L. Zhu. Sensors Actuators B: Chem., **340**, 129941 (2021). DOI: 10.1016/j.snb.2021.129941
[45] E.T. Pavlidis, T.E. Pavlidis. Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int., **17**|,(1), 17–21 (2018). DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.008
[46] Н.Г. Шахназарян, А.Н. Айдемиров, А.З. Вафин, А.М. Шахназарян. Медицинский вестник Северного Кавказа, **9** (1), 9–12 (2014).
[47] R. Kumar, H. Sharma, R. Goyal, A. Kumar, S. Khanal, S. Prakash, S.D. Gupta, S.K. Panda, S.K. Acharya. Gut, **61** (7), 1068–1075 (2012). DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301762
[48] S.Z. Al-Sammarraie, L.A. Bratchenko, E.N. Typikova, P.A. Lebedev, V.P. Zakharov, I. Bratchenko. J. Biomed. Photonics Eng., **8** (1), 010301 (2022). DOI: 10.18287/JBPE22.08.010301
[49] X.-S. Zheng, I.J. Jahn, K. Weber, D. Cialla-May, J. Popp. Spectrochim. Acta A, **15**, 56–77 (2018). DOI: 10.1016/j.saa.2018.01.063
[50] H. Soyama, K. Kuramitsu, M. Kido, S. Komatsu, H. Gon, K. Fukushima, T. Urade, S. So, Y. Nanno, D. Tsugawa. Transplantation Proceedings, **55** (1), 184–190 (2023). DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.11.003