

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН
ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБН СИНО»**

На правах рукописи

ДАВЛАТЗОДА ХУДОЙДОДИ БАХРИДДИН

**ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО
ХОЛЕЦИСТИТА У БЕРЕМЕННЫХ**

3.1.9, Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: д.м.н.,
профессор Абдуллоев Дж.А.

Душанбе 2023

Оглавление

Список условных сокращений	4
Введение	6
Глава 1. Современное состояние этиопатогенеза, диагностики и лечения острого калькулезного холецистита у беременных	13
1.1. Этиопатогенез желчекаменной болезни при беременности.....	14
1.2. Комплексная диагностика и лечение острого калькулезного холецистита при беременности.....	22
Глава 2. Материал и методы исследования.....	30
2.1. Характеристика материала.....	30
2.2. Методы исследования.....	36
2.3. Статистическая обработка полученных результатов	41
Глава 3. Комплексная диагностика острого калькулезного холецистита у женщин на различных сроках беременности	42
3.1. Особенности клинических проявлений острого калькулезного холецистита при беременности	42
3.2. Анализ результатов клиничко-лабораторных методов исследования ...	44
3.3. Показатели эндотоксемии при остром калькулезном холецистите у беременных.....	45
3.3.1. Разработка способа диагностики деструктивных изменений в стенке желчного пузыря при остром калькулезном холецистите у беременных....	46
3.4. Ультразвуковая диагностика острого калькулезного холецистита при беременности	49
3.5. Видеолапароскопия в диагностике острого калькулезного холецистита у беременных.....	54
Глава 4. Некоторые особенности патогенеза камнеобразования у женщин при беременности	57
4.1. Значение снижения уровней серотонина и мелатонина в нарушении двигательной функции желчного пузыря.....	57
4.2. Влияние снижения уровней серотонина и мелатонина на биохимические показатели липидов крови и желчи и возникновение билиарного сладжа	5961
Глава 5. Выбор методов лечения острого калькулезного холецистита у женщин на различных сроках беременности	64
5.1. Определение тяжести состояния пациенток с острым калькулезным холециститом на различных сроках беременности.....	64
5.2. Разработка дифференцированной хирургической тактики при лечении пациенток с острым калькулезным холециститом в различные сроки беременности	66
5.2.1. Комплексное консервативное лечение острого калькулезного холециститом в различные сроки беременности.....	70
5.2.2. Разработка способа консервативного лечения билиарного сладжа и желчнокаменной болезни в предкаменной стадии (I стадия)	71

5.3. Хирургическое лечение острого калькулезного холецистита на различных сроках беременности.....	74
5.3.1. Особенности выполнения видеолапароскопической холецистэктомии при остром калькулезном холецистите во время беременности	76
5.3.2. Применение малоинвазивных декомпрессионных эхоконтролируемых вмешательств при остром калькулезном холецистите у беременных.....	80
5.3.3. Симультанные хирургические вмешательства – кесарево сечение с холецистэктомией (III триместр).....	82
Глава 6. Результаты лечения беременных с острым калькулезным холециститом.....	91
6.1. Патоморфологические исследования удаленных желчных пузырей ...	90
6.2. Особенности течения беременности в послеоперационном периоде ...	96
Заключение.....	99
Выводы.....	119
Практические рекомендации.....	121
Список литературы	1222

Список условных сокращений

БС – билиарный сладж

ВАК РФ – Высшая Аттестационная Комиссия Российской Федерации

ВЛХ – видеолапароскопическая холецистэктомия

ГМГ – гидроксиметилглутарил

ГУ ГЦСМП – Государственное учреждение «Городской центр скорой медицинской помощи»

ГЭК – гидроксипропилированный крахмал

ЖК – желчные кислоты

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖП – желчный пузырь

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

КГ – контрольная группа

КС – кесарево сечение

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МСМ – молекулы средней массы

МХС – микрохолецистостомия

ОГ – основная группа

ОКХ – острый калькулёзный холецистит

ОХ – острый холецистит

РОХ – Российское общество хирургов

СЗРП – синдром задержки развития плода

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СФЖП – сократительная функция желчного пузыря

ТГ – триглицериды

УДХК – урсодеоксихолевая кислота

УЗ – ультразвук

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЭХП – ургентная экстрагенитальная хирургическая патология

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ФЛ – фосфолипиды

ХДХК – хенодеоксихолевая кислота

ХК – холевая кислота

ХС – холестерин

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧЧМХС – чрескожная чреспеченочная микрохолецистостомия

ЧЧХ – чрескожная чреспеченочная холангиостомия

ЭПДВ – эхоконтролируемые пункционно-дренирующие вмешательства

ЭПСТ – эндоскопическая папилосфинктеротомия

Эра и Эрβ – эстрогенные рецепторы типов α- и β-

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Острый калькулезный холецистит (ОКХ) и его осложнения среди хирургической патологии органов брюшной полости у беременных женщин занимает одно из ведущих мест [Серов В.Н., 2011; Стяжкина С.Н. и др., 2017; Антинян К.Д. и др., 2019; Athwal R. et al., 2016].

Частота встречаемости желчнокаменной болезни (ЖКБ) во время гестации, по мнению разных авторов, составляет от 12% до 30% [Агазова А.Р., Салихова Г.С., 2016; Успенская Ю.Б. и др., 2018]. У 80% беременных с предшествующей ЖКБ появляются приступы печеночной колики или острого холецистита, в результате чего в 9% случаев возникают самопроизвольные выкидыши и в 30% - преждевременные роды [Агазова А.Р., Салихова Г.С., 2016; Трефилова М.А., Гафурова М.М., 2017].

Представление о патогенезе холелитиаза прошло долгий путь, но до сих пор в этой проблеме остается много нерешенных вопросов. К числу важных факторов камнеобразования у женщин детородного возраста относят частые беременность и роды [Ивашкин В.Т. и др., 2016; Portincasa P. et al., 2016]. Гормональные изменения, происходящие во время гестации, такие как повышение эстрогена и прогестерона, вызывают у женщин повышенный риск билиарного сладжа и, как следствие, камнеобразование в желчном пузыре [Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., 2018; De Bari O., Wang T.Y., 2014]. Мы убеждены в том, что именно во время первой половины беременности происходит начальное камнеобразование. Однако убедительных данных в пользу этой гипотезы до сегодняшнего дня не имеется.

В настоящее время роль дисхолии и застоя желчи в развитии холестеринового камнеобразования не оспаривается и считается приоритетной [Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008; Агазова А.Р., Салихова Г.С., 2016; Менюк Т. и др., 2018; Bari O. et al., 2014; Di Ciaula A., 2018]. Как мы упоминали выше, повышение концентрации эстрогенов и прогестерона при беременности является важным фактором застоя желчи и дисхолии – основных факторов литогенеза [Кучанская А., 2019; Китаева М.А., 2021].

Вместе с тем, клеточные механизмы развития гипокинетической дисфункции желчного пузыря и инфекции в период гестации, а также их роль в развитии холелитиаза остаются недостаточно изученными, поэтому эти вопросы нуждаются в пристальном изучении и аргументированном подтверждении их значения.

Вероятность манифестации острого холецистита, реже холедохолитиаза, билиарного панкреатита у беременных женщин, имеющих желчные камни, очень высока [Трефилова М.А., Гафурова М.М., 2017; Китаева М.А., 2021; Goran A., 2014]. Они могут развиваться на любом сроке гестации и порой требуют оперативного вмешательства в неотложном порядке [Стяжкина С.Н. и др., 2017; Goran A., 2014]. Развитие острого калькулезного холецистита в I триместре беременности и оперативные вмешательства, выполняемые под общим наркозом, на данном сроке гестации сопряжены с высоким риском раннего прерывания беременности. С увеличением срока беременности снижается вероятность безопасного использования лапароскопической холецистэктомии и значительно возрастают технические трудности при выполнении традиционных операций по поводу ОКХ, что нередко может привести к преждевременным родам, а в некоторых случаях к гибели как матери, так и плода [Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., 2017; Athwal R. et al., 2016; Sedaghat N. et al., 2017; Hammad I.A., 2018].

Решение вопроса о тактике лечения ОКХ в зависимости от сроков беременности остается открытым [Стяжкина С.Н. и др., 2017; Антинян К.Д. и др., 2019; Китаева М.А., 2021; Veerappan A. et al., 2013; El-Messidi A. et al., 2018]. Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что до настоящего времени отсутствует единое мнение относительно тактики лечения данной категории больных. Поэтому ситуация требует разработки адекватной лечебной тактики, которая будет максимально безопасна как для матери, так и для плода. Все вышеизложенное диктует необходимость провести настоящее исследование.

Степень изученности научной проблемы. На сегодняшний день как в России, так и в Таджикистане используются разработанные Национальные клинические рекомендации (принятые в г. Ростов-на-Дону и в г. Душанбе) по особенностям терапии пациентов с острым холециститом. В то же время до сих пор не разработаны принципы тактики ведения беременных пациенток с ОКХ в различные сроки гестации [6, 210]. Всё еще нельзя считать удовлетворительными результаты их лечения [67], а вопросы применения миниинвазивных вмешательств остаются спорными [14, 189-193]. При этом остаются дискуссионными и вопросы относительно сроков и способов лечения ОКХ при беременности.

Поэтому считается важным и перспективным изучение острого калькулезного холецистита у беременных за счет дифференцированного подхода метода лечения с использованием миниинвазивных технологий.

Цель исследования. Улучшить результаты лечения беременных женщин с острым калькулезным холециститом путем оптимизации ведения данных пациенток и дифференцированного применения миниинвазивных методов хирургических вмешательств в зависимости от сроков гестации.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность, особенности течения и структуру морфологических форм острого калькулезного холецистита у женщин в различных триместрах гестации.
2. Изучить значение серотонин-мелатониновой недостаточности, обусловленной гипокинетической дисфункцией желчного пузыря, в патогенезе дисхолии и литогенеза в различных периодах беременности.
3. Оценить клиническую эффективность терапии препаратами серотонина на сократительную способность и химизм желчи у родильниц с билиарным сладжем.
4. Разработать и научно обосновать алгоритм комплексного лечения и хирургическую тактику при остром калькулезном холецистите в различных триместрах гестации для врачей акушеров-гинекологов и хирургов.

5. Провести сравнительный анализ частоты и характера ранних послеоперационных и акушерских осложнений при остром калькулезном холецистите у беременных в зависимости от тактики хирургического лечения больных.

Научная новизна. Дана комплексная оценка существующим методам лучевой диагностики и морфологических форм ОКХ у беременных и разработан лечебно-диагностический алгоритм ведения этих больных. Определена диагностическая значимость УЗИ желчного пузыря, позволяющего оценить стадию желчекаменной болезни у беременных.

На основании комплексного клинического, биохимического и морфологического исследований установлено, что пусковым механизмом в патогенезе камнеобразования у беременных является гипомоторная дисфункция желчного пузыря вследствие снижения синтеза серотонина и мелатонина печенью и слизистой желчного пузыря. Выявлена корреляционная связь между степенью выраженности расстройства моторной функции желчного пузыря, биохимическим составом крови и желчи с уровнем серотонина (мелатонина) в желчи и крови. На основании полученных данных уточнено значение гипомоторной дисфункции желчного пузыря в патогенез холелитиаза впервые и предложена концепция патогенеза желчекаменной болезни.

Дифференцированного подхода установлены принципы и тактика хирургического вмешательства при ОКХ у беременных в зависимости от сроков гестации. На основе при неэффективности комплексной консервативной терапии впервые использованы миниинвазивные эхоконтролируемые декомпрессивные вмешательства в II-III триместрах беременности и, также видеолапароскопические операции.

Доказано, что миниинвазивные эхоконтролируемые декомпрессивные вмешательства при ОКХ у беременных в II-III триместрах не оказывают негативного воздействия на маточно-плацентарный кровоток. Доказано, что миниинвазивные вмешательства с последующим пролонгированием

беременности не сопровождаются тяжелыми послеродовыми осложнениями. Исследованы результаты эффективности применения различных схем лечения желчекаменной болезни в I ее стадии.

Практическая значимость работы. Разработан, научно обоснован и предложен лечебно-диагностический алгоритм при остром калькулезном холецистите у беременных для врачей акушеров-гинекологов и хирургов клинической парктики

Предложенный лечебно-дианостический алгоритм при остром калькулезном холецистите у женщин в период гестации позволяет врачам акушерам-гинекологам и хирургам своевременно поставить диагноз, определить морфологическую форму холецистита, оценить состояние матери и плода и выбрать адекватную хирургическую тактику.

Дифференцированная тактика и выбор метода хирургического лечения острого калькулезного холецистита, основанных на применении миниинвазивных вмешательств в зависимости от периода гестации, позволяет снизить частоту послеоперационных внутрибрюшных осложнений с 23,5 до 7,3% ($P=0,001$), и избежать развития акушерских осложнений, в том числе снижения преждевременных родов с 38,2% до 14,6% ($P=0,001$).

Положения, выносимые на защиту

1. Острый калькулезный холецистит чаще развивается в I – II триместрах беременности, имеет преимущественно деструктивный характер и сопровождается синдромом эндогенной интоксикации, поэтому требует неотложного лечения.
2. Комплексное клинико-лабораторное и ультразвуковое исследование позволяют оценить морфологические изменения желчного пузыря, состояние плода, макро- и микроморфологические изменения матки, что имеет значение для выбора оптимальной лечебной тактики.
3. В патогенезе гипомоторных нарушений желчного пузыря, дисхолии и литогенеза при беременности одно из ведущих мест занимает дефицит серотонина и мелатонина.

4. Использование серотонинотерапии при обнаружении гипомоторной дисфункции желчного пузыря и билиарного сладжа у беременных способствует профилактике холелитиаза.

5. Применение дифференцированной тактики хирургического лечения ОКХ в зависимости от периода гестации позволяет снизить частоту послеоперационных внутрибрюшных осложнений и избежать развития акушерских осложнений, в том числе снижения преждевременных родов.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты исследования внедрены в практику хирургических отделений ГУ «Городской центр скорой медицинской помощи» и ГУ «Комплекс здоровья “Истиклол”», г. Душанбе. Итоговые материалы работы используются в программе обучения при чтении лекций, проведении практических занятий по хирургии для студентов 4 и 6 курсов, клинических ординаторов, аспирантов.

Апробация материалов диссертации. Научных работы были опубликованы в сборниках и материалах и доложены на научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ “ТГМУ имени Абуали ибни Сино” с международным участием (Душанбе 2022); сборнике статей первого международного медицинского конгресса государств Евразии (Душанбе 2022)

Получено 3 рационализаторских предложение: «Способ консервативного лечения билиарного сладжа и желчекаменной болезни в предкаменной стадии у беременных» №3467/R855, «Способ миниинвазивного лечения острого осложненного калькулезного холецистита у беременных» № 3465/R853, «Способ хирургического лечения острого калькулезного холецистита у беременных» № 3466/R854.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 научные работы, в том числе 3 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций.

Личный вклад диссертанта. Автор выполнил обзор литературных источников по теме диссертационного исследования. Принимал участие в систематизации различных данных, полученных в ходе исследования беременных пациенток с ОКХ, им самостоятельно выполнен анализ клинических, лучевых и инструментальных исследований. Принимал личное участие в ведении и лечении пациенток с ОКХ на фоне беременности, обработал, обобщил и проанализировал полученные результаты. Автор самостоятельно осуществлял статистическую обработку всех полученных данных.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 149 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 264 источников, из которых 114 на русском и 150 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 35 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БЕРЕМЕННЫХ

Наблюдаемая в настоящее время тенденция к росту частоты встречаемости экстрагенитальных хирургических заболеваний у беременных негативно влияет на течение периода беременности, её исход, а также на частоту материнской смертности [23, 111, 204].

Данные последних лет показывают, что почти в 70% случаев у беременных женщин имеются хронические экстрагенитальные заболевания, которые в 86% случаев обостряются в различные сроки гестации [12, 20, 257]. Возникающие трудности при диагностике хирургического заболевания, связанные с возникновением некоторых анатомо-топографических изменений в период гестации, а также наблюдаемая разнообразность клинической картины при ургентной экстрагенитальной хирургической патологии (УЭХП) у данной категории пациенток способствуют тому, что выбор оптимальной тактики лечения становится сложным [10, 50, 117].

Было установлено, что при перинатальной смертности новорожденных в около 30% случаев у матерей обнаруживается ургентная экстрагенитальная хирургическая патология. В связи с этим, развитие УЭХП во время беременности имеет угрожающий характер для жизни как самой матери, так и плода [28, 55, 218-226].

Острый калькулезный холецистит, возникший вследствие желчекаменной болезни (ЖКБ), занимает вторую позицию в общей структуре хирургических заболеваний, встречаемых у беременных [15, 68, 82]. Установлено, что частота данного заболевания составляет 1 на 1000-2000 беременностей. Многие вопросы этиопатогенеза ОКХ при беременности известны, однако все еще имеются противоречивые и не до конца изученные механизмы камнеобразования у этого контингента больных.

1.1. Этиопатогенез желчекаменной болезни при беременности

К числу наиболее актуальных и малоисследованных вопросов при желчекаменной болезни (ЖКБ) относятся изучение патоморфологических и клинических особенностей данной патологии во время беременности. Это обусловлено также и тем, что холецистэктомия, выполняемая по причине развития ЖКБ, по частоте выполняемых не по акушерским показаниям хирургических вмешательств у беременных уступает только аппендэктомии. Частота формирования холестериновых конкрементов и билиарного сладжа (начальной – докаменной - стадии желчекаменной болезни) в период гестации заметно увеличивается (особенно к концу срока беременности) и составляет 12 и 30% случаев, соответственно. При этом в 1-3% случаев у таких пациенток в течение первых 12 месяцев послеродового периода выполняются холецистэктомии в виду обострения клинической картины ЖКБ либо развития осложнений [118, 121, 144, 145, 147, 148].

Было установлено наличие прямой корреляционной связи между частотой развития ЖКБ и количеством беременностей и родов, вследствие чего можно предполагать, что в патогенезе развития данной патологии могут иметь место и гормональные факторы [32, 43]. В гестационном периоде наблюдается постепенный рост в организме женщины уровней эстрогенов и прогестерона, которые влияют на функциональную способность гепатобилиарной системы. Частота встречаемости у беременных начальной (докаменной) стадии желчекаменной болезни – билиарного сладжа (БС) – достигает до 3%. Постепенное исчезновение в послеродовом периоде билиарного сладжа и желчных камней наблюдается в 60% и 28% случаев, соответственно, что обусловлено нормализацией концентрации половых гормонов [42, 54, 119]. Кроме того, на фоне восстановления в послеродовом периоде сократительной функции желчного пузыря происходит миграция микроцитов и камней из просвета желчного пузыря в пузырный проток либо в холедох, что приводит к возникновению билиарной колики либо развитию

иных осложнений механического характера. Этим может быть обусловлен тот факт, что у 1-3% женщин в течение первых 12 месяцев послеродового периода выполняется холецистэктомия [6, 52]. Таким образом, если учитывать, что в России в год регистрируется примерно 2 млн родов, то при калькуляции можно вычислить, что у около 20000 женщин в послеродовом периоде выполняется холецистэктомия.

Многие авторы считают, что возникновение и развитие ЖКБ происходит по стадиям. В начальной стадии ЖКБ возникают физико-химические изменения желчи, как начальная стадия заболевания. Согласно принятой в 2002 году на III съезде Научной ассоциации российских гастроэнтерологов классификации ЖКБ, билиарный сладж является начальной стадией данного заболевания [49, 84].

I стадия – начальная или предкаменная

А. Густая неоднородная желчь.

Б. Образование билиарного сладжа:

- с появлением микролитов;
- с образованием замазкообразной желчи;
- с сочетанным образованием микролитов и замазкообразной желчи .

II стадия – образование желчных конкрементов

А. По расположению:

- в просвете желчного пузыря;
- в холедохе;
- в печеночных желчных путях;

Б. По общему числу камней:

- одиночные и множественные.

В. По составу:

- холестериновые, пигментные, смешанные.

Г. По клинической картине:

- латентное течение заболевания;
- появление клинических признаков заболевания;

- наличие болевого синдрома с признаками «желчной колики»;
- наличие диспепсических расстройств;
- течение заболевания под маской иных патологий.

III стадия ЖКБ - хроническая рецидивирующая форма калькулезного холецистита

IV стадия – развитие осложнений.

БС является предкаменной стадией ЖКБ, в зависимости от эхографических признаков его разделяют на 3 типа:

1. образование микролитов – взвеси частиц с повышенной эхогенностью, объединенных в единные или множественные смещаемые образования, диаметр которых составляет 4-5 мм, с отсутствием акустической тени, и обнаруживаемые в момент изменения положения тела больного;
2. появление замазкообразной желчи, которая характеризуется разнородной эхогенностью, наличием смещаемых сгустков различной плотности с отсутствием акустической тени от них либо, в некоторых случаях, с появлением некоторого ослабления позади сгустка;
3. комбинации микролитиаза и наличия замазкообразной желчи.

К числу наиболее значимых факторов, которые влияют на камнеобразование, относится прием лекарственных средств на основе эстрогенов [101]. В последнее время данный фактор стал приобретать высокую актуальность по причине широкого использования эстрогенов как в качестве контрацептивных средств, так и в качестве средств терапии различного рода акушерско-гинекологических заболеваний у женщин [4]. В патогенезе развития желчекаменной болезни наряду с эстрогенами большую роль играют и такие факторы риска, как возраст пациента, особенности питания, генетическая предрасположенность, метаболический синдром, избыточная масса тела и наличие сахарного диабета II типа.

В основе механизмов камнеобразования лежат два значимых фактора: нарушение нормального баланса в химическом составе желчи с увеличением концентрации в ней холестерина, а также расстройство моторно-

эвакуаторной функции желчного пузыря, вследствие чего происходит застой в нем желчи. Факторами, связанными с половой принадлежностью, которые оказывают влияние на активизацию перечисленных выше двух механизмов образования желчных камней у женщин репродуктивного возраста, являются женские половые гормоны, к которым относятся эстрогены и прогестерон. Этим и обусловлена особенность того, что частота возникновения желчекаменной болезни прямо коррелирует с общим количеством беременностей и родов, то есть в момент повышенной выработки половых гормонов в женском организме [71, 108, 233].

Стоит отметить, что данная закономерность наблюдается именно у молодых женщин в период беременности, в то время как у более взрослых женщин эта закономерность уже не наблюдается [19, 234]. Также необходимо отметить суммирование между собой факторов риска, ассоциированных с частотой беременности и возрастом их наступления. Например, если у женщины до 25-летнего возраста рождается четверо детей, то риск формирования холестериновых конкрементов возрастает в 12 раз [27, 258].

Как уже отмечалось, в основе механизмов образования холестериновых конкрементов находятся процессы, которые способствуют увеличению концентрации холестерина в желчи и дисбалансу в ней химического состава. При расстройстве нормального баланса между концентрацией холестерина (ХС) и общим количеством стабилизирующих компонентов желчи возрастает вероятность кристаллизации и преципитации холестерина с образованием в последующем желчных камней. На расстройство нормального баланса в биохимическом составе желчи оказывает значительное влияние и нарушение сократительной способности желчного пузыря. При ослаблении сократительной функции желчного пузыря происходит застой в нем желчи, в результате чего происходит её концентрация, и, тем самым, кристаллизация холестерина с образованием в последующем желчных камней, даже если

изначально баланс в биохимическом составе желчи был не нарушенным [52, 53].

Дисхолия с нарастанием концентрации холестерина может быть обусловлено с одной стороны увеличением продукции самого холестерина вследствие усиления процессов биосинтеза ХС в печени и повышения его концентрации в крови, а с другой, нарушением транспорта холестерина и его обмена по причине генетически обусловленных полиморфизмов в генах. Наблюдаемое в норме коллоидное состояние желчи подвергается расстройству вследствие уменьшения концентрации в ней желчных кислот и фосфолипидов, которые способствуют растворению холестерина.

В период гестации в женском организме происходит постепенное увеличение концентрации женских половых гормонов, уровень которых достигает своего пика к концу сроков беременности. Эстрогены оказывают заметное влияние на все основные звенья метаболизма холестерина (биосинтез, процессы всасывания холестерина в кишечном тракте и его продукция с желчью). Ранее было установлено, что использование препаратов на основе эстрогенов у небеременных женщин приводит к увеличению выработки холестерина в печени на 40% [40, 125, 166, 236-241]. Печень, кроме того, что участвует в утилизации и обмене женских половых гормонов, также и сама является органом-мишенью для эстрогенов. В печени имеются отдельные рецепторы для эстрогенов, известные как Эр-альфа и Эр-бетта. В основном метаболизм эстрогенов в печени происходит за счет связывания гормонов с Эр-альфа, общее количество которых почти в 50 раз выше, чем общее число Эр-бетта [44, 152]. В свою очередь, увеличение количества эстрогенов способствует усилению экспрессивной активности рецепторов Эр-альфа, в результате усиливается синтез холестерина из ацетил-коэнзима А вследствие увеличения функции ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы), основного фермента, участвующего в биосинтезе холестерина [9, 150]. На фоне усиления активности Эр-альфа увеличивается экспрессивная активность мРНК

транскрипционного фактора SREBP2, который является основным регулятором генов ферментов биосинтеза холестерина [17]. В свою очередь, фактор SREBP-2 повышает экспрессию 5 ферментов биосинтеза ХС (ГМГ-КоА-редуктазы, ГМГ-КоА-синтетазы, фернезилдифосфат-синтетазы, сквален-синтетазы и ланостерол-синтетазы) [33, 264]. Повышение в желчи количества холестерина происходит не только вследствие его усиленной продукции в печени, но и за счет активной его абсорбции в кишечнике. Увеличение общего числа эстрогенов приводит к усиленному всасыванию холестерина в тонкой кишке и обратному всасыванию выведенного в просвет кишечника с желчью холестерина, главным образом, вследствие «иррегуляции» экспрессии интестинального протеина транспортера, схожего с белком Ниманна-Пика С1 (NPC1L1), который принимает участие в абсорбции стеролов [83, 124, 149, 151, 167].

Эстрогены оказывают влияние и на изменение механизмов продукции желчных кислот (ЖК). Об этом свидетельствуют результаты ряда исследований [92], в которых было установлено, что у женщин в составе желчных кислот наблюдается превалирование хенодеоксихолевой кислоты (ХДХК), тогда как у мужчин наблюдается превалирование гидрофильной холевой кислоты (ХК). В пуле желчных кислот у женщин с желчекаменной болезнью наблюдается уменьшение концентрации хенодеоксихолевой кислоты и повышенная концентрация деоксихолевой кислоты [59, 105].

Применяемые в акушерской практике прогестерон и прогестины оказывают некоторое влияние на желудочно-кишечный тракт. Так, было установлено, что в гладкомышечных структурах кишечной стенки, пищевода и желчного пузыря имеются рецепторы к женскому гормону прогестерону [5, 49]. Прогестерон оказывает расслабляющее влияние не только на миометрий, но и гладкомышечные структуры желудочно-кишечного тракта. Под воздействием прогестерона происходит ослабление сократительного ответа со стороны гладкой мускулатуры желчного пузыря при стимуляторном воздействии холецистокинина [13, 41, 121]. К концу сроков гестации

гипотония желчного пузыря нарастает, что повышает риск нуклеации и кристаллизации холестерина.

Таким образом, увеличение риска формирования конкрементов при наступлении беременности и во время использования в лечении препаратов на основе женских половых гормонов является следствием суммарного воздействия эстрогенов и прогестерона на изменение биохимического состава желчи и гладкомышечные структуры желчного пузыря.

Увеличению риска формирования конкрементов во время беременности способствует и изменение рациона питания с использованием продуктов, в которых содержится большое количество холестерина и углеводов [79, 100, 192-194, 251]. Повышенное употребление во время беременности высококалорийных продуктов способствует увеличению массы тела, доли жировой ткани и развитию инсулиноустойчивости, что, в свою очередь, приводит к повышению концентрации в желчи холестерина и нарушению моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря, активируемой холецистокинином. Также отдельную роль в этих нарушениях могут играть и расстройства со стороны состава микробиоты, влияющей на процессы обмена желчных кислот и способствующей снижению их общего пула [47, 168-173, 242].

На моторную и сократительную функцию гладкой мускулатуры внутренних органов, в том числе желчных путей и пищеварительного тракта, непосредственное влияние оказывает вегетативная нервная система и гуморальные факторы, в том числе серотонин, мелатонин, гистамин, субстанция P и ангиотензин.

В гуморальной регуляции моторно-эвакуаторной функции ЖП наряду с холецистокинином активно участвует APUD-система, которая вырабатывает серотонин и мелатонин.

Серотонин (5-гидроокситриптамин) является одним из наиболее ярких представителей пептидов, которые вырабатываются клетками эндо-экзокриновой системы пищеварительного тракта, печенью и др. Мелатонин

(5-метокси-N ацетил-триптамин) является производным серотонина, образующегося из поступающей с пищей аминокислоты триптофана. Мелатонин находится в энтерохромаффинных клетках (APUD), которые продуцируют его почти в 400 раз больше, чем клетки эпифиза. Основными источниками мелатонина, помимо пищеварительного тракта, также являются и печеночная ткань, клетки желчного пузыря, поджелудочной железы, надпочечников, яичники, эндометрий, плацента, воздухоносные пути, а также ряд форменных элементов крови [103, 147, 164].

При заболеваниях в брюшной полости и некоторых других состояниях (беременность) отмечается снижение регионарного кровотока в печени и желчном пузыре, способствующее уменьшению биологической активности клеток APUD-системы, в результате чего наблюдается снижение продукции ECL-клетками серотонина и мелатонина, которые играют важную роль в нормальной деятельности гладкомышечных структур и двигательной функции.

Д.А. Абдуллаев [1] в своей диссертационной работе доказал, что при хроническом нарушении дуоденальной проходимости наблюдается количественное и качественное снижение уровня ECL-клеток двенадцатиперстной кишки при электронно-микроскопическом исследовании биоптатов ее слизистой. Это, в свою очередь, способствует снижению выброса серотонина ECL-клетками в кровь с последующим прогрессированием заболевания. В свою очередь, ХНДП в 17,4% случаев являлось причиной развития ЖКБ [14, 58, 99, 145].

Стоит отметить, что до настоящего времени не изучена детальная динамика содержания уровней серотонина и мелатонина в крови и желчи, а также в слизистой желчного пузыря у женщин в различные периоды беременности, а также их влияние на биохимический состав желчи.

1.2. Комплексная диагностика и лечение острого калькулезного холецистита при беременности

Клиническая картина при развитии острого калькулезного холецистита во время беременности зависит от выраженности функциональных нарушений в билиарном тракте, ослабления мышечного тонуса и двигательной функции желчного пузыря, желчных протоков и сфинктерного аппарата. Необходимо отметить, что в 70-90% случаев БС и ЖКБ у беременных характеризуются своим субклиническим течением. Согласно данным ряда исследований, наличие желчной колики у беременных женщин, страдающих холедохолитиазом и БС, наблюдается в 0,09-1,2% случаев [110, 135]. В случае обострения хронической формы ЖКБ с возникновением желчной колики отмечаются яркие клинические проявления патологии с характерными признаками, которые обусловлены транзиторной закупоркой конкрементами просвета пузырного протока либо холедоха, в результате чего возникает спазм гладкой мускулатуры и увеличение давления внутри желчных протоков. Чаще боли локализуются в правой подреберной области, зоне эпигастрия, несколько реже они могут отмечаться в левой подреберной области с распространением в область спины, правой лопатки, в зону между лопатками и в правое плечо. Также у пациентов могут отмечаться тошнота, появление чувства горечи во рту, метеоризм, рвота желчью, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, появление чувства дискомфорта после приема жирной пищи. Во время пальпаторного обследования у пациента отмечается усиление болей в правом подреберье. Характерные для острого калькулезного холецистита признаки (симптом Ортнера, Мерфи, Мюсси) могут наблюдаться в первой половине гестационного периода, при этом в III триместре беременности вследствие увеличенных размеров живота и матки эти признаки почти невозможно определить [74, 133, 144, 196-203].

Позднее от момента начала заболевания поступление в стационар и, тем самым, позднее начало проведения специфического лечения

способствует увеличению риска распространения процессов воспаления на рядом расположенные с патологическим очагом структуры с формированием околопузырного инфильтрата, развитием перфорации желчного пузыря, распространенного перитонита, сепсиса. В результате этого наблюдается увеличение частоты случаев возникновения внутриутробной гипоксии плода, преждевременных родов и материнской смертности [37, 134, 139].

Ведущим методом диагностики ОКХ и БС у беременных служит трансабдоминальное УЗИ. По данным большинства авторов применение УЗИ у беременных не является опасным и характеризуется высокой информативностью [46, 81, 122, 132, 154, 174]. Для диагностики предкаменной стадии ЖКБ большое значение имеет изучение сократительной способности желчного пузыря и сфинктерного аппарата, расстройство которых является одним из наиболее значимых факторов в механизме развития желчекаменной болезни. С целью определения стадии данного заболевания широко используется и КТ-исследование желчного пузыря с изучением денситометрических показателей желчи.

Проведение комплексного УЗИ при беременности считается методом выбора в диагностике острого калькулезного холецистита и его осложненных форм, что позволяет исключить необходимость применения рентгенологического исследования и его неблагоприятного воздействия как на матку, так и на плод. Было установлено, что чувствительность УЗИ при обнаружении патологических изменений в желчном пузыре достигает 95-98%. Данный метод исследования считается стандартным при диагностике острого калькулезного холецистита и с его помощью можно выявить наличие конкрементов, размеры которых превышают 2 мм [25]. УЗ-признаками данной патологии являются:

- обнаружение конкрементов в желчном пузыре;
- увеличение толщины пузырной стенки (более 3 мм);

- обнаружение УЗ-признака Мерфи: повышенная местная чувствительность при воздействии УЗ-датчика в проекции локализации желчного пузыря [11, 36].

В основе развития ОКХ лежит нескольких причин, среди них основной является наличие ЖКБ, на фоне которой происходит бактериальное инфицирование [69, 123, 141, 244]. Чаще всего, как отмечают большинство ученых, ОКХ возникает вследствие развития острого обтурационного холецистита, то есть в результате закупорки просвета пузырного протока камнем, слизистой пробкой либо вследствие прогрессирования отека [73].

В результате обтурации пузырного протока увеличивается давление в желчном пузыре, что приводит к возникновению в нем деструктивных изменений. Под термином «желчная гипертензия» понимаются все варианты осложнения холецистита [62, 136]. Большую проблему представляет сложность прогнозирования патологии: увеличение внутрипузырного давления может прогрессировать, инфицирование на начальных стадиях может остаться незамеченным и т.д. [22, 126-128, 259]. Особое значение в прогрессировании патологических изменений при остром калькулезном холецистите имеет состояние бактериальной флоры в желчном пузыре [39]. Расстройство желчеоттока вследствие обтурации либо при развитии сосудистой ишемии способствует усиленному размножению как патогенных, так и условно-патогенных бактерий.

Таким образом, возникновение деструктивных процессов при ОКХ у беременных заболевание приводит к развитию синдрома эндогенной интоксикации. Степень выраженности эндотоксемии напрямую зависит от глубины морфологических изменений в пузырной стенке [76, 130]. Для выявления деструктивных форм ОКХ эффективно использовать исследование уровня белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка) и лактата крови [61, 91].

При лечении ОКХ во время беременности первоначально проводится консервативная терапия с использованием инфузионных средств,

антибиотиков и спазмолитиков. По данным M.O. Othman et al. [142], вероятность повторного развития ОКХ после проведения консервативной терапии достигает 92% в первые три месяца гестационного периода, 64% - в середине срока беременности и 44% в последние три месяца срока беременности. Как отмечают Н. Yilmaz. et al. [129, 138, 260, 263], у беременных женщин, получавших консервативное лечение, общее число преждевременных родов было выше, чем у беременных, подвергшихся хирургическому лечению.

Выбор наиболее патогенетически обоснованного метода хирургического лечения ОКХ у беременных при неэффективности комплексной консервативной терапии весьма актуален. Для решения вопроса о методе хирургического лечения ОКХ японскими учеными (M.O. Othman et al., 2012) предложена классификация тяжести ОКХ с учетом следующих критериев:

1. легкая степень ОКХ – отсутствие признаков, характерных для более тяжелых форм заболевания, отсутствие функциональных нарушений органов;
2. среднетяжелая степень ОКХ – обнаружение одного или более из следующих признаков: увеличение уровня лейкоцитов в крови свыше $18 \times 10^9/\text{л}$, пальпаторно определяемый желчный пузырь, давность начала заболевания составляет свыше 3-х суток, обнаружение признаков локального воспаления, наличие гангренозного либо эмфизематозного холецистита;
3. тяжелая степень ОКХ - обнаружение одного либо более признаков функциональных нарушений:
 - органов сердечно-сосудистой системы (снижение АД, требующее применение допамина в дозировке 5 мг либо выше на 1 кг веса пациента в минуту или же добутамина в любых дозах);
 - органов нервно-регуляторной системы (расстройство сознания);
 - органов дыхания (показатели $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ниже 300);

- органов мочевыделительной системы (снижение диуреза, увеличение концентрации креатинина выше 176,8 мкмоль/л);
- печени (увеличение показателя протромбинового времени выше 1,5);
- гематологическая дисфункция (снижение уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$).

С.В. Доброквашин и соавт. (2013), а также В.Т. Ивашкин и соавт. (2014) с целью экспресс-диагностики гнойно-деструктивных форм острого калькулезного холецистита предлагают использовать 3 группы признаков:

I группа – наличие признаков обтурации желчного пузыря: пальпаторно определяемый болезненный желчный пузырь. Наличие УЗ-признаков обтурационной формы холецистита: вклиненный в шейку пузыря камень, наличие позитивного симптома Мерфи, отсутствие деформации желчного пузыря во время проведения пальпации под УЗ-мониторингом, увеличение толщины пузырной стенки свыше 4 мм, обнаружение сдвоенного контура желчного пузыря, эхогенность содержимое пузыря имеет различный характер;

II группа – наличие признаков перитонита: напряжение мышц передней стенки живота, положительные симптомы Менделя и Щеткина-Блюмберга;

III группа – увеличение количества лейкоцитов свыше $10 \times 10^9/\text{л}$;

Авторы указывают, что при обнаружении даже лишь одного из вышеперечисленных признаков стоит подозревать наличие гнойно-деструктивных изменений в желчном пузыре. Рефрактерность к консервативной терапии, наличие деструктивных форм и экстрапузырных осложнений являются показанием к оперативному вмешательству.

В течение последних десятилетий подходы к оперативному лечению ОКХ во время беременности подверглись изменению. В прошлом результаты выполнения холецистэктомии у данной категории больных нельзя было считать удовлетворительными по причине большого числа случаев самопроизвольных абортов (в случае выполнения хирургического вмешательства в первом триместре гестационного периода). Однако

усовершенствование способов оперативного лечения и анестезиологического пособия позволило улучшить эти результаты и снизить риск развития осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода [18, 24, 131, 140, 191, 195, 245-249].

Некоторые специалисты отдают предпочтение лапароскопическим методам холецистэктомии при беременности [34, 96, 115]. По литературным данным при проведении лапароскопических хирургических вмешательств в первом триместре гестационного периода не наблюдаются неблагоприятные последствия для плода. В то же время, по мере возможности следует избегать применения оперативного лечения в данные сроки беременности по причине повышенного риска возникновения самопроизвольного выкидыша [57, 95, 137, 261]. А при проведении холецистэктомии на поздних сроках гестации могут возникнуть некоторые технические трудности, обусловленные большими размерами матки. Наиболее оптимальным для проведения оперативного вмешательства считается второй триместр гестационного периода. Авторы отмечают, что при выполнении холецистэктомии на данном сроке гестации ниже частота возникновения осложнений со стороны плода [63, 70, 148].

Некоторые ученые при хирургических вмешательствах во II и III триместрах гестационного периода предлагают использовать чрескожные способы декомпрессии желчного пузыря, а именно, выполнять перкутанную чреспеченочную микрохолецистостомию под УЗ-мониторингом [97]. Данное вмешательство позволяет произвести оптимальную билиарную декомпрессию с минимальным риском возникновения осложнений при ОКХ у беременных, а его результаты показали хорошую эффективность [77, 102, 107, 143].

По данным ряда авторов [21, 64], чаще всего причинами оперативного вмешательства в области печени и поджелудочной железы у беременных являются: рецидивирующая форма желчекаменной болезни с повторным возникновением приступов печеночной колики (в 70% случаев), острый

холецистит (в 20% случаев), холелитиаз (в 7% случаев), а также развитие острого билиарного панкреатита [45, 157-149].

Одни авторы считают, что у беременных с ОКХ после эхоконтролируемых декомпрессивных вмешательств холецистэктомию следует производить после родов, тогда как другие исследователи [51, 66-67] полагают, что в начальных и поздних сроках гестации хирургические вмешательства при ОКХ должны начинаться с применением миниинвазивных технологий - эндоскопические либо перкутанные вмешательства [88, 98, 120]. В случае развития острого калькулезного холецистита во II триместре гестационного периода, то есть на фоне завершеного органогенеза плода, холецистэктомию целесообразнее выполнять лапароскопическими методами, при этом рекомендуется поддерживать давление в абдоминальной полости на уровне 12 мм.рт.ст. во избежание развития гипоксии плода [2, 78, 106, 112].

В случае наличия у пациенток с ЖКБ частых случаев обострения заболевания и приступов желчной колики, а также с сопутствующим панкреатитом рекомендуется выполнить холецистэктомию еще до наступления беременности либо же рекомендуется прервать беременность на ранних её сроках [85, 155]. При этом обнаружение во время беременности признаков ЖКБ нельзя считать показанием к прерыванию беременности. В случае развития ЖКБ при доношенной беременности в первую очередь следует выполнить родоразрешение, а затем произвести холецистэктомию [107, 114].

В некоторых исследованиях [94, 109, 175-181, 183-189] показана эффективность и безопасность при проведении симультанных хирургических вмешательств кесарева сечения и холецистэктомии, которые позволяют избежать необходимость выполнения после родов холецистэктомии. В литературных источниках можно встретить единичные сообщения о результатах проведения в III триместре гестационного периода симультанных хирургических вмешательств - кесарева сечения и

холецистэктомии по причине развития у беременных ОКХ. В случае появления противопоказаний для выполнения операций по поводу ОКХ у беременных рекомендуется выполнение ЧЧМХС с дренирующими вмешательствами на желчном пузыре, которые, прежде всего, показаны в случае установления высокого риска при выполнении холецистэктомии в виду наличия сложных форм сопутствующих заболеваний и повышенного риска возникновения акушерских осложнений [60, 93, 113, 262].

Таким образом, при наступлении беременности повышается риск развития ОКХ и различного рода его осложнений, при которых возникает необходимость выполнения оперативного вмешательства. По этой причине профилактика образования желчных камней при беременности и разработка дифференцированных патогенетически обоснованных миниинвазивных методов лечения ОКХ в зависимости от сроков беременности являются весьма актуальными.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование основано на проведении проспективного изучения результатов наблюдения и лечения пациенток с ОКХ в различные периоды беременности, среди 120 беременных женщин, которые поступили в клинические учреждения, являющиеся базами кафедр акушерства и гинекологии №1 и хирургических болезней №1 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибн Сино». на базах ГУ «Комплекс здоровья “Истиклол”» и ГУ ГЦСМП г. Душанбе.

2.1. Характеристика материала

Для включения в настоящее исследование наблюдаемых женщин были установлены следующие критерии:

- наличие беременности;
- пациентки в возрастной категории 17 – 45 лет;
- верифицированный диагноз «острый калькулёзный холецистит» и «билиарный сладж».

Критериями для исключения наблюдаемых женщин из данного исследования были:

- беременные с тяжелой экстрагенитальной патологией (ССЗ, онкологические заболевания, аутоимунные заболевания);
- наличие синдрома эндогенной интоксикации, этиологическим фактором развития которого не являлся острый калькулёзный холецистит (острый гестационный пиелонефрит с расстройствами мочевыводящей функции, карбункул почки, поздние токсикозы различной степени тяжести);
- наличие приобретенных или врожденных пороков сердца и крупных кровеносных сосудов;
- наступление беременности путем экстракорпорального оплодотворения либо при использовании иных вспомогательных технологий;

- беременность более чем одним плодом.

Все наблюдаемые женщины были разделены на 2 отдельные группы:

- в первую (или основную) группу вошли 70 женщин, у которых острый калькулёзный холецистит развился в различные сроки гестационного периода, у которых для выбора патогенетически обоснованного метода лечения придерживались дифференцированной хирургической тактики с применением современных миниинвазивных технологий;

- во 2-ю группу (сравнения) вошли 50 беременных, при лечении которых придерживались общепринятой существующей хирургической тактики с применением традиционных операций.

Возраст беременных женщин в основной группе в среднем составлял $29,8 \pm 7,9$ лет, в $31,2 \pm 8,3$ года. Обе группы наблюдаемых пациенток являлись сопоставимыми между собой по возрастным характеристикам, количеству сопутствующих соматических и акушерско-гинекологических заболеваний.

Пациентки с ОКХ были распределены по срокам беременности (таблица 1).

Таблица 1. - Распределение пациенток с ОКХ в зависимости от триместра беременности (n=120)

Срок беременности	Основная группа (n=70)		Контрольная группа (n=50)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I триместр	25	20,8	16	32,0	41	34,2
II триместр	35	29,2	18	15,0	53	44,2
III триместр	10	8,3	16	13,3	26	21,6
Всего	70	58,3	50	41,7	120	100,0

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении между группами (по критерию χ^2)

Пациенток с ОКХ в I триместре всего было 41 (34,2%): основной (n=25) и контрольной (n=16) групп, во II триместре – 53 (44,2%): основной группы – 35 (29,2%), контрольной – 18 (15,0%); в III триместре - 26 (21,6%) пациенток: основной группы – 10 (8,3%), контрольной – 16 (13,3%).

При анализе акушерских анамнестических данных у беременных обеих групп было установлено, что первые роды в основной группе пациенток

были отмечены в 32 (26,7%) случаях, а во второй группе - в 23 (19,2%) случаях. Доли повторно рожавших составили 38 (31,7%) и 27 (22,5%) соответственно. Невынашивание беременности (наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей, случаев неразвивающейся беременности, а также наличие преждевременных родов) было отмечено у 14 (11,7%) женщин из первой группы и у 10 (8,3%) женщин из второй группы (таблица 2).

Таблица 2. - Акушерско-гинекологический анамнез беременных с ОКХ, абс (%)

Заболевание	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=50)	p
Невынашивание беременности (самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды)	14 (20,0%)	10 (20,0%)	>0,05
Интранатальная гибель плода	2 (2,8%)	3 (6,0%)	>0,05
Аntenатальная гибель плода	3 (4,2%)	11 (22,0%)	>0,05
Внематочная беременность	3 (4,2%)	3 (6,0%)	>0,05
Кесарево сечение в анамнезе	1 (1,4%)	2 (4,0%)	>0,05
Миома матки	2 (2,8%)	2 (4,0%)	>0,05
Хронический сальпингоофорит	6 (8,6%)	5 (10,0%)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Гибель плода в интранатальном периоде среди наблюдаемых беременных из первой группы была отмечена в 2 (2,8%) случаях, а среди женщин второй группы в 3 (6,0%) случаях. Антенатальная гибель плода в контрольной группе имела у 11 (22,0%), в основной – у 3 (4,2%). У 6 пациенток основной (n=3) и контрольной (n=3) групп в анамнезе отмечалась внематочная беременность. Неоднократные кесарева сечения (двух, трёхкратные) были произведены у 1 женщины из основной и у 2 женщин из контрольной группы. В 4 случаях у пациенток основной (n=2) и контрольной

(n=2) группы была ранее выполнена консервативная миомэктомия. Хронический сальпингоофорит выявлен у 6 (8,6%) пациенток основной и 5 (10,0%) контрольной групп.

В общей структуре встречаемых сопутствующих заболеваний наблюдалось превалирование случаев варикозного расширения вен нижних конечностей; у 12 (10%) женщин из основной группы и у 14 (11,7%) женщин из контрольной группы. На долю ожирения I и II степени приходилось 8 (6,7%) случаев среди беременных их первой группы и 6 (5%) случаев среди беременных из второй группы. Реже - в 4 (3,3%) случаях - обнаруживалась пупочная грыжа у пациенток контрольной и у 2 (1,6%) - основной групп.

Для выбора дифференцированной хирургической тактики при лечении беременных женщин с ОКХ в зависимости от сроков беременности пациентки были распределены согласно стадии ЖКБ (таблица 3).

Таблица 3. - Распределение пациенток с ЖКБ в зависимости от сроков беременности и стадии заболевания

Стадия ЖКБ	Срок беременности							
	I триместр		II триместр		III триместр		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
I стадия	10	8,3	8	6,7	3	2,5	21	17,5
II стадия	12	10,0	23	19,1	14	11,7	49	40,8
III стадия	16	13,3	14	11,7	16	13,3	46	38,4
IV стадия	2	1,7	2	1,7	0	0,0	4	3,3
Всего	40	33,3	47	39,2	33	27,5	120	100,0

Так, в I триместре беременности пациенток с ЖКБ I стадии было 10 (8,3%), во втором триместре - 8 (6,7%) и в III триместре - 3 (2,5%) - всего 21 (17,5%) пациентка. Во второй стадии ЖКБ всего было 49 (40,8%) пациенток. При этом в I триместре - 12 (10,0%), во II триместре - 23 (19,1%) и в III триместре - 14 (11,7%) больных. При ЖКБ III стадии, имеющей место у 46 (38,8%) больных, в I триместре находились 16 (13,3%), во втором - 14 (11,7%) и в III - 16 (13,3%) пациенток. Небольшую группу (n=4) составили

пациентки с ЖКБ IV стадии – 4 (3,3%): в I – 2 (1,65%), во II – 2 (1,65%) триместрах беременности. В целом, в I триместре беременности пациенток с ЖКБ было 40 (33,3%), во II триместре – 47 (39,2%) и в III – 33 (27,5%) пациентки. Из 120 больных с ОКХ в различные сроки беременности в 21 наблюдении у пациенток основной (n=15) и контрольной (n=6) групп при ЖКБ I стадии проводилось комплексное консервативное лечение. В 22 (18,3%) случаях при ОКХ у пациенток основной (n=14) и контрольной (n=10) групп при ЖКБ II и III стадий также были купированы приступы ОКХ и больные оперированы после родов.

В urgentном и отсроченном порядке всего оперировано 75 пациенток, среди них основной (n=41) и контрольной (n=34) групп.

По данным комплексного УЗИ, оперативных вмешательств и патологических исследований удаленных желчных пузырей определена структура морфологических форм ОКХ у 75 (62,5%) женщин на различных сроках беременности (таблица 4).

Таблица 4. - Структура морфологических форм ОКХ у пациенток с различными сроками беременности (n=75)

Характер морфологич-х изменений в желчном пузыре	Основная группа (n=41)		Контрольная группа (n=34)		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
Катаральный	4	9,8	7	20,6	11	14,7
Флегмонозный	32	78,0	16	47,1**	48	64
Гангренозный	5	12,2	11	32,4*	16	21,3

Примечание: *p<0,05, **p<0,01 - при сравнении между группами (по критерию χ^2)

Как видно, в 11 (14,7%) случаях морфологически имел место катаральный ОКХ, в 48 (64,0%) - флегмонозный и в 16 (21,3%) - гангренозный. Среди осложнений ОКХ встречались также перивезикулярный инфильтрат (n=2) и перивезикулярный абсцесс (n=2).

Пациентки с ОКХ на различных сроках беременности были распределены по тяжести острого холецистита согласно классификации Hirota et al. (2007) (таблица 5).

Таблица 5. - Распределение пациенток с ОКХ на различных сроках беременности по Hirota M. et al. (2007), абс (%)

Тяжесть ОКХ	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=50)	Всего
Легкая степень	29 (24,2%)	16 (13,3%)	45 (37,5%)
Средняя степень	41 (34,2%)	34 (28,3%)	75 (62,5%)
Тяжелая степень	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Примечание: $p > 0,05$ при сравнении между группами (по критерию χ^2)

Как видно, легкая степень ОКХ у беременных имела место в 45 (37,5%) случаях: у 29 (24,2%) пациенток основной группы и 16 (13,3%) контрольной. Среднетяжелая степень ОКХ (увеличение количества лейкоцитов выше $16 \times 10^9/\text{л}$, определяемый при пальпации желчный пузырь, обнаружение клинических признаков локального воспаления, давность заболевания от момента его начала трое суток с наличие экстрапузырных осложнений) имела место у 75 (62,5%) пациенток: основной группы – 41 (34,2%), контрольной группы – 34 (28,3%).

Все беременные женщины с ОКХ с различными сроками гестационного периода в зависимости от общего их состояния, тяжести имеющихся сопутствующих патологий, а также в зависимости от риска операционного вмешательства и анестезиологического пособия были разделены на классы согласно классификации ASA (American society of Anesthesiologists) (таблица 6).

У 71 (59,2%) пациентки: в первой группе – у 42 (60,0%) и во второй группе – у 29 (58,0%), имелся класс I без системных заболеваний. В 29 (24,2%) случаях: 18 (25,7%) пациенток основной и 11 (22,0%) контрольной групп отмечались компенсированные системные патологии, которые не оказывали значимого ограничивающего влияния на физическую и социальную активность пациентки (класс II). 20 (16,7%) пациенток основной

(n=10) и контрольной (n=10) группы были отнесены к классу III. Больные с риском анестезии IV и V классов в исследуемых группах не обнаружены.

Таблица 6. - Распределение пациенток с ОКХ с различными сроками беременности согласно шкале ASA, абс (%)

Класс пациенток	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=50)	Всего
I	42 (60,0%)	29 (58,0%)	71 (59,2%)
II	18 (25,7%)	11 (22,0%)	29 (24,2%)
III	10 (14,3%)	10 (20,0%)	20 (16,7%)
IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
V	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Примечание: $p > 0,05$ при сравнении между группами (по критерию χ^2)

Таким образом, при сравнительном анализе исследуемых групп пациентки сопоставимы практически по всем параметрам перед лечением.

2.2. Методы исследования

Для выбора дифференцированной миниинвазивной хирургической тактики и изучения патологических механизмов камнеобразования у беременных женщин необходимо проведение специальных клинико-лабораторно-биохимических, лучевых и инструментальных методов исследования.

Для диагностики ОКХ и патогенетических механизмов камнеобразования у беременных женщин пациенткам проводили комплексное клинико-лабораторное и биохимическое исследование крови в лаборатории ГУ «Комплекс здоровья “Истиклол”» в диагностическом отделении (зав. к.м.н. З.Д. Алиева). Лабораторные исследования включали определение показателей содержания белков и липидного обмена. Уровень билирубина определяли по Иендерашку, аланинаминотрансферазу и аспартаттрансаминазу - по Райтмонду и Френкелю. Уровень эндотоксемии

определяли по показателям содержания в крови молекул средней массы (МСМ) путем применения экстракционно-спектрофотометрического метода в усовершенствовании Н.И. Габриэляна и коллег (1985), а также по уровню содержания в сывороточной крови С-реактивного белка (СРБ) с использованием гель-хроматографического способа определения на сефадексе С-25 (шведского производства «Pharmacia») и с детальным изучением в дальнейшем элиминируемых веществ с помощью способа прямой спектрофотометрии в волновой длиной в 210 нм. Показатели гипоксии у пациенток с деструктивным холециститом определяли по уровню лактата крови методом фотоколориметрии с оксидазной (норма $1,37 \pm 0,04$ ммоль/г) реакцией с использованием портативного оборудования Accutrend Plus (швейцарской фирмы Roche Diagnostics) и с помощью оригинальных тест-полосок Accutrend Lactat.

Исследование показателей содержания серотонина (5-гидрокситриптамина) в сывороточной крови выполнялось путем флуориметрии с проведением реакции с офталевым диальдегидом (Камышников В.С., 2000). Для определения серотонина в слизистой желчного пузыря использовали люминесцентно-гистохимический метод Фалька и Хилларина в модификации Е.М. Крохиной (1969). Содержание серотонина в крови в норме составляет $0,8 \pm 0,13$ мкмоль/л. Кроме этого, концентрацию серотонина в сыворотке крови определяли с помощью проведения жидкостной хроматографии (нормальные значения составляют $132,4 \pm 5,9$ нг/мл).

Для изучения уровня мелатонина в крови и желчи использовали реагенты: мелатонин (Sigma > 98%, мелатонин-d3). Количественный анализ уровня содержания мелатонина в сывороточной крови и в составе желчи проводился с применением высокоэффективной хромато-масс-спектрометрии с линейной ионной ловушкой А.В. SciexQTrap-5500. В норме уровень мелатонина в крови $8,7 \pm 5,1$ нг/мл, в желчи – $5,2 \pm 3,7$ нг/мл.

Во всех случаях у наблюдаемых беременных в различные сроки гестационного периода исследовались уровни содержания липидов в сывороточной крови. Уровень содержания холестерина (ХС) сывороточной крови исследовали с применением ферментативного способа, в утреннее время и на голодный желудок. При исследовании уровня содержания в сывороточной крови липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также триглицеридов (ТГ) применялся количественный способ колориметрической фотометрии. Уровни содержания липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) исследовались по формуле Friedwald:

$$\text{ХС-ЛПНП/ммоль/л} = \text{ОХ-ХС-ЛПВП} - (0,45 \times \text{ТГ})$$

Вариант дислипидемии устанавливался согласно классификации ВОЗ, в основе которой лежит классификация Фредриксона. Атерогенный вариант дислипидемии устанавливался при исследовании уровней содержания в сывороточной крови общего холестерина и триглицеридов. В случае обнаружения даже незначительного увеличения уровней содержания в крови холестерина (выше 5,0 ммоль/л, или выше 190 мг/дл), ТГ (выше 2,0 ммоль/л или выше 180 мг/дл) либо при их сочетанном увеличении исследовались и показатели содержания в крови высокоплотных липопротеидов, учитывая, что их нормальные показатели составляют 1 ммоль/л или 39 мг/дл, так как это данные изменения считаются фактором атерогенности.

Изучение липидного спектра желчи выполнялось путем исследования образцов пузырной порции желчи у 10 беременных женщин с ЖКБ I стадии. Желчь для проведения анализа забиралась во время проведения холецистэктомии. Общая концентрация в желчи желчных кислот (ЖК), фосфолипидов (ФЛ), холестерина и билирубина исследовалась с помощью спектрофотометрии.

Всем пациенткам проводилось УЗИ печени, желчного пузыря и поджелудочной железы традиционным способом с использованием УЗ-оборудования «Хario™ 200» японского производства Toshiba Medical Systems Corp. (вместе с врачом Пайковым И.) Исследование выполнялось в

утреннее время на голодный желудок, беременные располагались лежа на спине и на левой боковой позиции. Во время визуализации желчного пузыря изучались его форма, размеры, границы, состояние стенок пузыря, характер гомогенности содержимого. В норме длина желчного пузыря (ЖП) составляет не более 8 см, а его ширина не превышает 3 см. Объем желчного пузыря в среднем варьирует в пределах 20-40 см³. Данный показатель определяли с исследованием в двух проекциях и с применением загруженной в УЗ-оборудовании специальной программы, предназначенной для вычисления объема. Толщина стенки пузыря в норме не превышает 3 мм. Полость желчного пузыря в нормальных условиях, как правило, свободна от ЭХО-сигналов. Наличие застойных явлений в двенадцатиперстной кишке определяли по обнаружению содержимого в дуоденуме при пустом желудке. При наличии дуоденостаза наблюдается увеличение диаметра двенадцатиперстной кишки свыше 2 см, а также медленное продвижение по кишечнику содержимого (свыше 40 см) после употребления жидкости. В ряде случаев увеличенная в диаметре двенадцатиперстная кишка определяется при проведении исследования натощак. Наличие дуоденогастрального рефлюкса диагностировали в случае определения давления маятникообразного характера из дуоденума в желудок.

- 1-й вариант билиарного сладжа (БС) – наличие взвеси мелких частиц с повышенной эхогенностью, которые изменяют свое положение во время переворачивания пациента, и не имеют акустической тени;
- 2-й вариант билиарного сладжа – обнаружение уровня замазкообразной (эхоположительной) желчи со слабой подвижностью: отмечается расслоение желчи на эхотрицательную и эхоположительную (замазкообразную) функции с отсутствием акустических теней;
- 3-й вариант билиарного сладжа – определяется замазкообразная желчь с наличием подвижных и/либо неподвижных сгустков с отсутствием акустической тени (рисунок 1).

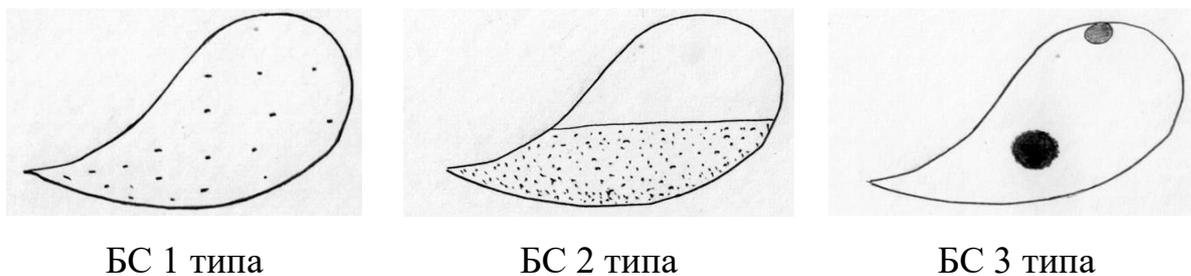


Рисунок 1. - Эхографические типы БС

Оценка сократительной способности ЖП проводилась путем изучения исходного объема пузыря на пустой желудок (V_1) и изучения объема ЖП после принятия желчегонного завтрака спустя 15 минут (V_2) и спустя полчаса (V_3). Для этого пациентам назначался раствор сорбита в дозировке 20 г на 100 мл воды. Показатели оценки эвакуаторной функции желчного пузыря вычислялись по следующей формуле:

Объем выделенной желчи в см^3 (ОВЖ) / первоначальный объем желчного пузыря (см^3) $\times 100\%$.

Первый показатель (ОВЖ) вычисляли путем вычитания результатов определения конечного объема желчного пузыря от первоначального его объема. Сократительная функция (СФ) ЖП считалась нормальной, если показатель коэффициента опорожнения желчного пузыря спустя полчаса после принятия желчегонного завтрака составлял 50-70% относительно исходного объема; если этот показатель составляли менее 50%, то СФ считалась ослабленной; если же данный показатель составлял выше 70%, то СФ считалась усиленной.

УЗИ с доплерографией проводили всем пациенткам ($n=70$) основной группы на момент госпитализации в стационар, в различные сроки пребывания в стационаре и во время повторного поступления. С целью изучения состояния плода, а также с целью определения состояния маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения выполнялось фетометрическое и плацентографическое исследование, а также двухмерное

сканирование органов малого таза. При исследовании степени зрелости плаценты в соответствии со сроком беременности применялась специальная шкала Сендоровой И.С., Марковой И.О (2005), согласно которой 0 степень соответствует сроку беременности до 30 недель, I степень зрелости соответствует сроку гестации от 30 до 32 недель, II степень зрелости соответствует 34-36 неделям беременности, а III степень зрелости соответствует 37-38 неделям гестационного срока.

Общий объем околоплодных вод определяли по амниотическому индексу (Phelan J. et al., 1987). О наличии «маловодия» свидетельствовали низкие показатели данного индекса - менее 5 перцентилей, а в пользу «многоводия» свидетельствовали более высокие показатели данного индекса - выше 95 перцентилей.

Морфологическое исследование тканей удаленного желчного пузыря выполнялось в отделении патанатомии ГУ «Медицинский комплекс “Истиклол”». Видеолапароскопию проводили на аппарате «Karl Storz» (Германия) совместно с к.м.н. Рахмоновым Ш.Д.

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ результатов выполнялся с использованием программы «Statistica 10,0». Количественные величины представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки (m).

Оценка соответствия распределения выборки нормальному закону выполнялась по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При парных сравнениях количественных показателей между независимыми группами использовался U-критерий Манна-Уитни, между зависимыми – T-критерий Уилкоксона. При множественных сравнениях независимых групп использовался H-критерий Крускала-Уоллиса. При сравнениях между группами по качественным признакам использовался критерий χ^2 , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА У ЖЕНЩИН НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

На современном этапе развития билиарной хирургии вопросы комплексной диагностики ОКХ и его осложнений не представляют значительных затруднений. Тем не менее, вопросы диагностики ОКХ у женщин на различных сроках беременности представляют значительные сложности, что требует всестороннего комплексного изучения.

Особое значение в диагностике ОКХ у беременных имеют особенности клинических проявлений заболевания и результаты клинико-лабораторных, лучевых и инструментальных методов исследования.

3.1. Особенности клинических проявлений острого калькулезного холецистита при беременности

Клинические проявления ОКХ у беременных в значительной степени были обусловлены дисфункциональными расстройствами билиарного тракта, в основе которых лежит нарушение тонуса и моторики желчного пузыря, желчевыводящих путей и сфинктерного аппарата. В 74% наблюдений клиническая картина ОКХ у беременных была сходной с таковой у небеременных. При типичном приступе желчной колики в 34% случаев болевой синдром локализовался в правом подреберье, в 29% - в эпигастральной области и в 11% наблюдениях - в левом подреберье с иррадиацией в спину, правую лопатку, в межлопаточную область, правое плечо. Диспепсический синдром имело место у 18% пациенток и сопровождался тошнотой, рвотой, горечью во рту, вздутием живота.

Необходимо отметить, что в I и II триместрах в 94% наблюдений удалось определить специфические симптомы ОКХ (симптом Ортнера, Мерфи, Мюсси), тогда как в III триместре указанные симптомы были

определены лишь у 14% пациенток, что было связано с большими размерами живота вследствие увеличенной беременной матки.

Следует отметить, что особенности клинических проявлений ОКХ при беременности также напрямую зависели от сроков заболевания, морфологических изменений в стенке желчного пузыря, а также от характера экстрапузырных осложнений. Так, при деструктивных формах ОКХ у 64 беременных отмечали 3 клинических синдрома, определяющих деструкцию стенки желчного пузыря (таблица 7).

Таблица 7. - Синдромы деструкции стенки желчного пузыря у пациенток с ОКХ при беременности

Синдром	Признаки
Синдром обструкции желчного пузыря	Пальпируемый желчный пузырь, симптомы Ортнера и Мерфи положительные. При УЗИ признаки обтурационного холецистита.
Перитонеальный синдром	Мышечный дефанс, симптом Менделя, симптом Щеткина-Блюмберга.
Синдром эндотоксемии	Тахикардия, повышение температуры, лейкоцитоз (более $10 \times 10^9/\text{л}$), сухость языка и слизистых оболочек.

Синдром обструкции желчного пузыря был отмечен у 30 (25%) пациенток из 64 (53,3%) с ОКХ и характеризовался признаками блокады ЖП – пальпируемый, увеличенный, болезненный, напряженный ЖП. Отмечалось наличие фиксированного камня в шейке желчного пузыря при УЗИ, положительный симптом Мерфи, недеформирующийся ЖП при пальпации под контролем УЗИ, утолщение стенки ЖП > 4мм и другие УЗ-признаки.

Перитонеальный синдром имел место у 16 (13,3%) пациенток с ОКХ и включал в себя мышечный дефанс, положительный симптом Менделя и симптом Щеткина-Блюмберга. В 18 (15%) случаях отмечался синдром эндотоксемии, который характеризовалась тахикардией, сухостью кожных покровов и слизистых оболочек, а также повышением температуры и лейкоцитозом.

Оценка и правильная интерпретация клинической симптоматики позволяют целенаправленно провести дальнейшие клиничко-лабораторные и биохимические исследования у пациенток с ОКХ в различные сроки беременности.

3.2. Анализ результатов клиничко-лабораторных методов исследования

Исследованиями показателей клиничского анализа крови и биохимических параметров у пациенток с ОКХ на различных этапах беременности в зависимости от степени морфологических изменений в крови выявлены незначительные изменения (таблица 8).

Таблица 8. - Клеточный и биохимический состав крови у пациенток с ОКХ (n=120)

Показатель	Норма	Острый деструктивный холецистит	Острый катаральный холецистит без морфологических изменений	p
Эритроциты, /л	4,0-5,0	4,43±0,4	4,48±0,3	>0,05
Гемоглобин, г/л	120-160	131±3,1	138±3,8	>0,05
Лейкоциты, тыс.	6-8	10,4±0,4	6,7±0,5	>0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	8,55±20,5	17,8±1,17	18,3±1,1	>0,05
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,24±5,12	4,45±0,05	4,42±0,05	>0,05
Белки плазмы, г/л	60-80	77,03±1,03	76,2±1,01	>0,05
Альбумин	55-65	58,1±3,7	63±1,1	>0,05
α-глобулины	3,8-4,9	4,2±0,1	4,2±1,1	>0,05
β-глобулины	5,6-9,8	7,3±0,1	6,8±0,2	>0,05
θ-глобулины	9,8-15,1	13,0±1,29	12,8±1,1	>0,05
γ-глобулины	15,1±20,0	20,1±0,4	19,8±0,3	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Существенных сдвигов в показателях красной крови не отмечено, при этом при деструктивных формах ОКХ наблюдался выраженный лейкоцитоз. Показатели белковых фракций плазмы крови и билирубина находились в пределах нормы.

3.3. Показатели эндотоксемии при остром калькулезном холецистите у беременных

Не менее серьезную угрозу здоровью женщины и ее будущего ребенка создает эндотоксикоз, обусловленный деструктивными изменениями в стенке желчного пузыря при ОКХ (таблица 9).

Таблица 9. - Некоторые показатели эндотоксемии у пациенток с ОКХ при беременности (n=75)

Показатель эндотоксемии	Норма	Острый катаральный холецистит (n=11)	Острый флегмонозный холецистит (n=48)	Острый гангренозный холецистит (n=16)	p
Пульс, уд. в мин	72,1±4,6	94,2±6,4	105,3±8,1	116,7±10,2	>0,05
Температура тела, °С	36,6±0,5	37,1±1,8	37,2±1,7	37,6±1,8	>0,05
Парез кишечника	Нет	Нет	Есть	Сильно выражен	
ЛИИ, ед	1,01±0,2	1,54±0,58	5,52±0,57 p ₁ <0,001	9,1±0,46 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Фибриноген, г/л	3,1±0,1	3,5±0,1	3,5±0,23	3,32±0,2	>0,05
Протромбиновый индекс, %	94,3±6,1	73,46±3,02	76,21±1,2	78,21±2,63	>0,05
АлАТ, ммоль/л	0,32±0,09	0,86±0,03	1,21±0,03 p ₁ <0,001	1,42±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
АсАТ, ммоль/л	0,35±0,3	0,75±0,01	1,14±0,02 p ₁ <0,001	1,39±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
АлАТ/АсАТ, ед	0,35±0,2	0,45±0,02	0,56±0,02 p ₁ <0,001	0,61±0,12 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	<0,01
МСМ, ед	0,24±0,3,	0,54±0,03	0,75±0,04 p ₁ <0,001	0,84±0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	<0,01

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p₁ - при сравнении с группой больных с катаральным холециститом, p₂ - при сравнении с группой больных с флегмонозным холециститом (по U-критерию Манна-Уитни)

Изменение показателей эндотоксемии у пациенток с флегмонозным (n=48) и гангренозным (n=16) холециститом показало, что при этих состояниях сильно повышаются (n=16) показатели эндотоксемии. Так, ЛИИ составил $5,52 \pm 0,57$ ед. и $9,1 \pm 0,46$ ед, МСМ – $0,75 \pm 0,04$ и $0,84 \pm 0,05$ ед. соответственно. Возникшая эндотоксемия при этом обусловлена деструктивными изменениями в стенке желчного пузыря, поступлением эндотоксинов через портальное русло в печень, вызывающих в дальнейшем повреждение гепатоцитов с деструкцией ретикулоэндотелиальной системы печени, подтверждением которого являются высокие показатели уровня цитолитических ферментов (АлАТ – $1,21 \pm 0,03$ ммоль/л и $1,42 \pm 0,2$ ммоль/л, АсАТ – $1,14 \pm 0,02$ ммоль/л и $1,39 \pm 0,02$ ммоль/л).

Следует отметить, что названные выше показатели эндотоксемии свидетельствуют об уже имеющемся деструктивном процессе в стенке желчного пузыря (синдром эндогенной интоксикации). Для клинической практики весьма важным и актуальным является ранняя диагностика деструктивных форм ОКХ и своевременное его лечение в зависимости от сроков беременности.

3.3.1. Разработка способа диагностики деструктивных изменений в стенке желчного пузыря при остром калькулезном холецистите у беременных

Для раннего выявления глубины деструктивных изменений в стенке желчного пузыря и инфицирования желчи у пациенток с ОКХ важное значение имеет определение уровней содержания С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови и лактата в крови, указывающих на степень выраженности гипоксии. При воспалительных процессах и инфицировании ишемия и гипоксия в стенке желчного пузыря достигают до критических уровней. При этом содержание СРБ и лактата в крови резко повышается, что имеет

существенное значение для выбора рационального метода хирургического лечения ОКХ (таблица 10).

Таблица 10. - Показатели уровней СРБ и лактата в сыворотке крови при остром деструктивном холецистите (n=32)

Показатель	Норма	Деструктивный холецистит			p
		катаральный (n=7)	флегмонозный (n=15)	гангренозный (n=10)	
СРБ, мг/л	3,0±0,3	84,5±0,24	134,4±7,4 p ₁ <0,001	198,5±16,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	<0,001
МСМ, усл.ед	0,21±0,03	0,57±0,02	0,67±0,02 p ₁ <0,05	0,72±0,03 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	<0,05
ЛИИ, ед	0,9±0,42	1,42±0,34	2,62±0,36 p ₁ <0,05	3,17±0,15 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	<0,01
Лактат крови, ммоль/г	1,3±0,06	1,604±0,058	1,888±0,077 p ₁ <0,05	2,1±0,067 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	<0,01

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p₁ - при сравнении с группой больных с катаральным холециститом, p₂ - при сравнении с группой больных с флегмонозным холециститом (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из представленной таблицы, уровень СРБ при флегмонозном и гангренозном ОХ составляет 134,4±7,4 мг/л и 198,5±16,2 мг/л соответственно, что указывает на наличие инфицирования желчи и деструктивных процессов в стенке желчного пузыря. Исследование уровня лактата крови также свидетельствовало о нарушении кровообращения и гипоксии в стенке желчного пузыря – 1,888±0,077 ммоль/г и 2,1±0,067 ммоль/г. Гипоксические процессы в стенке желчного пузыря при деструктивных процессах в желчном пузыре превосходило нормальные значения на 51,48 и 44,8% (p<0,05).

Таким образом, показатели уровней СРБ и лактата крови являются предикторами, указывающими на глубину морфологических изменений в стенке желчного пузыря.

Для изучения влияния уровня эндотоксемии на систему «мать-плацента-плод» было изучено состояние кровотока (таблица 11).

Таблица 11. - Влияние уровня эндотоксемии на систему «мать-плацента-плод» (III-триместр)

Показатель эндотоксемии	Показатели доплерометрии (n=26)		
	Систо-диастолический индекс	Индекс резистентности	Пульсационный индекс
СРБ (мг/л) до 130 Лактат крови (мкмоль/г) до 1,8 МСМ (усл.ед) до 0,60	2,41±0,16	0,72±0,06	0,79±0,08
СРБ (мг/л) более 130 Лактат крови (мкмоль/г) >1,8 МСМ (усл.ед) более 0,60	2,94±0,12	0,86±0,07	0,92±0,10
Р	<0,01	>0,05	>0,05

Примечание: р - статистическая значимость различий показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Анализ результатов исследования показал, что развитие глубоких деструктивных процессов в желчном пузыре, сопровождающихся выраженной эндотоксемией, в 49,4% случаев сопровождалось нарушением маточно-плацентарного кровотока. При этом нарушение маточно-плацентарного кровотока IA степени тяжести имелось у 28%, нарушения IB степени выявлены у 13,2% и II степени – у 8,2% женщин. Таким образом, при высоких показателях эндотоксемии значение систоло-диастолического индекса и индекса резистентности достигали 2,94±0,12 и 0,86±0,07 соответственно и были достоверно выше референтных значений.

Таким образом, глубокие морфологические деструктивные изменения в желчном пузыре не только угрожают жизни беременной женщины, но и плода. Для аргументации показаний к выбору патогентически обоснованного метода лечения целесообразно проведение лучевых методов диагностики.

3.4. Ультразвуковая диагностика острого калькулезного холецистита при беременности

Комплексное УЗИ является скрининговым методом диагностики ОКХ. Этот метод проведен всем 120 пациенткам с ОКХ. Учитывая данные литературы [46, 102] и собственный опыт, характерными ультрасонографическими признаками ОКХ являются: увеличение размеров желчного пузыря, утолщение стенки желчного пузыря, неровность, нечеткость, расплывчатое изображение либо раздвоенность контура желчного пузыря с эхонегативным ободком, изменение содержимого в просвете желчного пузыря.

Увеличение размеров желчного пузыря является важным ультразвуковым признаком ОКХ. Данные о фактическом увеличении размеров ЖП следует учитывать в комплексе с данными анамнеза, лабораторными и др. Этот УЗ признак диагностирован у 92% больных с ОКХ (рисунок 2).

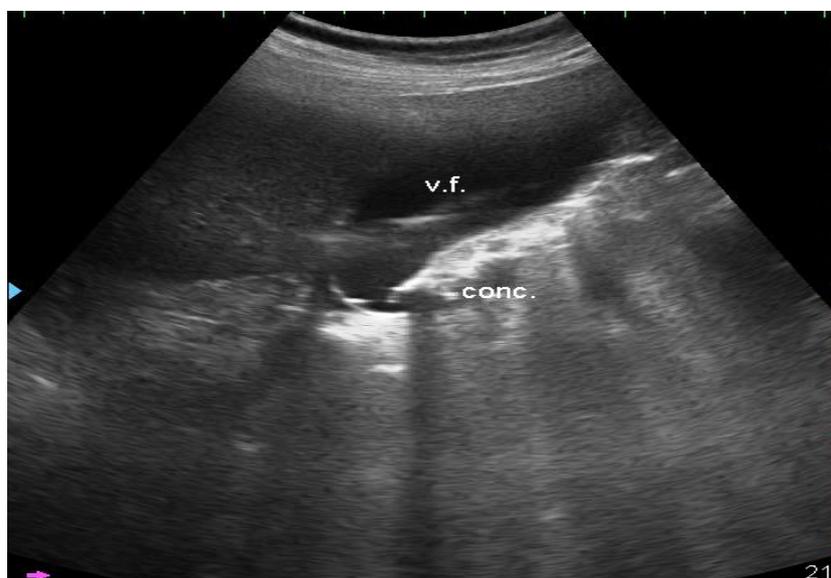


Рисунок 2. - УЗИ. Увеличение размеров желчного пузыря

УЗ-критерием ОКХ в 71% наблюдений являлось утолщение стенок ЖП более чем на 5 мм (рисунок 3).



Рисунок 3. - УЗИ. Утолщение стенки ЖП

Расположение и нечеткость контуров ЖП (рисунки 4 и 5) с расслоением контуров, раздвоенный контур, эхонегативный контур с гипоэхогенными участками были характерными для деструктивных форм ОКХ.

В 24,6% наблюдений при ОКХ в шейке ЖП находили фиксированный конкремент. Признаком эмпиемы ЖП считали симптом «гепатизации», при котором в его полости обнаруживали гипоэхогенную взвесь (рисунок 6).

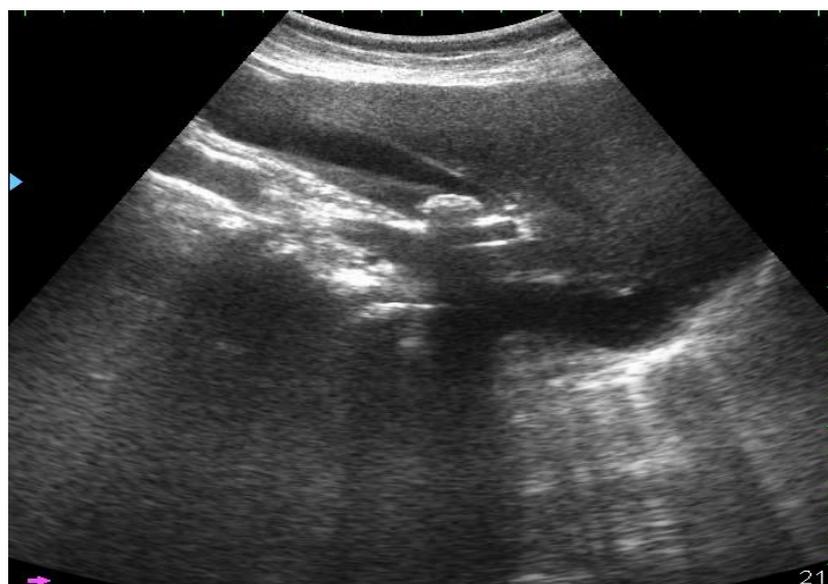


Рисунок 4. - УЗИ. Раздвоение контура ЖП



Рисунок 5. - УЗИ. Острый холецистит без деструкции



Рисунок 6. - УЗИ. Эхосимптом «гепатизации» ЖП.

О выходе патологического процесса за пределы стенки ЖП при остром деструктивном холецистите свидетельствовал «симптом двойного контура» (рисунок 7).

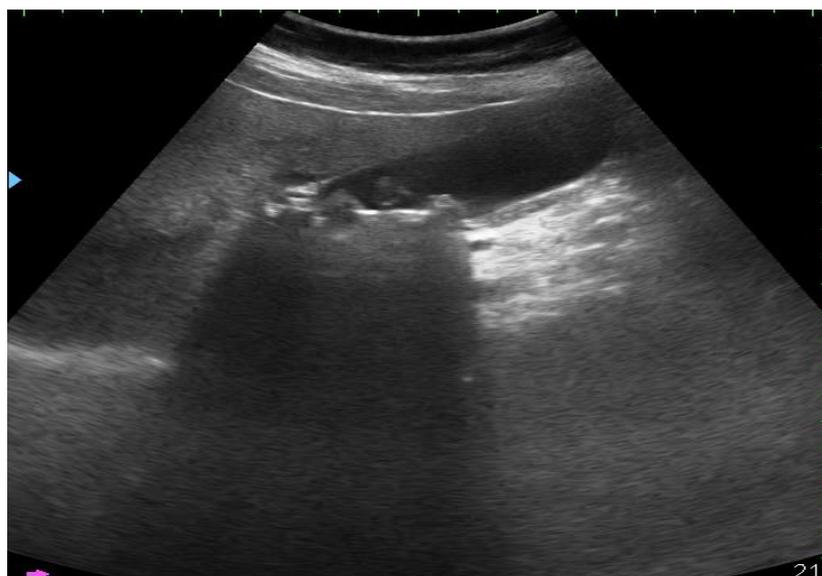


Рисунок 7. - УЗИ. «Двойной контур» стенки желчного пузыря

Перивезикальные абсцессы диагностировали в 2%, локализовались они в ложе ЖП и визуализировались в виде гипоэхогенных зон неправильно округлой формы с нечеткими контурами и зоной перифокальной эхогенности (рисунок 8).



Рисунок 8. - УЗИ. Острый деструктивный холецистит.

Перивезикальный абсцесс

Комплексное УЗИ позволяет предварительно до операции диагностировать различные морфологические признаки ОКХ.

К числу основных ультразвуковых критериев катарального холецистита относятся следующие признаки: увеличение размеров ЖП до 10

× 4 см, утолщение стенки ЖП до 4 мм с равномерным утолщением всех слоев его стенки, наличие положительного симптома Мерфи (рисунок 9).

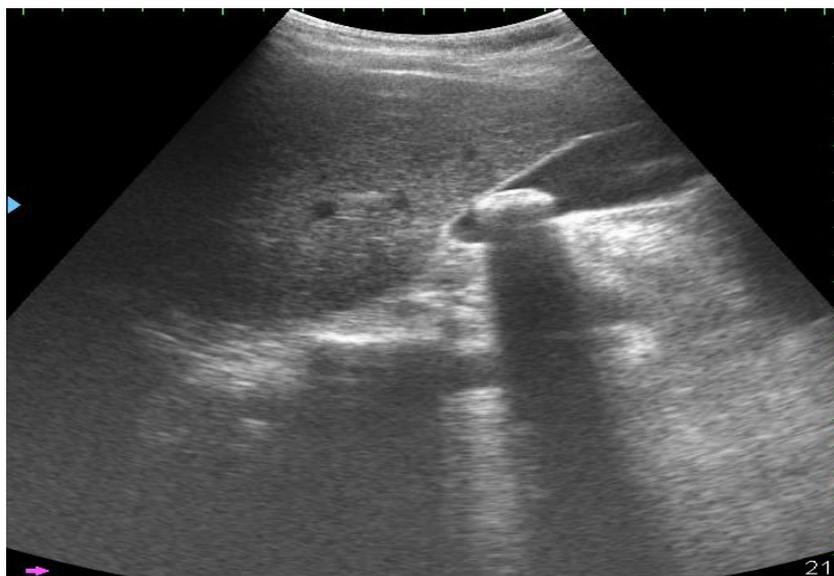


Рисунок 9. - УЗИ. Острый катаральный холецистит

Наиболее характерными УЗ-признаками флегмонозного холецистита считали следующие эхосимптомы: увеличение размеров ЖП до $12,23 \pm 0,07$ см (в пределах от 10,0 до 15 см) в длину и до $4,84 \pm 0,06$ см (в пределах от 4,6 до 5,0 см) в ширину, утолщение стенки ЖП до $7,19 \pm 0,14$ мм (в пределах от 6,0 до 8,0 мм) и ее расслоение, наличие положительного симптома Мерфи (рисунок 10).

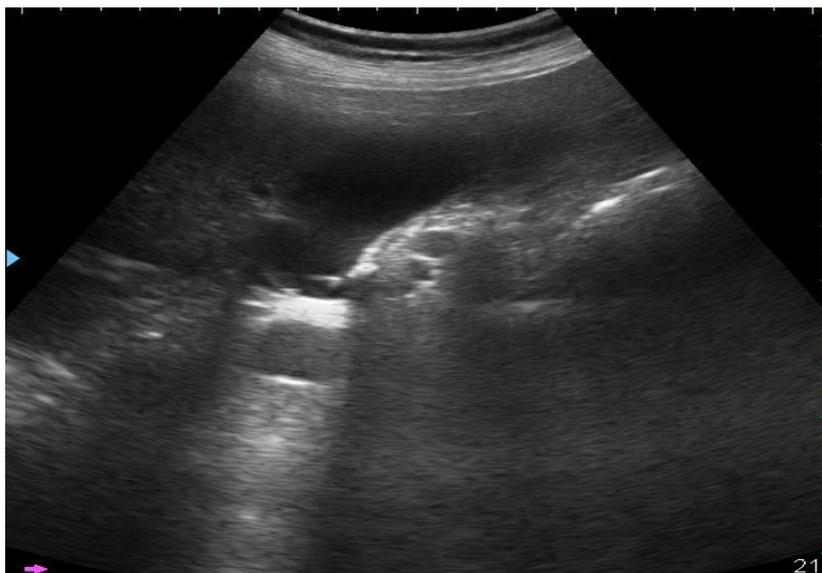


Рисунок 10. - УЗИ. Острый флегмонозный холецистит

Гангренозные изменения стенки ЖП выявлялись при наличии следующих УЗ-признаков: увеличение размеров ЖП свыше 14,0 см в длину и более 6,0 см в ширину, утолщение стенки ЖП свыше 8,0 мм, нечеткость (размытость, расплывчатость) контуров ЖП, наличие гиперэхогенной взвеси в полости ЖП (рисунок 11).



Рисунок 11. - УЗИ. Острый гангренозный холецистит

Обтурационный холецистит характеризовался увеличением размеров ЖП, наличием одного или группы несмещаемых конкрементов в проекции шейки ЖП или пузырного протока.

Считаем важным заметить, что при УЗ-диагностике к трактовке результатов следует подходить комплексно, поскольку УЗ-признаки нарушений ЖП с одинаковой частотой могут наблюдаться при различных патоморфологических формах ОКХ.

3.5. Видеолапароскопия в диагностике острого калькулезного холецистита у беременных

В настоящее время видеолапароскопия является ведущим методом диагностики и лечения многих заболеваний органов брюшной полости. В своих исследованиях видеолапароскопию для диагностики ОКХ выполнили в

6 наблюдениях. Видеолапароскопия позволила диагностировать различные патоморфологические формы ОКХ (рисунки 12 и 13).

Видеолапароскопия позволяет не только определить патоморфологические признаки ОКХ, но и наличие экстрапузырных осложнений (инфильтрат, абсцессы и перитонит).



Рисунок 12. - Лапароскопические признаки флегмонозного холецистита

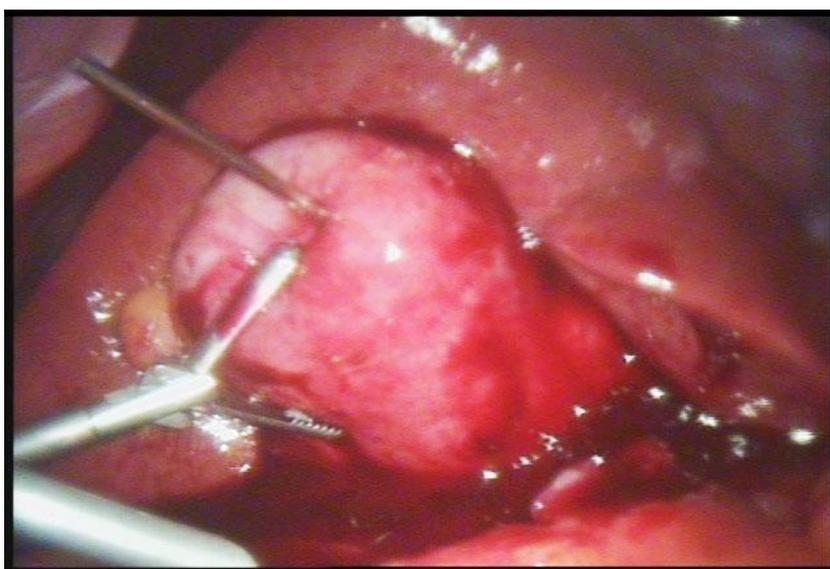


Рисунок 13. - Лапароскопические признаки эмпиемы ЖП с перивезикулярным инфильтратом

Важно еще отметить, что с помощью видеолапароскопии возможно установить степень сложности, предстоящей холецистэктомии (перихолецистит, аномалии треугольника Кало, наличие интраоперационных местных осложнений) и тем самым выбрать наиболее безопасный и малотравматичный метод операции.

Таким образом, показатели уровня эндотоксемии (СРБ, МСМ и ЛИИ), гипоксии (лактат крови) и современные лучевые (УЗ) и видеолапароскопические исследования, позволяют в ранние сроки у беременных установить патоморфологические формы ОКХ, выбрать оптимальный вариант лечебного пособия.

ГЛАВА 4. НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ У ЖЕНЩИН ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

4.1. Значение снижения уровней серотонина и мелатонина в нарушении двигательной функции желчного пузыря

В последнее десятилетие заболевания органов пищеварения стабильно занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости в Республике Таджикистан [1, 36, 46]. Хорошо известно, что для ряда гастроэнтерологических заболеваний, в том числе желчнокаменной болезни, возраст является одним из факторов риска. Вероятность развития ЖКБ коррелирует с частотой и числом беременностей, что свидетельствует в пользу участия гормональных факторов в патогенезе заболевания. Важным гуморальным фактором, обеспечивающим сокращение гладкой мускулатуры желчного пузыря и протоков, является APUD-система желудочно-кишечного тракта, которая синтезирует серотонин, являющийся предшественником мелатонина. Установлено, что около 95% эндогенного серотонина – основного источника мелатонина – синтезируется в желудочно-кишечном тракте, что в 400 раз больше, чем клетками шишковидной железы. Кроме этого, источниками мелатонина являются печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, яичники.

Снижение синтеза серотонина и мелатонина энтерохромаффинными клетками и интрамуральными нейронами ЖКТ, печенью, желчным пузырем и яичниками у беременных сопровождается, вероятно, снижением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря, повышением литогенности желчи с последующим развитием БС.

Для выяснения роли серотонина и мелатонина в патогенезе моторно-эвакуаторных нарушений желчного пузыря у женщин с ОКХ в различные периоды беременности были изучены их содержание в крови (n=15) и желчи (n=4) (таблица 12).

Таблица 12. - Уровни серотонина и мелатонина в крови у женщин с ОКХ в различные периоды беременности (n=15)

Показатель	Норма	Срок беременности, триместр		
		I (n=5)	II (n=5)	III (n=5)
Серотонин, нг/мл	132,4±5,9	112,2±4,8	92,3±2,5	88,4±4,1
		<i>-15%</i>	<i>-30%</i>	<i>-33%</i>
	p	<i>p₁₋₂<0,05, p₁₋₃>0,05, p₂₋₃>0,05</i>		
Мелатонин, нг/мл	8,7±0,1	7,2±0,4	6,4±0,2	5,9±0,7
		<i>-16%</i>	<i>-26%</i>	<i>-32%</i>
	p	<i>p₁₋₂>0,05, p₁₋₃<0,001, p₂₋₃>0,05</i>		

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей соответствующими триместрами (по U-критерию Манна-Уитни). Курсив - динамика показателей относительно нормы

Результаты исследования показали, что по мере увеличения сроков беременности у женщин с ОКХ в сыворотке крови отмечается снижение уровней серотонина и мелатонина. Так, в I триместре беременности содержания серотонина и мелатонина в сыворотке крови составило 112,5±4,8 нг/мл и 7,2±0,4 нг/мл соответственно. Во II триместре эти показатели были снижены до 92,3±2,5 нг/мл и 6,4±0,2 нг/мл соответственно. Еще значимее снижение уровней серотонина и мелатонина в крови имелось у беременных женщин в III триместре беременности – 88,4±4,1 нг/мл и 5,9±0,7 нг/мл соответственно. Таким образом, концентрации серотонина и мелатонина в сыворотке крови у беременных женщин были снижены в 1,7 и 1,3 раза, по сравнению с контрольными значениями.

В 4 случаях у пациенток, которым была выполнена чрескожная чреспеченочная холангиостомия во втором (n=2) и третьем (n=2) триместрах беременности, изучали содержание мелатонина в желчном содержимом (таблица 13).

Таблица 13. - Содержание мелатонина в желчи у пациенток во II и III триместрах беременности при ОКХ (n=4)

Исследуемый показатель	Норма	Сроки беременности	
		II триместр (n=2)	III триместр (n=2)
Мелатонин, нг/мл	5,2±3,7	4,3±2,1	3,8±1,7

Таким образом, во II и III триместрах беременности наблюдается снижение синтеза мелатонина печенью в желчь.

4.2. Влияние снижения уровней серотонина и мелатонина на биохимические показатели липидов крови и желчи и возникновение билиарного сладжа

Для изучения роли снижения уровней серотонина и мелатонина на двигательную функцию ЖП и развитие желчнокаменной болезни проводили изучение уровней липидов в крови (таблица 14).

Таблица 14. - Взаимосвязь липидного состава крови и показателей уровней серотонина и мелатонина в крови (n=15)

Показатель	Здоровые (n=10)	Сроки беременности			p
		I триместр	II триместр	III триместр	
Серотонин, нг/мл	132,4±5,9	112,5±4,8	92,3±2,5 p ₁ <0,05	88,4±4,1 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	<0,05
Мелатонин, нг/мл	8,7±0,1	7,2±0,4	6,4±0,2 h ₁ >0,05	5,9±0,7 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	<0,01
Общий холестерин, ммоль/л	5,0±0,2	5,2±0,3	5,9±0,1	6,2±0,2	>0,05
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,1	1,3±0,1	1,2±0,2	1,1±0,1	>0,05
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,2	3,7±0,3	3,9±0,1	4,2±0,3	>0,05
Триглицериды	1,1±0,2	1,4±0,3	1,5±0,1	1,8±0,2	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p₁ - при сравнении с I триместром, p₂ - при сравнении со II триместром (по U-критерию Манна-Уитни)

Из таблицы видно, что вследствие снижения моторно-эвакуаторной функции ЖП, обусловленной снижением синтеза серотонина и мелатонина, наблюдается повышение содержания общего ХС во II и III триместрах до $5,9\pm 0,1$ ммоль/л и $6,2\pm 0,2$ ммоль/л соответственно и снижение уровня ХС-ЛПВП до $1,2\pm 0,2$ ммоль/л и $1,1\pm 0,1$ ммоль/л.

Параметры биохимического состава пузырной желчи, полученной в ходе ЧЧХ у пациенток, представлена в таблице 15.

Во II и III триместрах на фоне снижения уровней мелатонина в желчи до $4,3\pm 2,1$ нг/мл и $3,8\pm 1,7$ нг/мл наблюдается достоверное увеличение её литогенности (повышение GSI-индекса насыщенности желчи ХС).

Таблица 15. - Липидный состав желчи в различные сроки беременности

Сроки беременности	Мелатонин, мг/мл	ХС, ммоль/л	ФЛ, ммоль/л	ЖК, ммоль/л	ХХИ, ед.	GSI, ед.
I триместр	-	-	-	-	-	-
II триместр	$4,3\pm 2,1$	$8,5\pm 1,8$	$33,2\pm 3,4$	$56,1\pm 4,8$	$5,6\pm 0,6$	$1,35\pm 0,16$
III триместр	$3,8\pm 1,7$	$15,2\pm 2,4$	$35,7\pm 2,5$	$48,3\pm 4,2$	$3,0\pm 0,2$	$2,41\pm 0,32$
p	$>0,05$	$<0,001$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,01$	$<0,01$
Норма	$5,2\pm 3,7$	$6,9\pm 0,8$	$26,5\pm 1,6$	$66,5\pm 5,1$	$9,6\pm 1,8$	$0,90\pm 0,07$

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между I и II триместрами (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, снижение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря вследствие снижения концентрации серотонина и мелатонина в крови и желчи приводит к нарушению в системе ХС обмена у женщин на различных сроках беременности. Можно предположить, что одной из причин гиперхолестеринемии при беременности является снижение моторно-эвакуаторной функции ЖП с развитием гиперхолестеринозолии вследствие дефицита серотонина и мелатонина в крови и желчи.

Изучение сократительной функции ЖП (СФЖП) у наблюдавшихся 14 пациенток показало, что нарушение СФЖП зарегистрировано у 11 пациенток из 14 в виде снижения функции ЖП. Диагностировали различные типы БС. Так, в 4 наблюдениях из 11 установлено наличие БС 1 типа, который характеризовался наличием в просвете ЖП взвеси мелких экзогенных частиц,

не дающих акустической тени (рисунок 14). Ещё в 4 случаях у наблюдавшихся пациенток диагностировали БС 2 типа (рисунок 15), который характеризовался наличием слабо подвижного уровня замазкообразной (эхопозитивной) желчи без акустической тени.

В 3 наблюдениях диагностировали БС 3 типа (рисунок 16), характеризующийся наличием замазкообразной желчи в виде подвижного сгустка без акустической тени.

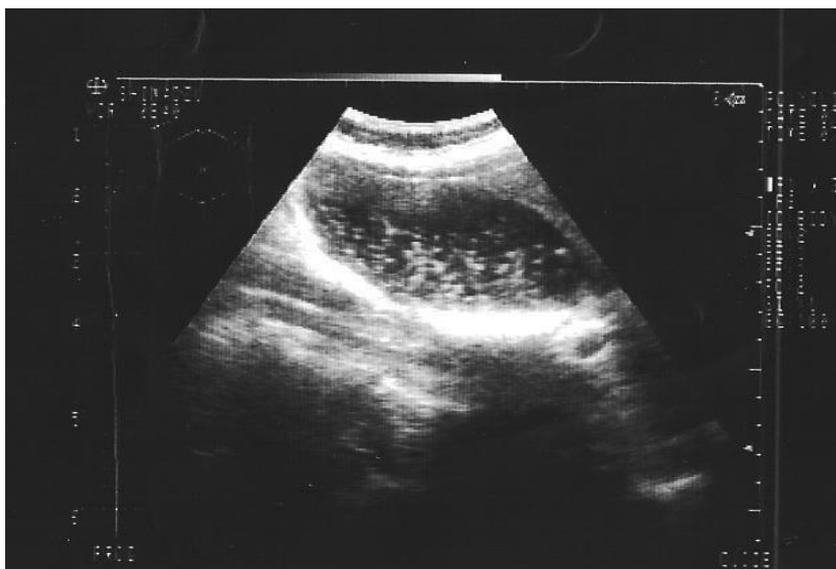


Рисунок 14. - УЗИ желчного пузыря, БС 1 типа (взвесь мелких эхогенных частиц, не дающих акустической тени)



Рисунок 15. - УЗИ желчного пузыря. БС 2 типа (уровень слабоподвижной замазкообразной желчи)

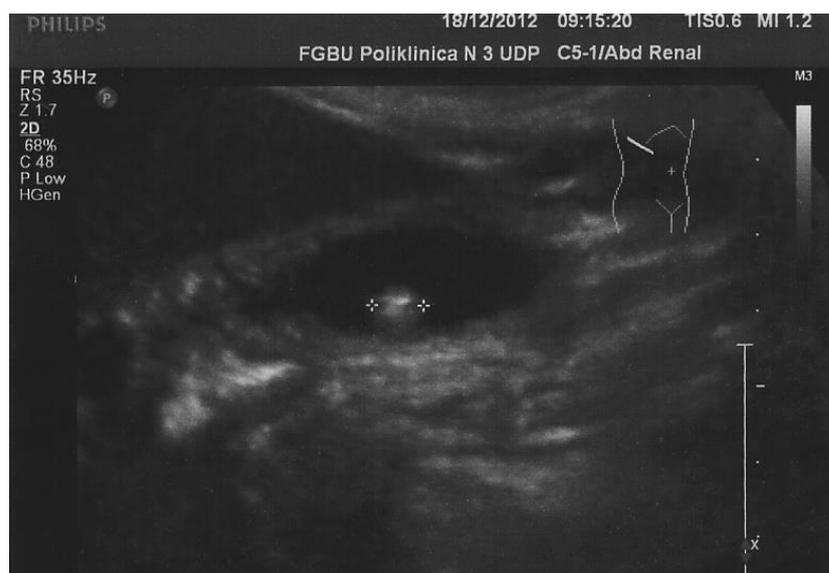


Рисунок 16. - УЗИ желчного пузыря, БС 3 типа

Таким образом, на основании проведенного комплексного исследования разработана новая патогенетическая концепция камнеобразования у женщин на различных сроках беременности (рисунок 17).

Согласно предложенной новой концепции патогенеза ЖКБ, пусковым механизмом и моментом патогенеза заболевания является снижение синтеза серотонина и мелатонина печенью, ЖП, а также яичниками и эндометрием вследствие их патологии, что способствует нарушению (снижению) моторно-эвакуаторной функции ЖП. Застой желчи в просвете желчного пузыря и протоков в дальнейшем способствует нарушению химизма желчи (желчных кислот, ХС) с транслокацией бактерий и дисбактериозом. Указанные явления способствуют развитию различных типов БС и нарушению энтерогепатической циркуляции желчи с последующим развитием ЖКБ.

Следует отметить, что если причиной развития БС у беременных являлись бы только гормональные сдвиги (эстрогены, прогестерон), то после родов уровни ХС, ХС-ЛПВП и ЖК доходили бы до нормальных значений. Однако, если в основе развития моторно-эвакуаторных расстройств ЖП при беременности лежит также снижение уровней серотонина и мелатонина, без

дополнительной патогенетически обоснованной коррекции этих нарушений вероятность развитие ЖКБ очень высока.

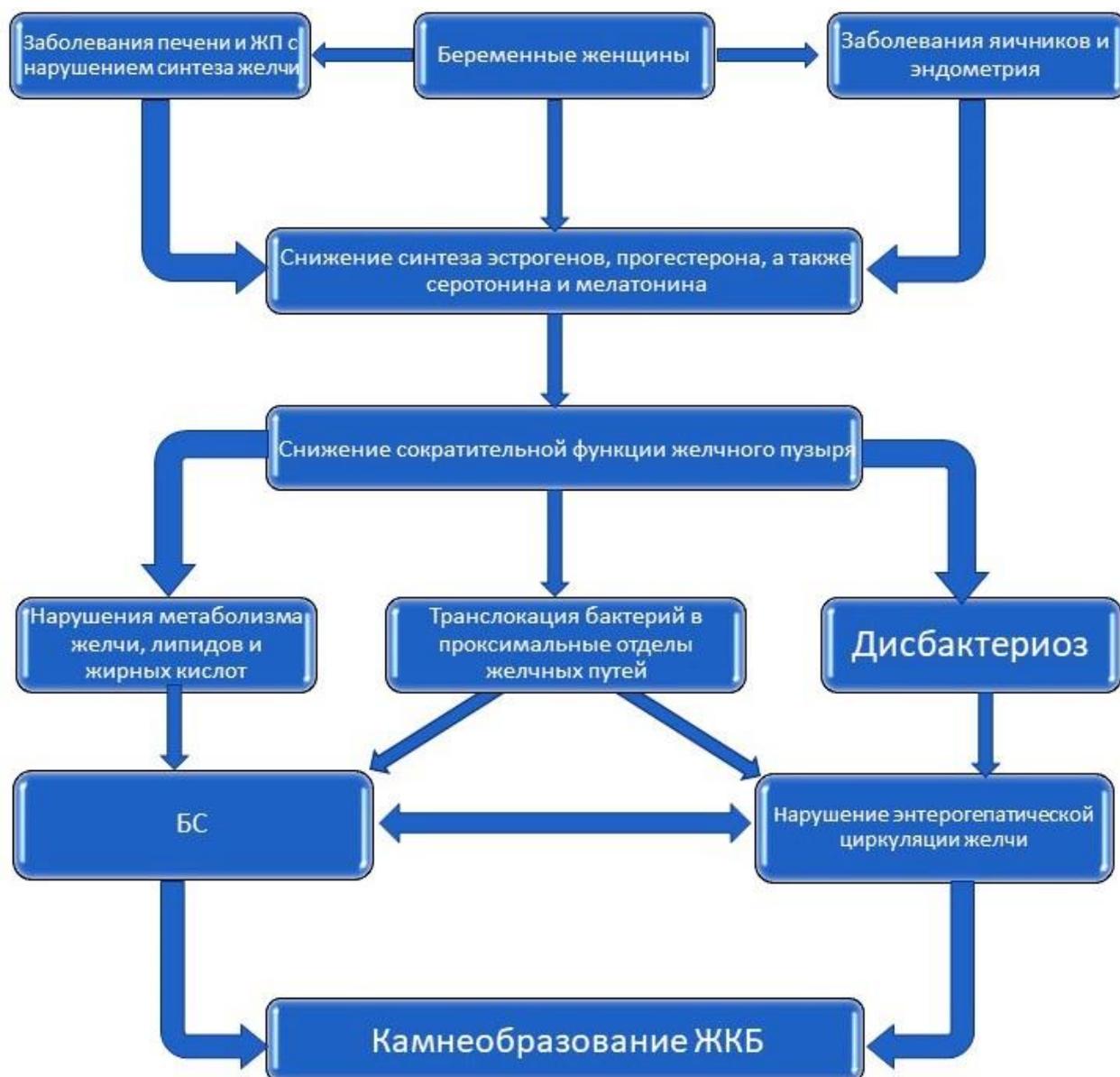


Рисунок 17. - Схема патогенеза ЖКБ при беременности

Разработанная новая концепция патогенеза ЖКБ при беременности раскрывает новые пути комплексной профилактики и лечения желчнокаменной болезни с включением в комплекс профилактики и лечения заболевания в предкаменной стадии препаратов, корригирующих дефицит серотонина и мелатонина.

ГЛАВА 5. ВЫБОР МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА У ЖЕНЩИН НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Лечение пациенток с ОКХ на различных сроках гестации является чрезвычайно важной и трудной задачей. Выбор метода лечения зависит от нескольких факторов, в том числе и от состояния беременной женщины и плода, наличия выраженности деструктивных процессов в стенке ЖП и их осложнений. Для этого важное значение имеет определение тяжести состояния больных и патогенеза заболевания.

5.1. Определение тяжести состояния пациенток с острым калькулезным холециститом на различных сроках беременности

При оценке степени тяжести состояния пациентов с острым калькулезным холециститом и прогнозирования исходов в различные сроки гестации применялись шкалы APACHE II и POSSUM. Данные оценочные и прогностические шкалы позволяют провести объективную оценку тяжести состояния наблюдаемых больных по наличию клинических признаков декомпенсации сопутствующих заболеваний. Изучались тяжесть состояния больного и уровень риска летальности у пациенток обеих групп, при этом результаты данных шкал не являлись основным фактором выбора окончательной тактики дифференцированного ведения пациентов. Этот значимый аспект отражен и в рекомендациях Европейской Согласительной Конференции по прогнозированию эффективности терапии пациентов в ОРИТ, которые были изданы в 2019 году в виде практических рекомендаций от Европейской ассоциации интенсивной медицины [156, 190].

Шкала оценки и прогноза тяжести состояния больных и исходов заболевания APACHE II позволяет выделить разнородные группы пациентов,

провести оценку возможных исходов течения патологии, и, тем самым, выбрать наиболее оптимальную тактику лечения.

Стоит отметить, что при применении шкалы АРАСНЕ II в некоторых ситуациях мы сталкивались с проблемами, которые были обусловлены недостатками лабораторной диагностики, а также отсутствием возможности ретроспективного изучения имеющихся в медицинских картах сведений (таблица 16).

Таблица 16. - Тяжесть состояния пациенток с ОКХ в различные сроки беременности по шкале АРАСНЕ II

Тяжесть состояния по АРАСНЕ II, баллы	Основная группа (n=70)		Контрольная группа (n=50)		p
	абс	%	абс	%	
0-10	48	68,6	31	62,0	>0,05
11-20	19	27,1	16	32,0	>0,05
Более 20	3	4,3	3	6,0	>0,05*

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию χ^2 , *по точному критерию Фишера)

Пациенток с ОКХ, у которых результаты оценки степени тяжести по шкале АРАСНЕ II не превышали 10 баллов, было 79 (65,8%) человек, среди которых 48 (68,6%) женщин из основной группы и 31 (62,0%) женщина из контрольной группы. Эти результаты совпадали с числом пациенток, поступивших в стационар в удовлетворительном и среднетяжелом состоянии. Количество больных, у которых результаты оценки степени тяжести по шкале АРАСНЕ II превышали 10 баллов, составило 41 (34,2%), среди которых 22 (31,4%) пациентки из основной и 19 (38,0%) пациенток из контрольной группы. При этом в основной группе у 19 (27,1%) пациенток результаты оценки составляли 11-20 баллов, а у 3 (4,3%) женщин они превышали 20 баллов. В контрольной группе количество пациенток с данными результатами оценки было 16 (32,0%) и 3 (6,0%), соответственно.

Шкала POSSUM (Physiologic and Operative Severity Score for the Umeration of Mortality and Morbidity) (физиологическая и оперативная оценка риска осложнений и смертности) учитывает 12 физиологических и 6

интраоперационных параметров, рекомендована как точный способ определения рисков возникновения послеоперационных осложнений и смертности (таблица 17). Оценка производится в процентах согласно формуле:

$$[R / (1-R)] = -7,04 \pm 0,13 \times \text{физиологическая оценка риска}$$

Таблица 17. - Характер тяжести состояния больных по шкале POSSUM

Значение тяжести состояния и прогноза у пациенток с ОКХ	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=50)	p
POSSUM, %	43,5±1,2	42,4±6,8	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

При превышении показателя по системе POSSUM выше 50% значительно возрастает риск летального исхода. Сумма баллов 43,5±1,2 и 42,4±6,8 соответствует средней тяжести состояния пациенток.

Таким образом, показатели APACHE II и POSSUM являются высокоинформативным методом оценки тяжести и прогноза больных ОКХ в различные сроки беременности.

Необходимо отметить, что беременность относится к предрасполагающим факторам возникновения ЖКБ и её клинических проявлений у тех пациенток, у которых в анамнезе имелись «немые» конкременты, а значит имелись и экстрапузырные осложнения. В этой связи выбор наиболее патогенетического метода лечения, основанного на дифференцированной хирургической тактике, у пациенток с ОКХ в различные сроки беременности весьма актуален.

5.2. Разработка дифференцированной хирургической тактики при лечении пациенток с острым калькулезным холециститом в различные сроки беременности

При разработке дифференцированной хирургической тактики лечения ОКХ в различные сроки беременности мы основывались на данных

литературы и собственном клиническом опыте. Фундаментом, на котором строилась дифференцированная хирургическая тактика, являлись следующие показатели:

- сроки от начала заболевания;
- сроки беременности (I, II и III триместры);
- стадия желчнокаменной болезни;
- патоморфологические формы ОКХ;
- наличие или отсутствие экстрапузырных осложнений;
- эффективность комплексной консервативной терапии;
- состояние плода: а) признаки внутриутробной патологии плода; б) расстройства маточно-плацентарного кровотока с возникновением фетоплацентарной недостаточности;
- результаты клинико-лабораторных данных;
- результаты УЗИ и доплерографии маточных сосудов, плаценты и желчного пузыря;
- наличие или отсутствие сопутствующей экстрагенитальной патологии и патологии беременности.

Результаты комплексного обследования с применением клинико-лабораторно-инструментальных допустимых методов исследования при ОКХ в различные сроки беременности позволили рекомендовать следующие методы лечения (таблица 18).

Таблица 18. - Методы лечения ОКХ при беременности (n=120)

Метод лечения	Основная группа (n=70)		Контрольная группа (n=50)		p
	abc	%	abc	%	
Комплексное консервативное лечение	29	41,4	16	32,0	>0,05
Хирургическое лечение	41	58,6	34	68,0	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию χ^2)

Комплексная консервативная терапия при ОКХ у пациенток на различных сроках беременности была эффективной в 45 (37,5%) случаях: у 29 (24,2%) пациенток основной и 16 (13,3%) контрольной групп. Различные варианты хирургической коррекции ОКХ были выполнены 75 (62,5%) беременным женщинам: 41 (34,2%) пациентке основной и 34 (28,3%) – контрольной групп.

5.2.1. Комплексное консервативное лечение острого калькулезного холецистита в различные сроки беременности

На начальном этапе лечения ОКХ у пациенток на различных сроках беременности применяли комплексную консервативную терапию, включая инфузионную терапию, обезболивающие и спазмолитические средства, антибиотики.

Комплексная интенсивная терапия пациенток с ОКХ на различных сроках беременности проводилась по следующим направлениям:

1. инфузионная терапия: кристаллоидные и коллоидные растворы;
2. антибактериальная терапия – согласно клиническим рекомендациям;
3. профилактика тромбозов: низкомолекулярный гепарин;
4. персонифицированная рестриктивная инфузионная терапия с учетом физиологических потребностей и патогенетических потерь.

Для купирования приступа желчной колики рекомендуются в первую очередь анальгетики, а также спазмолитические препараты – бутилскополамин, дротаверин в дозировках 40-80 мг, а в случае безуспешности должны применяться внутримышечные и внутривенные инъекции препаратов (2% дротаверин в дозировках по 2-4 мл или баралгин в дозировках по 5 мл).

Вариантом консервативной терапии ЖКБ после купирования болей в начальных ее стадиях и при БС является назначение урсодеоксихолевой кислоты (УДХК) в дозировках по 10-15 мг/кг в течение 30 суток, при этом

поддерживающие дозы данного препарата должны составлять 250-500 мг в сочетании с желчегонными средствами либо 1 раз в месяц в течение 10 суток должны проводиться профилактические курсы лечения.

Необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день остаётся целый ряд не до конца изученных вопросов относительно механизмов развития и лечения ОКХ и желчекаменной болезни во время беременности. Также остаются не разработанными принципы профилактики формирования билиарного сладжа и камнеобразования в желчном пузыре. В связи с этим, возможности использования новых схем консервативного лечения, основанных на изученных в данном исследовании патогенетических механизмов камнеобразования, у женщин в различные сроки беременности требуют дальнейшего изучения.

5.2.2. Разработка способа консервативного лечения билиарного сладжа и желчнокаменной болезни в предкаменной стадии (I стадия)

Проведение исследований по изучению патогенеза ЖКБ и БС при беременности показало, что пусковым механизмом в развитии этого заболевания является снижение уровней серотонина и мелатонина в крови, желчи и слизистой ЖП. Необходимо отметить, что серотонин и мелатонин наряду с усилением моторики гладкой мускулатуры внутренних органов, в том числе ЖП, оказывают выраженный антиоксидантный эффект, подавляют неблагоприятное влияние окислительного стресса путем снижения влияния свободных радикалов. К тому же, данные вещества обладают хорошими нейтрализующими способностями в отношении реакции активных форм кислорода. Серотонин и мелатонин оказывают опосредованное влияние путем стимулирующего воздействия на продукцию антиоксидантных ферментов такого значимого внутриклеточного антиоксиданта, как глутатион. К клеткам пинеалоцитам из кровеносного русла поступает триптофан (аминокислота, которая продуцируется мелатонином), где

происходит его трансформация в серотонин за счет гидроксимирующих и декарбоксилирующих реакций. Далее из серотонина образуется V-ацетил – серотонин при непосредственном участии фермента арилкиламин-N-ацетилтрансферазы, играющего основную роль в его образовании. Затем происходит метилирование N-ацетил-серотонина с продукцией мелатонина. Из клеток пинеалоцитов указанные выше гормоны поступают в кровеносной русло, попадают в такие жидкие среды организма, как ротовая жидкость, желчь, внутрифолликулярная жидкость, околоплодные воды и т.д.

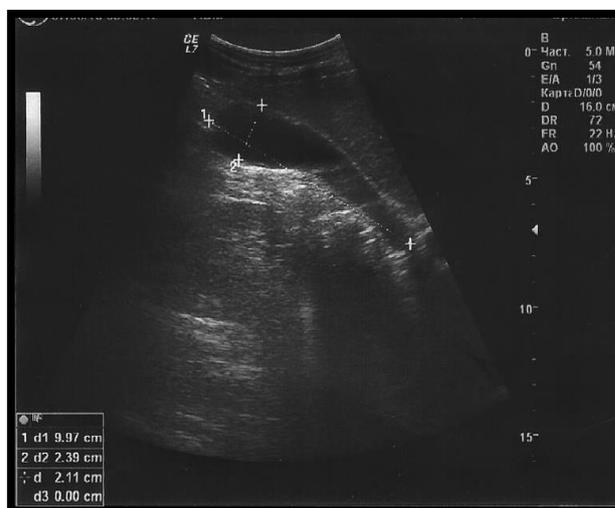
Важным элементом в механизме возникновения во время беременности различного рода осложнений считается окислительный стресс, который имеет непосредственную связь с самой беременностью, которая, в свою очередь, даже при нормальном своём течении способствует увеличению нагрузки на антиоксидантные системы. Наличие ОКХ у беременных в значительной степени увеличивает «оксидантный» стресс, что требует необходимости его патогенетической коррекции.

Наряду с антиоксидантными, моторными свойствами серотонин и мелатонин синхронизируют циркадные ритмы, регулирует сон и период бодрствования, способствуют повышению активности иммунной системы, принимают участие в деятельности репродуктивных органов, что особенно важно у женщин в период беременности.

Для лечения БС и ОКХ после купирования желчной колики 15 пациенткам при проведении инфузионной терапии в схему лечения добавили препарат «серотонина аргинат» (динатон), который разводился в 200-400,0 мл 0,9% NaCl и вводился внутривенно капельно в дозировке от 20-30 до 40-60 мг в сутки. Длительность курса от 3 до 7 суток. Лечение проводили после получения письменного согласия пациенток и под строгим контролем доплерометрии сократительной способности матки и определения маточно-плацентарного кровотока.

После проведенного комплексного лечения в более ранние сроки отмечали снижение болевого синдрома, уменьшение тяжести в правом

подреберье и диспепсических явлений у 13 пациенток из 15. При УЗИ (до и после) отмечали уменьшение объема желчного пузыря, а также застойных явлений в нем. Появились признаки эвакуации желчи из просвета ЖП в желчные протоки (рисунки 18 а и б).



а



б

Рисунок 18. - УЗИ. ОКХ до применения динатона (а), после применения динатона (б)

Клинический пример: Больная Кахорова Ш. 1998 г.р., история болезни №5997/1280, поступила в экстренном порядке с жалобами на боли в правом верхнем квадранте живота, иррадиирующие в межлопаточную область, появление тошноты, неоднократную рвоту с желчным содержимым, чувство сухости и горького привкуса в полости рта и общее недомогание, спустя 7 суток после приступа. Из анамнеза: страдает ЖКБ 3 года. Периодически отмечала приступы боли в правом подреберье, которые купировались приёмом спазмолитиков. При поступлении состояние больной оценивалось как средней тяжести (ASA III).

После проведения первичного осмотра и инструментальных методов диагностики выставлен диагноз: Основной: острый холециститопанкреатит; соп.: Беременность 39 недель. Варикозная болезнь нижних конечностей C2, Es, As, Pr. При УЗИ выявлено: напряжённый

желчный пузырь, определяется симптом «двойного контура», имеется взвесь экзогенных частиц небольших размеров, изменяющих свое положение во время поворота пациента, и не имеющих акустической тени.

Больной проводилось консервативное лечение, заключающееся в применении спазмолитиков, инфузионной, антибактериальной, обезболивающей терапии. Кроме этого, в схему лечения добавили препарат динатон (серотонина аргинат), который разводился в 200-400,0 мл 0,9% NaCl и вводился внутривенно капельно в дозировке от 20-30 до 40-60 мг в сутки.

После проведенного комплексного лечения к 12 часам после госпитализации отмечали снижение болевого синдрома, уменьшение тяжести в правом подреберье и диспепсических явлений.

При поступлении: содержание серотонина 76,7 нг/мл, мелатонина - 6,2 нг/мл, после проведенной процедуры показатели стали ближе к нижней границе нормы: 103,1 нг/мл серотонина и 6,8 нг/мл мелатонина.

УЗ-картина после процедуры характеризовалась уменьшением объема ЖП, восстановлением проходимости, камней не обнаружено, холедох 8 мм, что также подтверждалось отсутствием болезненности и непальпируемым дном желчного пузыря.

На 5-е сутки отмечалось снижение симптомов интоксикации и отсутствие болей, сердцебиение плода стало прослушиваться четче. После контрольного вместе с акушером-гинекологом осмотра состояние плода соответствовало срокам беременности, сердцебиение 142 уд/мин. Пациентка выписана под наблюдение семейного врача и патронаж гинеколога в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, назначение динатона в комплексе консервативной инфузионной терапии БС и ЖКБ I стадии позволяет улучшить моторно-эвакуаторную функцию ЖП, тем самым снизить напряжение ЖП, его объем, а также явления БС.

При изучении показателей уровня серотонина до и после лечения динатоном отмечали некоторое увеличение его содержания в крови (таблица 19).

Таблица 19. - Динамика содержания серотонина в крови до и после терапии динатоном у пациенток с ОКХ при беременности (n=15)

Показатель	Норма	Срок беременности, триместр					
		До лечения			После лечения		
		I (n=5)	II (n=5)	III (n=5)	I (n=5)	II (n=5)	III (n=5)
Серотонин, нг/мл	132,4±5,9	112,2±4,8	92,3±2,5	88,4±4,1	120,7±6,2	109,1±3,6*	99,8±4,5

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении с таковыми до лечения (по Т-критерию Вилкоксона)

Полученные результаты позволили установить следующее: до введения динатона у пациенток исследованной группы уровень серотонина в крови составил 112,2±4,8 нг/мл, 92,3±2,5 нг/мл и 88,4±4,1 нг/мл в I, II и III триместрах беременности при ОКХ. Включение в комплекс консервативной терапии динатона позволило скорректировать дефицит серотонина в крови до 120,7,6±6,2 нг/мл, 109,1±3,6 нг/мл и 99,8±4,5 нг/мл ($p < 0,05$), что позволило улучшить моторно-эвакуаторную функцию ЖП.

С целью профилактики и лечения БС и ЖКБ у 10 пациенток с БС II-III ст., а также ЖКБ предкаменной стадии наряду с назначением диеты, консервативной литолитической терапией, для улучшения моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и желчных путей, а также антиоксидантной терапии и улучшения психо-эмоционального статуса женщинам назначали синтетический аналог мелатонина «Мелаксен» (производства Unipharm, USA) однократно в день в дозировках по 3 мг за 30 пол часа перед сном на протяжении 90 дней под контролем уровня мелатонина в крови (таблица 20). Обязательно проводили динамическое исследование состояния сократительной функции матки и маточно-плацентарного кровообращения.

Таблица 20. - Динамика содержания мелатонина в крови до и после терапии мелаксеном у пациенток с ЖКБ при беременности (n=10)

Показатель	Норма	Срок беременности, триместр					
		До лечения			После лечения		
		I (n=5)	II (n=5)	III (n=5)	I (n=5)	II (n=5)	III (n=5)
Мелатонин, нг/мл	8,7±0,1	7,2±0,4	6,4±0,2	5,9±0,7	7,8±0,5	6,9±0,8	6,2±0,7

Примечание: * $p > 0,05$ – при сравнении показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона)

Следовательно, включение в комплекс консервативного лечения с целью профилактики БС мелаксена позволило увеличить концентрацию мелатонина в крови, тем самым способствуя улучшению литогенных свойств желчи и снижению вероятности камнеобразования. На фоне лечения динатомом и мелаксеном побочных эффектов и осложнений не отмечалось.

5.3. Хирургическое лечение острого калькулезного холецистита на различных сроках беременности

Неэффективность комплексной патогенетически обоснованной консервативной терапии ОКХ в различные сроки беременности требует выполнения наиболее эффективного малотравматичного оперативного вмешательства, направленного на снижение негативных влияний операций на плод и женщину.

Тактика оперативного лечения острого калькулезного холецистита во время беременности подверглась некоторым изменениям в виду того, что результаты лечения нельзя было считать удовлетворительными, что было обусловлено большим числом случаев самопроизвольных выкидышей (в I триместр), преждевременных родов (III триместре), а также большой частотой случаев возникновения гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде.

Для выбора патогенетически обоснованного метода хирургического лечения ОКХ в различные сроки гестации, с учетом приводимых в

литературе рекомендаций, а также на основании полученных результатов комплексного обследования и хирургического лечения 75 пациенток с ОКХ на фоне беременности разработаны объективные критерии показаний и противопоказаний к различным методам лечения (таблица 21).

Таблица 21. - Объективные критерии выбора методов хирургического лечения ОКХ в различные сроки беременности

Критерии	Лапароскопическая холецистэктомия	Двухэтапные эхоконтролируемые пункционно-дренирующие вмешательства + холецистэктомия	Симультанные операции КС + холецистэктомия
Триместры			
I триместр	+	+	-
II триместр	+	+	
III триместр	-	-	+
Состояние плода:			
признаки в/у гипоксии	-	-	+
Нарушение в системе «мать-плацента-плод»	-	-	+
ФПН	-	-	+
Признаков в/у гипоксии нет	+	+	-
Патоморф. состояние стенок ЖП (УЗИ):			
катаральный	+	+	+
флегмонозный	+	+	+
гангренозный	+	+	+
экстрапузырные осложнения (абсцесс, инфильтрат)	-	+	+
Лабор. показатели:			
СРБ (мг/л):			
до 84,5±0,24	+	+	-
более 90 мг/л		+	+
Лактат крови	+	+	-
(ммоль/л) до 1,9±0,05	-	+	+

Продолжение таблицы 21

Оценка по APACHE II:			
0-10 баллов	+	+	+
10-20-баллов	+	+	+
Более 20 баллов	-	+	-
Шкала риска осложнений POSSUM:			
43,5±1,2 балла	+	+	+
более 43,5 баллов		+	

Исходя из наблюдаемых результатов, можно резюмировать, что хирургические методы лечения ОКХ предпочтительнее выполнять в первом, реже – во втором триместре гестационного периода, учитывая степень влияния хирургической и анестезиологической агрессии не только на мать, но и на плод. Следует также объективно оценить состояние фето-плацентарного кровотока, патоморфологические изменения стенок желчного пузыря, лабораторные и инструментальные данные, а также данные шкалы оценки риска осложнений POSSUM.

Комплексная оценка полученных данных позволит определить метод хирургического лечения – двухэтапные эхоконтролируемые пункционно-дренирующие вмешательства с холецистэктомией либо симультанная операция КС с холецистэктомией.

5.3.1. Особенности выполнения видеолапароскопической холецистэктомии при остром калькулезном холецистите во время беременности

При выполнении видеолапароскопической холецистэктомии в I и II триместрах методики обезболивания и проведения троакаров в брюшную полость практически не имели отличий от классических, применяемых у небеременных пациенток. При наложении пневмоперитонеума

руководствовались Американскими рекомендациям, согласно которым уровень интраабдоминального давления не должен превышать 10-12 мм рт.ст., так как это позволит избежать развитие расстройств маточно-плацентарной перфузии и уменьшить нагрузку на сердечную деятельность у беременной, также и показатели парциального давления диоксида углерода ($PaCO_2$) находятся на уровне допустимых величин. Во время наложения пневмоперитонеума с использованием диоксида углерода, наблюдалось увеличение уровня $PaCO_2$, что, в первую очередь, было связано с возрастанием чресбрюшинной абсорбции углекислого газа. Значительный рост уровня $PaCO_2$ сопровождается риском возникновения гиперкапнии и респираторной формы ацидоза, в результате которых может повыситься активность симпатической нервной системы с развитием аритмии и появлением признаков ацидоза у плода. По этой причине при проведении лапароскопического хирургического вмешательства у пациенток выполнялись исследования показателей уровня содержания во вдыхаемом воздухе углекислого газа, с соответствующими изменениями особенностей обеспечения вентиляции с учетом полученных данных.

При видеолапароскопической холецистэктомии у беременных в большинстве случаев, особенно при неэффективности комплексной консервативной терапии, на фоне умеренных патоморфологических изменений и интраоперационных осложнений: умеренный перихолецистит, плоскостные спайки в области ЖП – появляется необходимость пункции ЖП, кроме этого, возникали умеренные трудности, связанные с изменениями анатомии в области шейки ЖП и при дифференцировании треугольника Кало. В этих случаях производили видеолапароскопическую пункцию ЖП, что намного в дальнейшем облегчало выполнение холецистэктомии (рисунок 19).



а.

б.

Рисунок 19. - ВЛХ. Пункция ЖП при его водянке (а); состояние после пункции ЖП, умеренный перихолецистит (б).

Операцию завершали подведением полиэтиленовой трубки к Винслову отверстию.

5.3.2. Применение малоинвазивных декомпрессионных эхоконтролируемых вмешательств при остром калькулезном холецистите у беременных

При деструктивных формах ОКХ, а также при обтурационной форме острого холецистита устранению повышенного внутрипузырного давления, а также гнойного воспалительного процесса могут способствовать пункционно-дренирующие вмешательства на желчном пузыре.

При использовании методик эхоконтролируемых пункционно-дренирующих вмешательств (ЭПДВ) при ОКХ у беременных нами соблюдались два основных момента: 1) ход пункционного канала необходимо направлять через печеночную ткань; 2) участок пункции желчного пузыря должен располагаться в экстраперитонеальной зоне со стороны пузыря.

Преимуществами открытых ЭПДВ являются:

1. постоянно функционирующий дренаж ЖП позволяет добиться стихания острого воспаления, снижая эндотоксемию и негативное влияние на плод и женщину;
2. присутствие катетера в полости желчного пузыря облегчает мониторинг содержимого пузыря после выполнения процедуры, позволяя оценить динамические изменения в стихании острого воспалительного процесса в желчном пузыре;
3. с помощью контрастных средств, вводимых через установленную микрохолецистостому и по данным фистулографии можно определить наличие конкрементов в желчном пузыре и желчных протоках, а в случае возникновения необходимости установить этиологический фактор развития механической желтухи;
4. через установленную микрохолецистостому в полость желчного пузыря можно ввести средства, обладающие литолитической способностью, а также эвакуировать через дренажную продукты лизиса желчных камней.

ЭПДВ значительно легче переносятся беременными женщинами и плодом и требуют для своего выполнения меньше времени.

Техника выполнения ЭПДВ заключалась в установлении планируемой точки пункции, применении УЗ-оборудования при выполнении манипуляции и мониторинге эвакуации содержимого желчного пузыря. Для определения планируемой точки пункции выполнялось УЗ исследование правой подреберной области с использованием УЗ оборудования, оснащенного конвексным датчиком частотой 3,5 МГц марки «Toshiba» либо «Aloka SSD-4000». При проведении эндоскопических пункционно-дренирующих вмешательств применялись одноразовые иглы фирмы Chiba размерами 22 Ст. Применялось местное обезболивание.

С помощью УЗИ определяли участок на кожной поверхности, который соответствовал наиболее короткому расстоянию между желчным пузырем и УЗ-датчиком. В большинстве случаев, место планируемой пункции

находилось выше правой реберной дугой в межреберном промежутке по передней подмышечной линии. Производилась отметка точки планируемой пункции, хирург запоминал ход канала планируемой пункции по направлению ультразвукового датчика, после чего последний переводился в область правого подреберья и старались добиться максимально четкой визуализационной картины на экране УЗ-оборудования. Далее выполнялась обработка операционного поля, местное обезболивание с использованием 0,5% новокаина. С помощью скальпеля в точке предполагаемой пункции производили прокол на кожной поверхности. Затем вводили пункционную иглу через мягкотканые структуры торакальной или абдоминальной стенки (рисунок 20).



Рисунок 20. - Пункция ЖП под УЗ контролем

По мере попадания иглы в печеночную ткань производили контроль с помощью УЗИ, определяли глубину и ход пункционного канала. Если пункция была произведена корректно, то на мониторе УЗ-оборудования визуализировали наличие иглы в просвете желчного пузыря. с целью более точного определения места расположения пункционной иглы в просвет желчного пузыря под некоторым давлением вводили небольшой объем анестетического средства. Появление турбуленции жидкости говорило о

корректном расположении пункционной иглы в просвете желчного пузыря. Путем вытягивания шприцевого поршня выполняли опорожнение желчного пузыря. Начальную порцию отделяемого из желчного пузыря отправляли на проведение бактериологического анализа. По мере опорожнения желчного пузыря сокращались его размеры и исчезали боли. Наиболее успешными эндоскопические пункционно-дренирующие вмешательства являются при остром калькулезном холецистите и обтурационной его форме. Соответственно, при сморщенном ЖП отсутствует смысл в его декомпрессии. При ЭПДВ в качестве стилета применялась игла Chiba размерами 5,5 G, а также изогнутые дренажи с фиксирующим концом «pig tail» размерами 9Fr (российской фирмы «МИТ» и польской фирмы «Balton») (рисунки 21, 22 и 23).



Рисунок 21. - Дренаж диаметром 9Fr «Balton» (Польша) изогнутый с фиксирующим концом «pig tail»

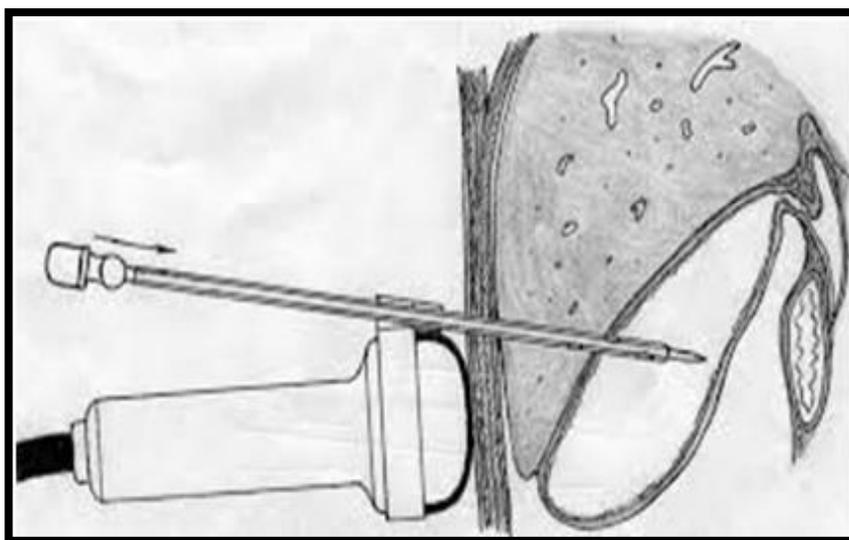


Рисунок 22. - Схематическое изображение ЭПДВ



Рисунок 23. - Эхограмма. Пункция ЖП

После проведения пункционно-дренирующих вмешательств выполнялись контрольные ультразвуковые исследования желчного пузыря с определением его объема, состояния стенки, полости пузыря и расположенных рядом тканей. Извлечение дренажа выполнялось после нормализации состояния больной, разрешения воспалительного процесса по данным клинико-лабораторных исследований, а также по мере визуально наблюдаемой нормализации отделяемой по дренажу желчи.

5.3.3. Симультанные хирургические вмешательства – кесарево сечение с холецистэктомией (III триместр)

Значительные трудности для лечения тактического и технического характера представляют пациентки с ОКХ в III триместре, когда из-за увеличенной беременной матки многие симптомы ОКХ четко не определяются. Обстоятельства ухудшаются еще и тем, что деструктивные формы ОКХ негативно влияют на плод, сопровождаются увеличением числа

случаев развития внутриутробной гипоксии плода, наступления преждевременных родов и летального исхода роженицы.

В наших исследованиях показаниями к проведению симультанных хирургических вмешательств у пациенток в III триместре гестационного периода являлись неэффективность комплексной консервативной терапии ОКХ или наличие деструктивных его форм в сочетании с наличием явлений внутриутробного страдания плода, расстройств в маточно-плацентарном кровотоке с возникновением фетоплацентарной недостаточности.

При этом после совместного консилиума акушеров-гинекологов, хирургов и анестезиологов-реаниматологов решался вопрос о выполнении симультанной операции. Оперативное вмешательство, как правило, проводили под общим обезболиванием. Первым этапом выполняли нижнесрединную лапаротомию с выполнением кесарева сечения в нижнем сегменте матки с зашиванием раны на матке выворачивающимся швом по Шмидену (рисунок 24).

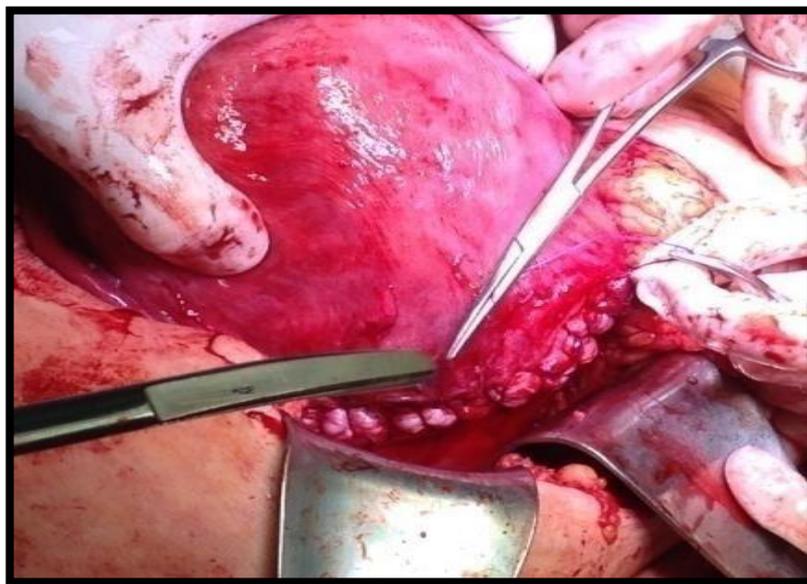


Рисунок 24. - Ушивание раны матки швом Шмидена

Далее лапаротомный разрез продлевался вверх и бригада хирургов выполняла холецистэктомию (рисунок 25).



Рисунок 25. - Интраоперационное фото. Острый флегмонозный холецистит

Операцию завершали подведением полиэтиленовой трубки к подпеченочному пространству, а второй – в полость малого таза.

Разработанные объективные критерии выбора способов патогенетически обоснованных методов лечения пациенток с ОКХ в различные сроки беременности у больных основной группы позволили придерживаться дифференцированной тактики и каждой пациентке подбирали необходимый объем оперативного пособия (таблица 22).

Необходимо отметить, что лечение пациенток с ОКХ на различных сроках беременности в обязательном порядке проводили совместно с акушером-гинекологом, анестезиологами, а также по необходимости и смежными специалистами. Учитывая вышесказанное, у пациенток основной группы (n=41), в 25 (20,8%) наблюдениях выполняли видеолaparоскопическую холецистэктомию при ОКХ в I и II триместрах. При развитии патологии во II триместре гестационного периода, когда органогенез плода является уже завершенным и в то же время увеличенные размеры матки облегчают визуализацию операционного поля в 10 (8,3%) наблюдениях выполняли видеолaparоскопическую холецистэктомию, а в 8

(6,7%) – эхоконтролируемые декомпрессивные вмешательства под УЗ-мониторингом с последующей послеродовой (через 4-6 месяцев) видеолапароскопической холецистэктомией.

Таблица 22. - Характер оперативных вмешательств при ОКХ в различные сроки беременности (n=75)

Характер оперативных вмешательств	Триместры							
	I триместр		II триместр		III триместр			
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
Видеолапароскопическая холецистэктомия	15	-	10	-	-	-	25	-
Эхоконтролируемые декомпрессивные вмешательства под УЗ-контролем+послеродовая видеолапароскопическая холецистэктомия	-	-	8	-	2	-	10	-
Традиционная холецистэктомия	2	10	-	10	-	-	2	20
Симультанные вмешательства: кесарево сечение+холецистэктомия	-	-	-	-	4	14	4	14
Всего	17	10	18	10	6	14	41	34

Примечание: ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа

Эхоконтролируемые декомпрессивные вмешательства под УЗ-контролем были выполнены еще в 2 наблюдениях у пациенток с ОКХ в III триместре беременности. В основной группе двум пациенткам при гангренозном холецистите с явлениями перипузырного абсцесса в I триместре выполняли традиционную холецистэктомию из мини-доступа.

Симультанные операции у пациенток основной группы при ОКХ в III триместре были выполнены в 4 (3,3%) случаях. Показаниями к операциям кесарево сечение+холецистэктомия являлись: ОКХ на фоне наличие симптомов внутрибрюшного страдания плода, расстройств маточно-плацентарного кровотока с возникновением фетоплацентарной

недостаточности, в сроки гестации в 28-32 недели с целью профилактики тяжелой недоношенности новорожденного в случае отсутствия симптомов внутриутробной гипоксии плода.

В контрольной группе в 20 наблюдениях при ОКХ I (n=10) и II (n=10) выполнялась традиционная лапаротомная холецистэктомия. В 14 (11,7%) случаях из 34 (28,3%) производились симультанные оперативные вмешательства – кесарево сечение с холецистэктомией.

Развитие современной медицинской науки и технологии, анестезиологии и реаниматологии, хирургии и акушерства-гинекологии в совокупности позволяют эффективно применять современные технологии в лечении ОКХ в любом триместре беременности.

Дифференцированная хирургическая тактика позволила в 4 наблюдениях у пациенток с ОКХ в III триместре ограничиться консервативными мероприятиями и оперировать их в послеродовом периоде. Еще в 26 (21,7%) наблюдениях при ОКХ в I (n=8) и II триместрах (n=18) также пациентки ввиду эффективности комплексной консервативной терапии не были оперированы.

Дифференцированная хирургическая тактика при ОКХ у беременных на различных сроках, основанная на разработанных объективных критериях, в итоге позволила предложить алгоритм введения беременных на различных сроках при ОКХ (рисунок 26).

Согласно разработанному алгоритму, беременные пациентки с ОКХ, вне зависимости от сроков гестации, находятся в хирургическом стационаре и осматриваются специалистами: хирургом, акушером-гинекологом и анестезиологом-реаниматологом. По показаниям также консультируются другими смежными специалистами.



Рисунок 26. - Алгоритм ведения беременных на различных сроках с ОКХ

Проводятся комплексные клинико-лабораторные, ультразвуковые исследования, при неясности морфологического состояния ЖП ставятся показания к лапароскопии. Необходимо отметить, что при УЗИ устанавливают наличие патологии ЖП, оценивают кровообращение в матке, у плода с определением сроков гестации. После получения результатов исследования проводится консилиум по решению о дальнейшей тактике лечения пациенток с ОКХ на разных сроках беременности. Во всех случаях лечение больных начинают с комплексной консервативной терапии, особенно при желчной колике, остром катаральном холецистите. При неэффективности консервативного лечения хирургическое лечение производится в послеродовом периоде в плановом порядке. При его неэффективности, деструктивных формах ОКХ в I и II триместрах выполняются миниинвазивные вмешательства в объеме видеолапароскопической холецистэктомии и ЭПДВ. Эти же вмешательства возможно выполнить у беременных в III триместре в случае отсутствия симптомов внутриутробной патологии плода, расстройств маточно-плацентарного кровотока и наличия фетоплацентарной недостаточности. При наличии в III триместре беременности ОКХ, деструктивных его форм, а также симптомов внутриутробного страдания плода, расстройств маточно-плацентарного кровотока и наличия фетоплацентарной недостаточности симультанно производится кесарево сечение и холецистэктомия.

Таким образом, при ОКХ у беременных в различные триместры хирургическая тактика строго дифференцированная, основанная на морфологических изменениях с стенки ЖП, состоянии плода, а также наличия сопутствующей патологии. При сохранении и отсутствии симптомов внутриутробной патологии плода и неэффективности комплексной консервативной терапии, независимо от сроков гестации, операцией выбора являются миниинвазивные вмешательства.

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

В раннем послеоперационном периоде у пациенток основной группы (n=41) после выполнения различных по характеру и объему оперативных вмешательств продолжали послеоперационное лечение. В комплексе проводимых лечебно-профилактических мероприятий применялись:

- дезагреганты для улучшения микроциркуляторного кровообращения (курантил в дозах по 25 мг трижды в сутки на протяжении 1 месяца);
- раствор гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК) с целью нормализации системы гомеостаза и проведения детоксикации;
- в случае принятия решения о сохранении беременности, начиная с первого дня послеоперационного периода, назначали интравагинальные свечи с микронизированным прогестероном (утрожестан в дозах по 200-400 мг в день);
- в случае наличия риска прерывания беременности в комплексном лечении применялись препараты токолитики: атозибан (трактосил) в дозировках по 300 мкг/мин, на протяжении 6-12 часов с разведением препарата в физрастворе до объема в 100 мл, препарат вводится внутривенно медленно.

С целью профилактики развития гнойно-септических осложнений назначались антибиотики из группы цефалоспоринов на протяжении 5-7 суток: цефазолин в дозах по 1,0 в/м двукратно в сутки.

Послеоперационные осложнения после различных способов холецистэктомии развились в 11 (9,2%) наблюдениях (таблица 23).

В послеоперационном периоде у пациенток основной группы в 2 случаях отмечали желчеистечение, которое прошло самостоятельно, в 1 наблюдении имело место нагноение зоны введенных троакаров. Тогда как у пациенток контрольной группы в 5 случаях отмечали нагноение лапаротомной раны с последующим развитием послеоперационных вентральных грыж, требующих выполнения хирургической коррекции. В 2

наблюдениях отмечалось желчеистечение, которое прекратилось самостоятельно, и еще в 1 наблюдении – внутрибрюшные абсцессы, потребовавшие традиционного метода вскрытия и дренирования.

Таблица 23. - Характер послеоперационных осложнений у беременных, оперированных по поводу ОКХ (n=75)

Характер осложнений	Основная группа (n=41)	Контрольная группа (n=34)	p
Послеоперационное желчеистечение	2 (4,9%)	2 (5,9%)	>0,05
Послеоперационные внутрибрюшные абсцессы	0 (0,0%)	1 (2,9%)	>0,05
Нагноение лапаротомной раны	0 (0,0%)	5 (14,7%)	<0,05
Нагноение зоны введенных троакаров и пункции	1 (2,4%)	0 (0,0%)	>0,05
Всего	3 (7,3%)	8 (23,5%)	<0,05

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между группами (по точному критерию Фишера)

В основной группе летальных исходов не наблюдали, у пациенток контрольной группы летальные исходы были отмечены в 2 наблюдениях.

6.1. Патоморфологические исследования удаленных желчных пузырей

Фактическим материалом для исследования служили желчные пузыри, удаленные во время оперативного вмешательства у 75 больных с диагнозом: «ЖКБ. Острый калькулёзный холецистит».

Размеры взятых участков тканей желчных пузырей составляли от 53×2,5×1,5 см до 10×2,8×2,5 см. Для проведения дальнейшего гистологического исследования удаленную ткань располагали в марлевые мешочки и помещали в 10% раствор нейтрального формалина на 24 часа. Затем зафиксированный в спирту материал заливали в парафиновые блоки. Выполнялись срезы толщиной 5-7 мкм, в качестве красящего вещества применялся гематоксилин-эозин.

При изучении данных патоморфологических исследований применялась компьютерная программа для анализа микроскопических изображений. При исследовании микропрепаратов применялся светооптический микроскоп марки Olympus CX 21 FS 1, а также цифровая камера Digital MicroScope Camera Specification MC-DO 48U (E), с оптическими увеличениями x4, x10, x40.

Все морфологические исследования выполнялись в ЦНИЛ, морфологической лаборатории ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибн Сино». Морфологические исследования были проведены у больных со следующими видами холецистоэктомии:

1. видеолaparоскопическая холецистэктомия – 25 больных;
2. традиционная холецистэктомия – 22 больных;
3. ЭХО-контролируемые декомпрессионные вмешательства под УЗИ контролем и видеолaparоскопическая холецистэктомия - 10 больных;
4. симультанные вмешательства: кесарево сечение + холецистоэктомия - 18 больных.

Проводили морфологические исследования при различном увеличении срезов тканей из желчного пузыря.

В микропрепаратах определяются ткани желчного пузыря с участками острого воспалительного процесса, содержащие лейколимфоцитарные и гистиоцитарные инфильтраты, отек и полнокровие сосудов (рисунки 27-35).

Патоморфологические исследования удаленных ЖП у беременных на различных сроках показали, что глубина и выраженность патоморфологических изменений зависит от сроков выполнения операции и начала заболевания. Патоморфологические исследования показали, что в 37 случаях выявляли деструктивные формы ОКХ, недеструктивные формы острого воспаления ЖП выявлены в 4 случаях.

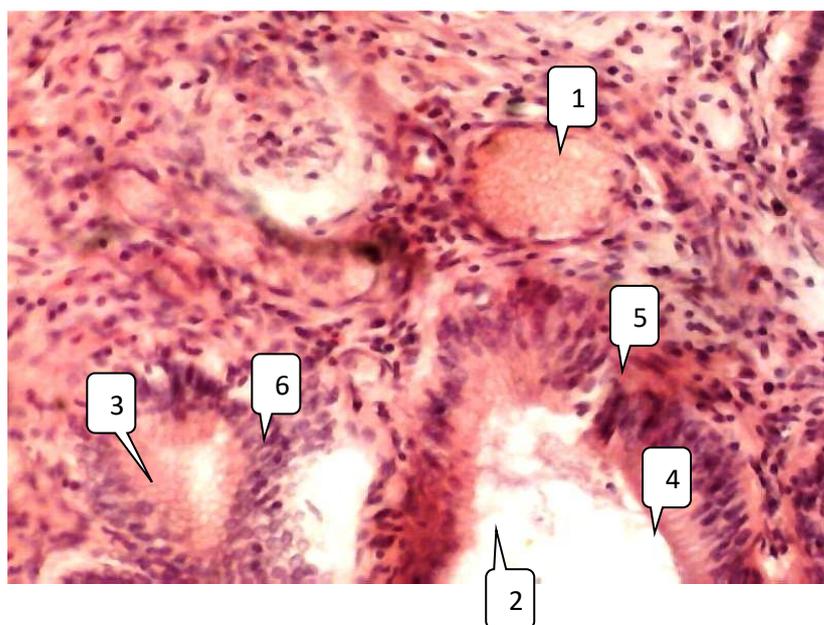


Рисунок 27. - Гистологическая картина тканей желчного пузыря при катаральном холецистите. Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат. Ув. х 10. (1 - полнокровие сосудов; 2 - просвет железы слизистой оболочки; 3 - железосодержащая слизь; 4 - эпителий желёз; 5 - воспалительные инфильтраты; 6 - пролиферация эпителия на многослойный плоский эпителий)

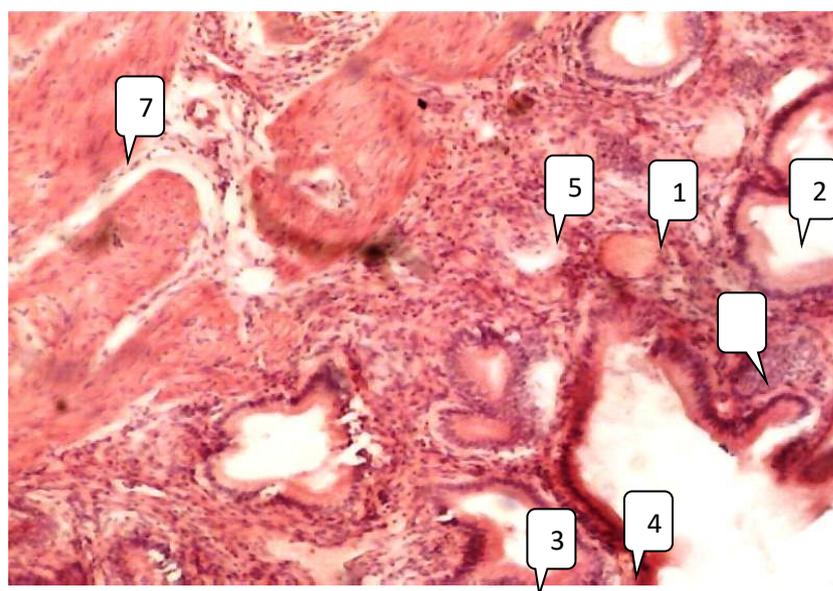


Рисунок 28. - Гистологическая картина тканей желчного пузыря при катаральном холецистите. Окраска гематоксилином-эозином. Микропрепарат. Ув. х 4. (1 - полнокровие сосудов; 2 - просвет железы; 3 – железа, содержащая слизь; 4 - эпителий желёз слизистой оболочки; 5 - воспалительные инфильтраты; 6 - пролиферация эпителия в многослойный плоский эпителий; 7 - мышечный слой)

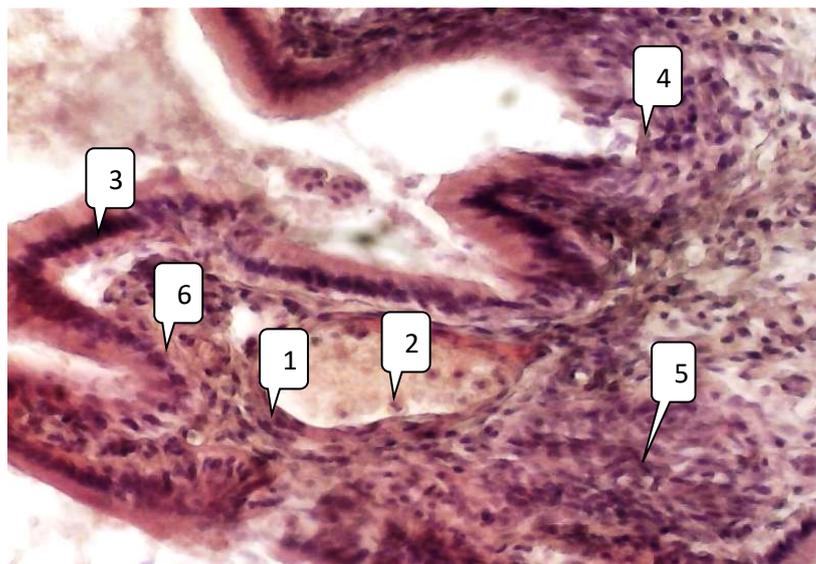


Рисунок 29. - Гистологическая картина тканей желчного пузыря при флегмонозном холецистите. Окраска гематоксилином-эозином. Микропрепарат. Ув. x 10. (1 - полнокровные сосудов; 2 – в просвете сосуда клеточные инфильтраты; 3 - эпителий желёз слизистой оболочки; 4 - эпителий желёз с пролиферацией; 5 - воспалительные инфильтраты; 6 - отек)

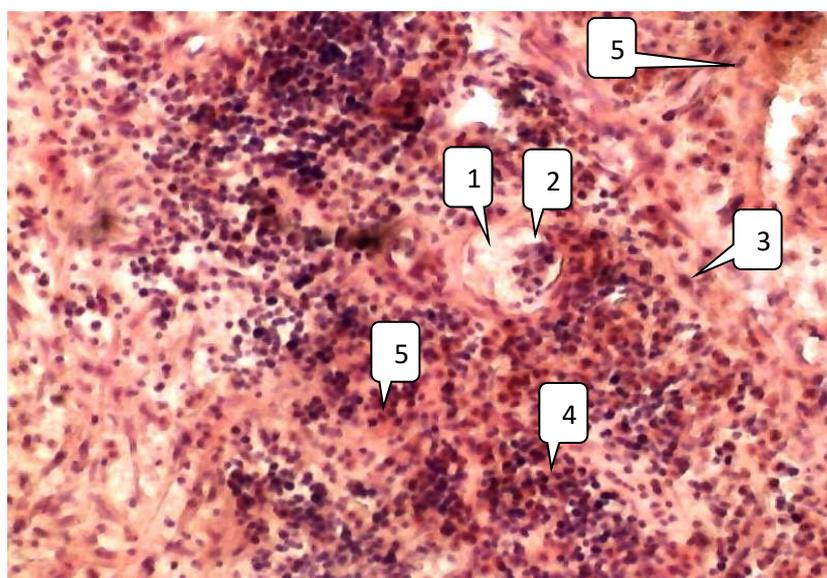


Рисунок 30. - Гистологическая картина тканей желчного пузыря при флегмонозном холецистите. Окраска гематоксилином-эозином. Микропрепарат. Ув. x 10. (1 - полнокровные сосудов; 2 – в просвете сосуда клеточные инфильтраты; 3 - очаги некролиза клеток; 4 - диффузные воспалительные инфильтраты; 5 - отек)

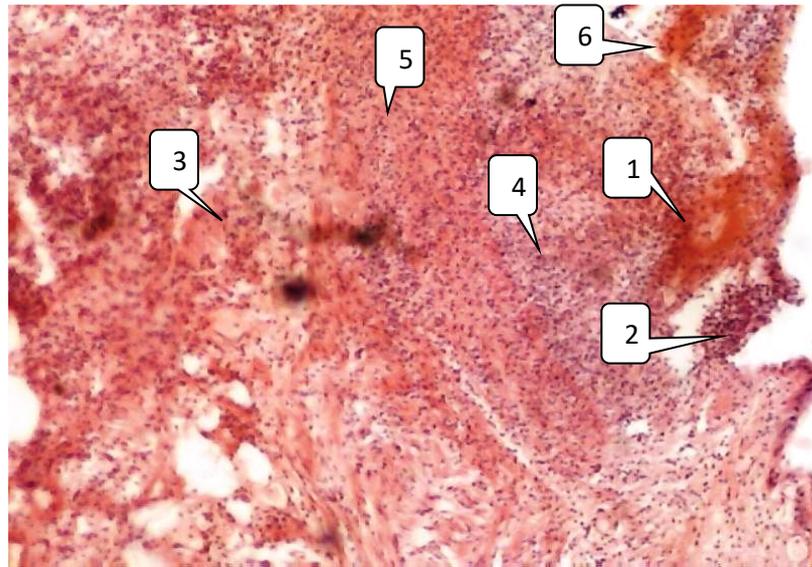


Рисунок 31. - Гистологическая картина тканей желчного пузыря при гангренозном холецистите. Окраска гематоксилином-эозином. Микропрепарат. Ув. $\times 4$. (1 - полнокровные сосуды; 2 - слизистая оболочка с участками изъязвления клеточными инфильтратами; 3 - очаги некробиоза клеток; 4 - диффузные воспалительные инфильтраты; 5 - отек; 6 - очаги кровоизлияния)

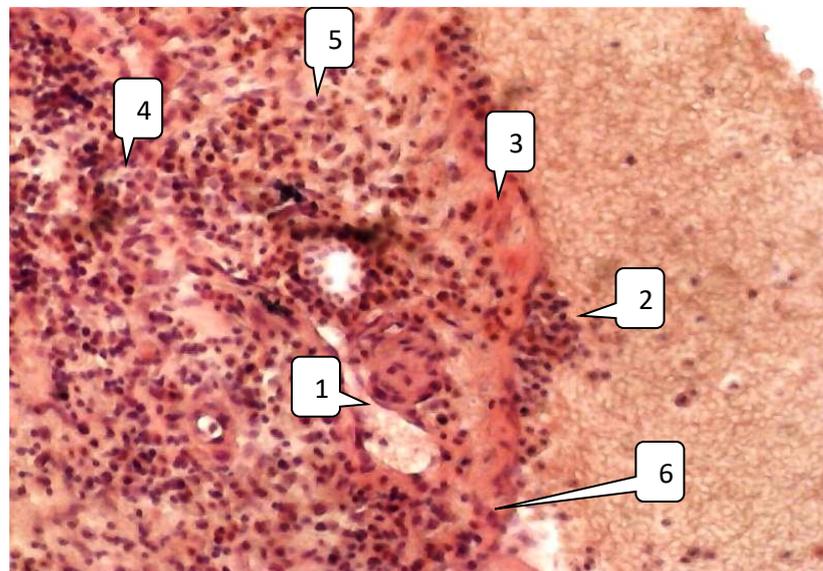


Рисунок 32. - Гистологическая картина тканей желчного пузыря при гангренозном холецистите. Окраска гематоксилином-эозином. Микропрепарат. Ув. $\times 10$. (1 - полнокровные сосуды; 2 - слизистая оболочка с участками изъязвления клеточными инфильтратами; 3 - очаги некробиоза клеток; 4 - диффузные воспалительные инфильтраты; 5 - отек; 6 - очаги кровоизлияния)

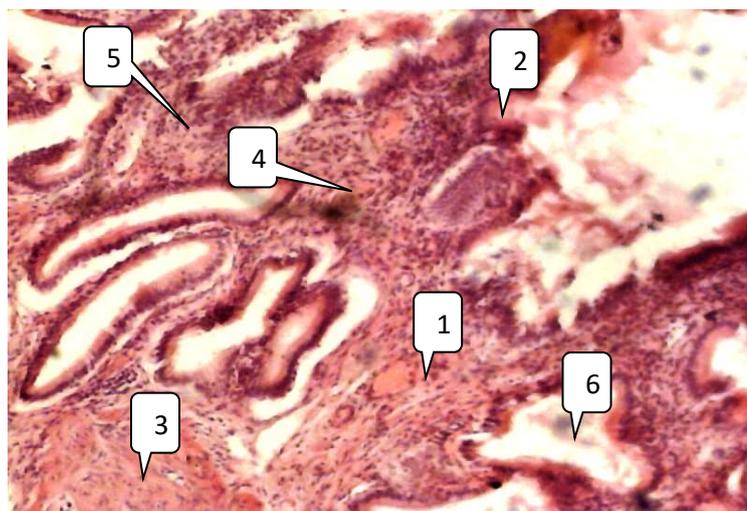


Рисунок 33. - Гистологическая картина тканей желчного пузыря при флегмонозном холецистите. Окраска гематоксилином-эозином. Микропрепарат. Ув. x 10. (1 - полнокровные сосуды; 2 - слизистая оболочка с участками изъязвления клеточными инфильтратами; 3 - очаги некробиоза клеток; 4 - диффузные воспалительные инфильтраты; 5 - отек; 6 - просвет железы)

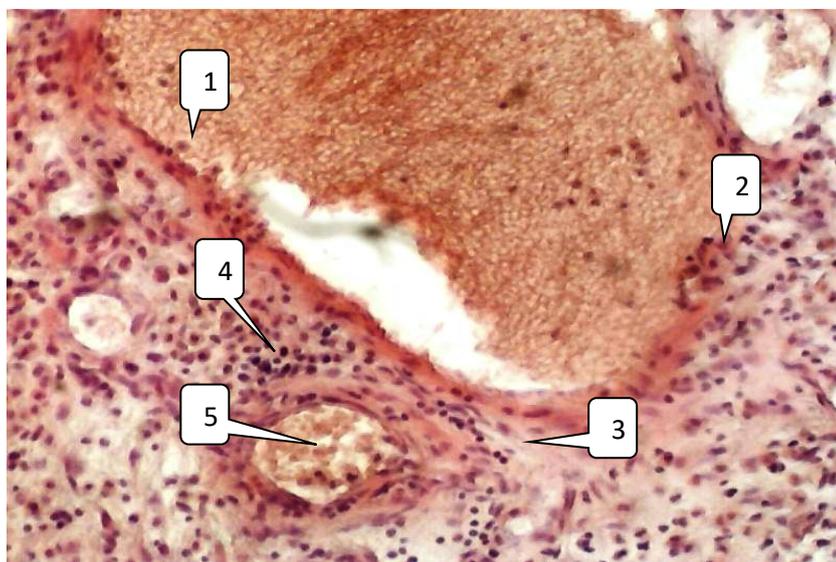


Рисунок 34. - Гистологическая картина тканей желчного пузыря при флегмонозном холецистите. Окраска гематоксилином-эозином. Микропрепарат. Ув. × 10. (1 - резко расширенные полнокровные сосуды; 2 - периваскулярные инфильтраты; 3 - очаги некробиоза клеток; 4 - диффузные воспалительные инфильтраты; 5 - просвет сосуда с клеточными инфильтратами)

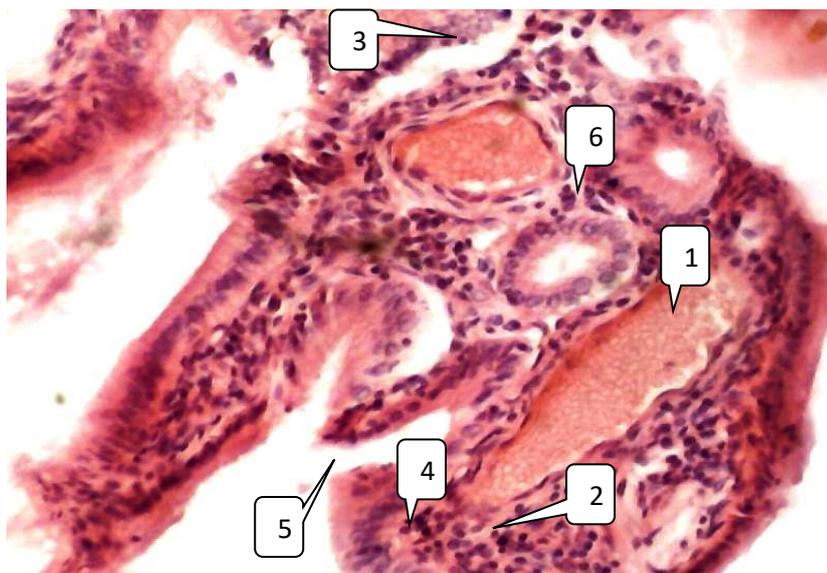


Рисунок 35. - Гистологическая картина тканей желчного пузыря при катаральном холецистите. Окраска гематоксилином-эозином. Микропрепарат. Ув. $\times 10$. (1 - резко расширенные полнокровные сосуды; 2 - периваскулярные инфильтраты; 3 - клетки эпителия желёз с пролиферацией; 4 - диффузные воспалительные инфильтраты; 5 - просвет слизистой оболочки; 6 - железы слизистой оболочки)

6.2. Особенности течения беременности в послеоперационном периоде

Исследования показали, что среди пациенток основной группы ($n=41$) в 1 (2,4%) случае наблюдалась антенатальная гибель плода, тогда как у пациенток контрольной группы ($n=34$) антенатальная гибель плода зафиксирована в 4 (11,8%) случаях. Результаты изучения особенностей родоразрешения были следующими: в основной группе беременных родоразрешение в срок было отмечено в 31 (25,8%) случае, а у других 10 (8,3%) женщин роды оказались преждевременными.

Согласно результатам анализа беременных основной группы, после выполнения миниинвазивных оперативных вмешательств отсутствие признаков внутриутробной патологии плода было отмечено в 37 (30,8%) наблюдениях. В 3 (2,5%) случаях наблюдались начальные проявления

внутриутробной гипоксии плода, значительные расстройства наблюдались в 4 (3,3%) случаях. В контрольной группе, где пациентки перенесли традиционные открытые методы холецистэктомии, отсутствие признаков гипоксии плода было отмечено в 18 случаях (15%). У 7 (5,8%) имелись начальные проявления гипоксии плода, а в 3 случаях – выраженная гипоксия.

Анализ результатов доплерометрии у пациенток основной группы, показал, что показатели систоло-диастолического коэффициента и показатели индекса резистентности оказались статистически значимо выше нормальных величин: $2,94 \pm 0,12$ против $2,41 \pm 0,16$ и $0,86 \pm 0,07$ против $0,72 \pm 0,06$ соответственно. Кроме того, повышенным был и пульсационный индекс – $0,92 \pm 0,10$ против $0,79 \pm 0,08$.

В 6 (14,6%) наблюдениях были выполнены кесарева сечения, в остальных 35 (85,4%) случаях родоразрешение производилось через естественные родовые пути (таблица 24).

Таблица 24. - Частота своевременных и преждевременных родов у пациенток с ОКХ

Вариант родов	Основная группа (n=41)		Контрольная группа (n=34)		p
	абс	%	абс	%	
Своевременные роды	35	85,4	21	61,8	<0,05
Преждевременные роды	6	14,6	13	38,2	<0,05

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию χ^2)

В контрольной группе своевременные роды были отмечены у 21 (61,8%) пациентки, преждевременные роды – у 13 (38,2%). Традиционные открытые оперативные вмешательства сопровождались значительным неблагоприятным воздействием на течение беременности в послеоперационном периоде.

При изучении состояния новорожденных детей по шкале Апгар было установлено, что на первой минуте после рождения в основной группе наблюдения общее количество новорожденных, состояние которых по шкале Апгар оценивалось в 8-10 баллов, было 34 (28,3%), в то время как в контрольной группе таких детей было 25 (20,8%). В свою очередь, общее количество новорожденных, состояние которых по шкале Апгар оценивалось менее 5-7 баллов, было больше в контрольной группе наблюдения. Общее число новорожденных с отсутствием признаков гипотрофии в основной группе было 35 (29,2%), а в контрольной группе таких детей было 22 (18,3%) ($p < 0,05$).

Общее количество детей с наличием синдрома задержки развития плода (СЗРП) I степени в основной группе было 12 (10%), а в контрольной группе их было 9 (7,5%). Наличие СЗРП II степени было установлено в 8 (6,7%) и 9 (7,5%) случаев соответственно в основной и контрольной группах, случай СЗРП III степени отмечался только у 2 новорожденных контрольной группы.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты применения дифференцированной хирургической тактики при ОКХ у женщин в различные сроки гестации показали, что современные миниинвазивные оперативные вмешательства обладают значительными преимуществами, по сравнению с общепринятыми традиционной тактикой. Индивидуальный и дифференцированный подход способствует заметному сокращению числа случаев повторных госпитализаций, снижению риска возникновения воспалительного процесса в плаценте, а также способствует улучшению исходов беременности и состояния новорожденных.

Заключение

На сегодняшний день наблюдается тенденция к росту частоты встречаемости экстрагенитальных заболеваний среди беременных, включая хирургические патологии, что негативно влияет на течение периода беременности, её исход, а также на частоту материнской и перинатальной смертности [35, 217]. Наиболее тяжелым и опасным ургентным хирургическим заболеванием является острый калькулезный холецистит (ОКХ), который возникает у 3% беременных, а обострение имеющегося ранее хронического холецистита составляет 30-35% [80]. Сама беременность является провоцирующим фактором развития острого холецистита. Вероятность формирования холестериновых конкрементов и билиарного сладжа в период гестации заметно увеличивается, это связано с увеличением частоты родов, увеличением показателей гормонов - эстрогенов и прогестерона, в результате чего повышается продукция холестерина, уменьшается сократительная способность стенки желчного пузыря, что делает желчь литогенной [48, 228-232]. Гипофункция желчного пузыря приводит к перерастяжению его стенок, повышению внутриорганного давления, что способствует развитию инфицирования стенок органа с последующим развитием воспаления, деструкции и клинической симптоматики. Как следствие, возникает синдром эндогенной интоксикации.

«Золотым» стандартом лечения острого калькулезного холецистита признано оперативное вмешательство. Среди неакушерских показаний к выполнению оперативных вмешательств в период беременности вторую позицию занимает острый холецистит, уступая место только острому аппендициту [8, 16, 18, 53, 129]. Однако, тут возникают определенные трудности технического (ограничение операционного поля вследствие увеличенных размеров беременной матки) и патолого-функционального (депрессивное воздействие на маточно-плодово-плацентарный кровоток при проведении общей анестезии) характера. В основном, при беременности

хирурги придерживаются выжидательно-консервативной тактики лечения, стараясь перевести острую фазу воспаления в хроническую, оперативному лечению подлежат только гнойно-деструктивные формы ОКХ или же риск возникновения разрыва стенки ЖП. Сама хирургическая тактика при ОКХ хорошо известна и разработана Российским обществом хирургов (РОХ), клиническими рекомендациями (2015), однако в них не детализируются особенности лечения ОКХ при беременности в различные сроки. Всё еще нельзя считать удовлетворительными результаты их лечения [75], а вопросы применения миниинвазивных вмешательств остаются спорными [16, 205-209]. При этом остаются дискуссионными и вопросы относительно сроков и способов лечения ОКХ при беременности, а также механизмов камнеобразования у женщин, что требует дальнейшей разработки, глубокого и всестороннего изучения.

Наличие в анамнезе хронического холецистита либо возникновение этой патологии при беременности обуславливают необходимость принятия превентивных мер профилактики, способствующих предотвращению билиарного сладжа, воспалительных изменений в стенке ЖП, образования конкрементов, что снизит процент выполнения хирургических вмешательств и предотвратит развитие возникновения серьезных осложнений, в том числе и фатальных, как матери, так и плода.

Перспективным в этом направлении является изучение влияния мелатонина и его предшественника серотонина на различные биологические процессы организма. Серотонин, кроме шишковидной железы гипофиза, синтезируется APUD-клетками желудочно-кишечного тракта, клетками подслизистой оболочки печени, желчью и некоторыми другими органами [5, 8, 11, 32, 44, 103, 200]. Серотонин и мелатонин участвуют в регуляции оксидантного стресса, синхронизируют циркадные ритмы, регулирует сон и бодрствование, стимулируют иммунную систему, участвуют в работе репродуктивной системы, что особенно важно у женщин в период беременности [5, 8, 32]. Кроме того, они регулируют тонус гладкой

мускулатуры, в том числе желчного пузыря и его протоков [200]. Высказано мнение, что на фоне снижения синтеза этих биологически активных веществ при беременности развивается билиарный сладж. Поэтому определение возможного участия мелатонина в механизмах камнеобразования у женщин и беременных может внести значимый вклад в патогенез калькулезного холецистита.

Все вышеперечисленное обусловило проведение настоящего исследования, целью которого явилось улучшение результатов лечения ОКХ при беременности в различные её периоды.

Для ее выполнения было решено пять задач, последовательно отражающих данные частоты ОКХ при беременности в различные сроки, совершенствование его клинико-лабораторно-инструментальной диагностики, включая определение влияния уровней серотонина и мелатонина в крови на сократительную функцию желчного пузыря и биохимический состав желчи, рекомендации по применению различных методов хирургического лечения, включая лапароскопический и миниинвазивный. Полученные данные подвергнуты критическому анализу после изучения непосредственных и отдаленных результатов лечения ОКХ в различные сроки беременности и после ее завершения.

Для решения поставленной цели и задач исследовали 120 беременных женщин в возрасте 17 – 45 лет на различных сроках беременности с верифицированным диагнозом «Острый калькулезный холецистит».

Пациентки были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) - 70 беременных с ОКХ в различные триместры беременности, которым применялась дифференцированная хирургическая тактика на фоне современных миниинвазивных технологий; 2-я (контрольная) - 50 беременных, лечение которых осуществлялось общепринятыми стандартами хирургической тактики с применением традиционных методов. Обе группы наблюдаемых пациенток являлись сопоставимыми между собой по

возрастными характеристиками, количеству сопутствующих соматических и акушерско-гинекологических заболеваний.

Пациенток с ОКХ в I триместре всего было 41 (34,2%): основной (n=25) и контрольной (n=16) групп, во II триместре – 53 (44,2%): основной группы – 35 (29,2%), контрольной – 18 (15,0%); в III триместре - 26 (21,6%) пациенток: основной группы – 10 (8,3%), контрольной – 16 (13,3%). Первородящих было 32 (26,7%) женщины основной группы, 23 (19,2%) – контрольной. Отягощенный акушерский анамнез характеризовался: невынашиванием (самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды) – у 14 (11,7%) пациенток основной группы и 10 (8,3%) контрольной; интранатальной – у 2 женщины основной (1,6%) и 3 (2,5%) контрольной групп, антенатальной гибелью плода - у 3 (2,5%) и у 11 (9,2%) соответственно; по три пациентки в каждой группе имели в анамнезе внематочную беременность; 2-3 кесаревых сечения выполнялись 1 пациентке основной и 2 пациенткам контрольной группы; в 4 случаях пациенткам основной (n=2) и контрольной (n=2) групп ранее произведена консервативная миомэктомия; хронический сальпингоофорит диагностирован у 6 (5%) пациенток основной и 5 (4,2%) контрольной групп.

В общей структуре встречаемых сопутствующих заболеваний наблюдалось превалирование случаев варикозного расширения вен нижних конечностей, что было отмечено в 12 (10%) случаях среди пациенток из основной группы и у 14 (11,7%) женщин из контрольной группы. На долю ожирения I и II степени приходилось 8 (6,7%) случаев среди беременных их первой группы и 6 (5%) случаев среди беременных из второй группы. Реже - в 4 (3,3%) случаях - обнаруживалась пупочная грыжа у пациенток контрольной и у 2 (1,6%) - основной групп.

В I триместре беременности пациенток с ЖКБ I стадии было 10 (8,3%), во втором триместре - 8 (6,7%) и в III триместре – 31 (25,8%) – всего 21 (17,5%) пациентка. Во второй стадии ЖКБ - 12 (10%), 23 (19,2%) и 14 (11,7%) соответственно, всего 49 (40,8%) пациенток. ЖКБ III стадии имелась

у 16 (13,3%), 14 (11,7%) и 16 (13,3%) пациенток соответственно, всего 46 (38,8%) больных. У 4 пациенток ЖКБ была IV стадии – по 2 в I и во II триместрах. Таким образом, в I триместре беременности пациенток с ЖКБ было 40 (33,3%), во II триместре – 47 (39,2%) и в III – 33 (27,5%) пациентки. Из 120 больных с ОКХ в различные сроки беременности в 21 наблюдении у пациенток основной (n=15) и контрольной (n=6) групп при ЖКБ I стадии проводилось комплексное консервативное лечение; в 22 (18,3%) случаях ОКХ у пациенток основной (n=14) и контрольной (n=10) групп при ЖКБ II и III стадий приступы ОКХ купировались консервативно, больные оперированы после родов. В ургентном и отсроченном порядке всего оперировано 75 пациенток: основной (n=41) и контрольной (n=34) групп.

Морфологически ОКХ в 11 (14,7%) случаях представлен катаральной, в 48 (64,0%) – флегмонозной, в 16 (21,3%) – гангренозной формами. Осложнения представлены перивезикулярным инфильтратом и перивезикулярным абсцессом (по 2 случая).

Всем поступившим беременным женщинам проводили комплексное клинико-лабораторное и биохимическое исследование крови, в том числе исследовались показатели содержания белков, липидов, билирубина аланинаминотрансферазы, аспартаттрансаминазы; об уровне эндотоксемии судили по концентрации молекул средней массы, С-реактивного белка, лактата крови. Определяли также концентрацию серотонина (5-гидрокситриптамина) и мелатонина в крови, у 4 пациентов также дополнительно изучали содержание мелатонина в желчи. Изучался и анализировался липидный спектр – холестерин, ХС липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицериды. Изучение липидного спектра желчи выполнялось путем исследования образцов пузырной порции желчи у 10 беременных женщин с ЖКБ I стадии. Желчь для проведения анализа забиралась во время проведения холецистэктомии.

Всем пациенткам проводилось УЗИ печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. При этом выявляли наличие билиарного сладжа 1, 2,

3 типов, сократительную функцию желчного пузыря. УЗИ с доплерографией проводили всем пациенткам (n=70) основной группы на момент госпитализации в стационар, в различные сроки пребывания в стационаре и во время повторного поступления. С целью изучения состояния плода, а также с целью определения состояния маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения выполнялось фетометрическое и плацентографическое исследование, а также двухмерное сканирование органов малого таза. Для детализации характера воспалительного процесса выполнялось морфологическое исследование тканей удаленного желчного пузыря.

Клинические признаки острого калькулезного холецистита у беременных женщин во многом зависела от выраженности функциональных нарушений в билиарной системе, обусловленных прежде всего ослаблением мышечного тонуса и эвакуаторной функции ЖП, желчных протоков и сфинктера Одди. В 74% наблюдений клиническая картина ОКХ у беременных была сходной с таковой у небеременных. Информативность таких специфических признаков ОХ, как симптом Ортнера, Мерфи, Мюсси, в наших наблюдениях в I и II триместрах составляла 94%, в III триместре - 14%. Это согласуется с данными других исследователей, отметивших их 95% информативность в I – II триместрах, 12% - в III [30, 46, 107].

Развившаяся деструкция стенок желчного пузыря у 64 беременных обусловила наличие 3 клинических синдромов: обструкции желчного пузыря - 30 (25%), который характеризовался признаками блокады ЖП – пальпируемый, увеличенный, болезненный, напряженный ЖП при наличии фиксированного камня в его шейке при УЗИ, положительный симптом Мерфи, недеформирующийся ЖП при пальпации под контролем УЗИ, утолщение стенки ЖП > 4мм; перитонеальный синдром имелся у 16 (13,3%) пациенток, включал в себя мышечный дефанс, положительный симптом Менделя и симптом Щеткина-Блюмберга; в 18 (15%) случаях развился

синдром эндотоксемии с тахикардией, сухостью кожных покровов и слизистых оболочек, а также повышением температуры и лейкоцитозом.

При исследовании клинических и биохимических параметров у пациенток с ОКХ на различных этапах беременности в обеих группах в зависимости от степени морфологических изменений существенных сдвигов в показателях красной крови не отмечено, при этом при деструктивных формах ОКХ имелся выраженный лейкоцитоз. Показатели белковых фракций плазмы крови и билирубина находились в пределах нормы.

У пациенток с флегмонозным (n=48) и гангренозным (n=16) холециститом значительно повышены (n=16) показатели эндотоксемии: ЛИИ составил $5,52 \pm 0,57$ ед. и $9,1 \pm 0,46$ ед, МСМ – $0,75 \pm 0,04$ и $0,84 \pm 0,05$ ед. соответственно. Эндотоксемия обусловлена деструктивными изменениями в стенке желчного пузыря, поступлением эндотоксинов через портальное русло в печень, вызывающих в дальнейшем повреждение гепатоцитов с деструкцией ретикулоэндотелиальной системы печени, подтверждением являются высокие показатели уровня цитолитических ферментов (АлАТ – $1,21 \pm 0,03$ ммоль/л и $1,42 \pm 0,2$ ммоль/л, АсАТ – $1,14 \pm 0,02$ ммоль/л и $1,39 \pm 0,02$ ммоль/л), нарастанием тахикардии, явлений пареза кишечника, гипертермии. Отмечается также постепенное недостоверное снижение уровня фибриногена от $3,5 \pm 0,1$ г/л (острая катаральная форма), $3,5 \pm 0,23$ г/л (острая флегмонозная форма) до $3,32 \pm 0,2$ г/л (острая гангренозная форма) на фоне увеличения протромбинового индекса ($73,46 \pm 3,02\%$ – $76,21 \pm 1,2\%$ – $3,32 \pm 0,2\%$ соответственно) свидетельствуют также о развитии воспаления, нарушении гемокоагуляции и гемореологии, которые при отсутствии надлежащего лечения могут спровоцировать развитие ДВС-синдрома.

Уровень СРБ в нашем исследовании при флегмонозном и гангренозном ОХ составлял $134,4 \pm 7,4$ мг/л и $198,5 \pm 16,2$ мг/л соответственно, что указывает на наличие инфицирования желчи и деструктивных процессов в стенке желчного пузыря, а параллельное увеличение уровня лактата крови, который превосходил нормальные значения на 51,48% и 44,8% ($p < 0,05$) в обеих

группах, также свидетельствовало о нарушении кровообращения и гипоксии в стенке желчного пузыря. Поэтому можно утверждать, что увеличение содержания СРБ и лактата крови является индикатором глубины морфологических изменений в пузырной стенке.

В 49,4% случаев в нашем исследовании у пациенток имелись нарушения маточно-плацентарного кровотока: IA степени тяжести - у 28%, IB степени - у 13,2% и II степени – у 8,2% женщин. При высоких показателях эндотоксемии значение систоло-диастолического индекса и индекса резистентности достигали $2,94 \pm 0,12$ и $0,86 \pm 0,07$ соответственно и были достоверно выше референтных значений. Это свидетельствует о том, что глубокие морфологические деструктивные изменения в желчном пузыре не только угрожают жизни беременной женщины, но и плода.

Комплексное УЗИ является скрининговым методом диагностики ОКХ. Этот метод проведен всем 120 пациенткам с ОКХ. Полученные нами данные согласуются с другими литературными сведениями [46, 102], что характерными ультрасонографическими признаками ОКХ являются: увеличение размеров желчного пузыря, диагностированное нами у 92% больных с ОКХ, утолщение стенки желчного пузыря (более чем на 5 мм у 71% пациенток), неровность, нечеткость, расплывчатое изображение либо раздвоенность контура желчного пузыря с эхонегативным ободком – характерны не только для деструктивных, но и форм ОКХ без деструкции, с выходом процесса за пределы стенки ЖП, изменение содержимого в просвете ЖП. В 24,6% случаев при остром калькулезном холецистите в области шейки желчного пузыря было обнаружено наличие фиксированного камня. Основным признаком наличия эмпиемы желчного пузыря являлся положительный симптом «гепатизации», при котором в его полости обнаруживали гипоэхогенную взвесь. Наличие околопузырных абсцессов было отмечено в 2% наблюдений, и они располагались в ложе желчного пузыря и визуализировались по типу участков со сниженной эхогенностью неправильной округлой формы с наличием неровных границ и области

перифокальной эхогенности. Полученные нами данные не противоречат литературным источникам [36, 46, 149].

Исходя из полученных нами данных, основными УЗ-критериями катарального холецистита являются: увеличение размеров ЖП до 10×4 см, равномерное утолщение всех слоев стенки ЖП до 4 мм, наличие положительного симптома Мерфи. Наиболее характерными УЗ-признаками флегмонозного холецистита считаем следующие эхо-симптомы: увеличение размеров ЖП до $12,23 \pm 0,07$ см (в пределах от 10,0 до 15 см) в длину и до $4,84 \pm 0,06$ см (в пределах от 4,6 до 5,0 см) в ширину, утолщение стенки ЖП до $7,19 \pm 0,14$ мм (в пределах от 6,0 до 8,0 мм) и ее расслоение, положительный симптом Мерфи. Гангренозные изменения стенки ЖП характеризуются: увеличением размеров желчного пузыря более 14,0 см в длину и свыше 6,0 см в ширину, увеличением толщины стенки желчного пузыря более 8,0 мм, неровными (размытость, расплывчатость) границами желчного пузыря, наличием гиперэхогенной взвеси в полости ЖП.

При наличии одного или группы несмещаемых конкрементов в проекции шейки ЖП или пузырного протока диагностировали обтурационный холецистит. Важно отметить, что при УЗ-диагностике к трактовке результатов следует подходить комплексно, поскольку УЗ-признаки нарушений ЖП с одинаковой частотой могут наблюдаться при различных патоморфологических формах ОКХ.

В настоящее время видеолапароскопия является ведущим способом диагностики и лечения многих патологий органов брюшной полости [2, 33, 34, 40, 57, 64, 151, 180]. В своих исследованиях видеолапароскопию для диагностики ОКХ мы выполнили в 6 наблюдениях. Она позволила диагностировать различные патоморфологические формы ОКХ и наличие экстрапузырных осложнений (инфильтрат, абсцессы и перитонит), степень сложности предстоящей холецистэктомии (перихолецистит, аномалии треугольника Кало, наличие интраоперационных местных осложнений) и тем самым выбрать наиболее безопасный и малотравматичный метод операции.

В последнее время патологии органов желудочно-кишечного тракта находятся на лидирующих позициях в общей структуре заболеваемости в Республике Таджикистан [1, 37, 47]. Риск возникновения ЖКБ коррелирует с частотой и общим количеством беременностей, что говорит об участии гормональных факторов в механизме развития патологии. Для выяснения роли серотонина и мелатонина в патогенезе моторно-эвакуаторных нарушений желчного пузыря у женщин в различные периоды беременности были изучены их содержание в крови (n=15) и желчи (n=4). Результаты исследования показали, что по мере нарастания срока гестации в сыворотке крови отмечается снижение уровней серотонина и мелатонина. Так, в I триместре беременности содержания серотонина и мелатонина в сыворотке крови составило $112,5 \pm 4,8$ нг/мл и $7,2 \pm 0,4$ нг/мл, во II триместре - $92,3 \pm 2,5$ нг/мл и $6,4 \pm 0,2$ нг/мл, в III триместре – $88,4 \pm 4,1$ нг/мл и $5,9 \pm 0,7$ нг/мл соответственно. Таким образом, концентрации серотонина и мелатонина в сыворотке крови у беременных женщин снижались, по сравнению с контрольными значениями, параллельно увеличению сроков беременности. В 4 случаях у пациенток, которым было выполнена чрескожная чреспеченочная холангиостомия во II (n=2) и III (n=2) триместрах беременности, изучили содержание мелатонина в желчи, которое также оказалось сниженным - во II и III триместрах $4,3 \pm 2,1$ нг/мл и $3,8 \pm 1,7$ нг/мл соответственно.

На основании выше изложенного, мы можем утверждать, что снижение синтеза серотонина и мелатонина печенью, желчным пузырем и яичниками у беременных сопровождается, вероятно, снижением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря, повышением литогенности желчи с последующим развитием БС.

Во II и III триместрах повышается содержание общего ХС до $5,9 \pm 0,1$ ммоль/л и $6,2 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно на фоне снижения уровня ХС-ЛПВП до $1,2 \pm 0,2$ ммоль/л и $1,1 \pm 0,1$ ммоль/л, что можно объяснить снижением моторно-эвакуаторной функции ЖП, связанной, в свою очередь, со снижением синтеза серотонина и мелатонина при беременности. Так, во II

и III триместрах на фоне снижения уровней мелатонина в желчи до $4,3 \pm 2,1$ нг/мл и $3,8 \pm 1,7$ нг/мл наблюдается достоверное увеличение её литогенности (повышение GSI-индекса насыщенности желчи ХС). Таким образом, снижение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря вследствие снижения концентрации серотонина и мелатонина в крови и желчи приводит к нарушению в системе ХС обмена у женщин на различных сроках гестационного периода. Следовательно, одной из причин увеличения уровня холестерина в крови во время беременности может являться нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖП с развитием гиперхолестеринохолии, в том числе вследствие дефицита серотонина и мелатонина в крови и желчи.

Изучение сократительной функции ЖП (СФЖП) у 14 пациенток показало, что оно зарегистрировано у 11 (78,6%) пациенток из 14 в виде гипотонуса стенки ЖП. При этом диагностировали различные типы БС: БС 1 типа (n=4) характеризовался наличием в просвете ЖП взвеси мелких экзогенных частиц, не дающих акустической тени; БС 2 типа (n=4) проявлялся слабо подвижным уровнем замазкообразной (эхопозитивной) желчи без акустической тени; при БС 3 типа (n=3) имелась в наличии замазкообразная желчь в виде подвижного сгустка без акустической тени.

Нами на основании проведенного комплексного исследования разработана новая патогенетическая концепция камнеобразования у женщин на различных сроках беременности, согласно которой пусковым механизмом и моментом патогенеза заболевания является снижение синтеза серотонина и мелатонина печенью, ЖП, а также яичниками и эндометрием вследствие их патологии, что способствует снижению моторно-эвакуаторной функции ЖП. Застой желчи в просвете желчного пузыря и протоков в дальнейшем провоцирует нарушение химуса желчи (желчных кислот, ХС) с транслокацией бактерий и дисбактериозом. Указанные явления способствуют развитию различных типов БС и нарушению энтерогепатической циркуляции желчи с последующим развитием ЖКБ. Следует отметить, что если бы причиной развития БС у беременных

являлись только гормональные сдвиги (эстрогены, прогестерон), то после родов уровни ХС, ХС-ЛПВП и ЖК доходили бы до нормальных значений. Однако, если в основе развития моторно-эвакуаторных расстройств ЖП при беременности лежит также снижение уровней серотонина и мелатонина, без дополнительной патогенетически обоснованной коррекции этих нарушений вероятность развития ЖКБ очень высока.

Лечение пациенток с ОКХ на различных сроках беременности является чрезвычайно важной и трудной задачей. Выбор способа лечения зависит от многих факторов, в том числе состояния беременной женщины и плода, наличия выраженности деструктивных процессов в стенке ЖП и их осложнений. Для этого важное значение имеет определение тяжести состояния больных и патогенеза заболевания. При оценке степени тяжести состояния пациентов с острым калькулезным холециститом и прогнозирования исходов в различные сроки гестации применялись шкалы APACHE II и POSSUM. Данные оценочные и прогностические шкалы позволяют провести объективную оценку тяжести состояния наблюдаемых больных по наличию клинических признаков декомпенсации сопутствующих заболеваний. Изучались тяжесть состояния больного и уровень риска летальности у пациенток обеих групп, при этом результаты данных шкал не являлись основным фактором выбора окончательной тактики дифференцированного ведения пациентов. Этот значимый аспект отражен и в рекомендациях Европейской Согласительной Конференции по прогнозированию эффективности терапии пациентов в ОРИТ, которые были изданы в 2019 году в виде практических рекомендаций от Европейской ассоциации интенсивной медицины [156, 190].

Необходимо отметить, что беременность относится к предрасполагающим факторам возникновения ЖКБ и её клинических проявлений у тех пациенток, у которых в анамнезе имелись «немые» конкременты, а значит имелись и экстрапузырные осложнения. В этой связи выбор наиболее патогенетического метода лечения, основанного на

дифференцированной хирургической тактике, у пациенток с ОКХ в различные сроки беременности весьма актуален.

При разработке дифференцированной хирургической тактики лечения ОКХ в различные сроки беременности мы основывались на данных литературы и собственном клиническом опыте. При этом основными являлись следующие показатели: сроки от начала заболевания; сроки беременности (I, II и III триместры); стадия желчнокаменной болезни; патоморфологические формы ОКХ; наличие или отсутствие экстрапузырных осложнений; эффективность комплексной консервативной терапии; состояние плода: а) признаки внутриутробной патологии плода; б) расстройства маточно-плацентарного кровотока с возникновением фетоплацентарной недостаточности; результаты клинико-лабораторных данных; результаты УЗИ и доплерографии маточных сосудов, плаценты и желчного пузыря; наличие или отсутствие сопутствующей экстрагенитальной патологии и патологии беременности.

По результатам такого подхода комплексная консервативная терапия при ОКХ у пациенток на различных сроках беременности была эффективной в 45 (37,5%) случаях: у 29 (24,2%) пациенток основной и 16 (13,3%) контрольной групп. Различные варианты хирургической коррекции ОКХ были выполнены 75 (62,5%) беременным женщинам: 41 (34,2%) пациентке основной и 34 (28,3%) – контрольной групп.

Комплексная интенсивная терапия пациенток с ОКХ на различных сроках беременности проводилась по общепринятым критериям: инфузионная терапия (кристаллоидные и коллоидные растворы); антибактериальная терапия – согласно клиническим рекомендациям; профилактика тромбозов (низкомолекулярный гепарин); персонафицированная рестриктивная инфузионная терапия с учетом физиологических потребностей и патогенетических потерь.

Для купирования приступа желчной колики рекомендуются в первую очередь анальгетики, а также спазмолитические препараты –

бутилскополамин, дротаверин в дозировках 40-80 мг, а в случае безуспешности должны применяться внутримышечные и внутривенные инъекции препаратов (2% дротаверин в дозировках по 2-4 мл или баралгин в дозировках по 5 мл).

Вариантом консервативной терапии ЖКБ после купирования болей в начальных ее стадиях и при БС является назначение урсодеоксихолевой кислоты (УДХК) в дозировках по 10-15 мг/кг в течение 30 суток, при этом поддерживающие дозы данного препарата должны составлять 250-500 мг в сочетании с желчегонными средствами либо 1 раз в месяц в течение 10 суток должны проводиться профилактические курсы лечения.

Для лечения БС и ОКХ после купирования желчной колики 15 пациенткам в различные сроки беременности после получения их письменного согласия, при обязательном контроле фето-плацентарного кровотока в схему инфузионной терапии включали препарат «серотонина аргинат» (динатон), который разводился в 200-400,0 мл 0,9% NaCl и вводился внутривенно капельно в дозировке от 20-30 до 40-60 мг в сутки. Длительность курса от 3 до 7 суток.

До введения динатона у пациенток исследованной группы уровень серотонина в крови составил $84,3 \pm 2,7$ нг/мл и $74,5 \pm 2,3$ нг/мл во II и III семестрах беременности при ОКХ. Включение в комплекс консервативной терапии динатона позволило скорректировать дефицит серотонина в крови до $89,6 \pm 3,2$ нг/мл и $82,3 \pm 2,9$ нг/мл ($p < 0,05$), что позволило улучшить моторно-эвакуаторную функцию ЖП. Так как серотонин также снижает уровень окислительного стресса в организме, после проведенного комплексного лечения в I стадии отмечали снижение болевого синдрома, уменьшение тяжести в правом подреберье и диспепсических явлений у 13 (86,7%) пациенток из 15 (100%). При УЗИ (до и после) отмечали уменьшение объема желчного пузыря и застойных явлений в нем, появились признаки эвакуации желчи из просвета ЖП в желчные протоки, т.е. улучшение моторно-эвакуаторной функции органа.

С целью профилактики и лечения БС и ЖКБ у 10 пациенток с БС II-III ст., а также ЖКБ предкаменной стадии наряду с назначением диеты, консервативной литолитической терапией, для улучшения моторно-эвакуаторной функции ЖП и желчных путей, а также антиоксидантной терапии и улучшения психо-эмоционального статуса женщинам назначали синтетический аналог мелатонина «Мелаксен» (производства Unipharm, USA) однократно в день в дозировках по 3 мг за 30 полчасов перед сном на протяжении 90 дней под контролем уровня мелатонина в крови. На фоне приема препарата увеличилась концентрация мелатонина в крови ($p < 0,05$), что также способствовало улучшению литогенных свойств желчи и снижению вероятности камнеобразования.

При неэффективности комплексной патогенетически обоснованной консервативной терапии ОКХ в различные сроки беременности, а также при развитии гнойно-деструктивных форм холецистита необходимо выполнение малотравматичных оперативных вмешательств, направленных на снижение негативных влияний операций на плод и женщину. Литературные данные свидетельствуют, что выжидательной консервативной тактики при легкой степени ОКХ следует придерживаться в течение не больше 60 часов, при среднетяжелом течении – не больше 36 часов [49]. Осложнения при хирургическом лечении ОКХ характеризуются высокой частотой самопроизвольных аборт (в I триместр), преждевременных родов (III триместре), а также развитием гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде [31, 40, 66, 69]. Для выбора патогенетически обоснованного метода хирургического лечения ОКХ в различные сроки гестации на основании изучения данных литературы, результатов комплексного обследования и хирургического лечения 75 пациенток с ОКХ на фоне беременности нами разработаны объективные критерии показаний и противопоказаний к различным методам лечения. Исходя из полученных нами данных, хирургические методы лечения ОКХ предпочтительнее выполнять в первом, реже – во втором триместрах, учитывая степень влияния

хирургической и анестезиологической агрессии не только на мать, но и на плод. Эти данные согласуются с другими научными исследованиями [69].

Лечение пациенток с ОКХ на различных сроках беременности в обязательном порядке следует проводить совместно с акушером-гинекологом, анестезиологом, а также по необходимости и смежными специалистами. Среди 70 пациенток основной группы в 41 случае произведено хирургическое вмешательство: в 25 (20,8%) наблюдениях выполняли видеолaparоскопическую холецистэктомию в I и II триместрах. Во II триместре беременности в 10 (8,3%) наблюдениях выполняли видеолaparоскопическую холецистэктомию, в 8 (6,7%) – эхоконтролируемые декомпрессивные вмешательства под УЗ-мониторингом с последующей послеродовой (через 4-6 месяцев) видеолaparоскопической холецистэктомией. Эхоконтролируемые декомпрессивные вмешательства под УЗ-контролем были выполнены еще в 2 наблюдениях у пациенток с ОКХ в III триместре беременности. В основной группе двум пациенткам при гангренозном холецистите с явлениями перипузырного абсцесса в I триместре выполняли традиционную холецистэктомию из мини-доступа.

Симультанные операции у пациенток основной группы при ОКХ в III триместре были выполнены в 4 (3,3%) случаях. Показаниями к операциям кесарево сечение+холецистэктомия являлись: ОКХ на фоне наличие симптомов внутрибрюшного страдания плода, расстройств маточно-плацентарного кровотока с возникновением фетоплацентарной недостаточности, в сроки гестации в 28-32 недели с целью профилактики тяжелой недоношенности новорожденного в случае отсутствия симптомов внутриутробной гипоксии плода. Аналогичные показания используют и другие хирурги [183].

В контрольной группе выполнено 34 оперативных вмешательства по лечению ОКХ: в 20 наблюдениях при ОКХ I (n=10) и II (n=10) выполнялась традиционная лапаротомная холецистэктомия. В 14 (11,7%) случаях из 34 (28,3%) производились симультанные оперативные вмешательства –

кесарево сечение с холецистэктомией. Разработанная нами дифференцированная хирургическая тактика позволила в 4 наблюдениях у пациенток с ОКХ в III триместре ограничиться консервативными мероприятиями и оперировать их в послеродовом периоде. Еще в 26 (21,7%) наблюдениях при ОКХ в I (n=8) и II триместрах (n=18) также пациентки ввиду эффективности комплексной консервативной терапии не были оперированы.

Применение подхода, основанного на объективных критериях, в итоге позволила нам предложить алгоритм введения беременных на различных сроках при ОКХ. Согласно разработанному алгоритму, беременные женщины, независимо от сроков, с ОКХ находятся в хирургическом стационаре и осматриваются специалистами: хирургом, акушером-гинекологом и анестезиологом-реаниматологом. По показаниям также консультируются другими смежными специалистами. Проводятся комплексные клиничко-лабораторные, ультразвуковые исследования, при неясности морфологического состояния ЖП ставятся показания к лапароскопии. Во всех случаях лечение больных начинают с комплексной консервативной терапии, особенно при желчной колике, остром катаральном холецистите. При эффективности консервативного лечения хирургическое лечение производится в послеродовом периоде в плановом порядке. При неэффективности комплексной консервативной терапии (спустя не более 60 часов от начала лечения), при деструктивных формах ОКХ в I и II триместрах выполняются миниинвазивные вмешательства в объеме видеолапароскопической холецистэктомии и ЭПДВ. Эти же вмешательства возможно выполнить у беременных в III триместре в случае отсутствия симптомов внутриутробной патологии плода, расстройств маточно-плацентарного кровотока и наличия фетоплацентарной недостаточности. При наличии в III триместре беременности ОКХ, деструктивных его форм, а также симптомов внутриутробного страдания плода, расстройств маточно-

плацентарного кровотока и наличия фетоплацентарной недостаточности симультанно производится кесарево сечение и холецистэктомия.

Послеоперационные осложнения после различных способов холецистэктомии развились в 11 (9,2%) наблюдениях: в основной группе 2 случая желчеистечения (прошли самостоятельно), 1 - нагноение зоны введенных троакаров; в контрольной группе в 5 случаях возникло нагноение лапаротомной раны с последующим развитием послеоперационных вентральных грыж, требующих выполнения хирургической коррекции, в 2 наблюдениях отмечалось желчеистечение, которое прекратилось самостоятельно, еще в 1 наблюдении – внутрибрюшные абсцессы, потребовавшие традиционного метода вскрытия и дренирования.

В основной группе летальные исходы не наблюдались, в контрольной развились в 2 (4%) наблюдениях.

Нами также исследовано морфологическое состояние стенок желчных пузырей, удаленных во время оперативного вмешательства у 75 больных с диагнозом: «ЖКБ. Острый калькулёзный холецистит». Из них после видеолапароскопической холецистэктомии – 25 больных; традиционной холецистэктомии – 22 больных; ЭХО-контролируемых декомпрессионных вмешательств под УЗИ контролем и видеолапароскопической холецистэктомии - 10 больных; симультантных вмешательств: кесарево сечение+холецистэктомия - 18 больных;

В микропрепаратах определялись участки острого воспалительного процесса, содержащие лейко-лимфоцитарные и гистиоцитарные инфильтраты, отек и полнокровие сосудов, что свидетельствовало об активном воспалительном процессе, глубина и выраженность которого зависела от сроков выполнения операции и начала заболевания. В 37 случаях подтверждены деструктивные формы ОКХ, недеструктивные формы острого воспаления ЖП имелись в 4 случаях.

По результатам наших исследований, среди пациенток основной группы (n=41), которые подверглись оперативному лечению, в 1 (2,4%)

случае отмечалась антенатальная гибель плода, в контрольной группе (n=34) - в 4 (11,8%) случаях. В 31 (25,8%) случае у пациенток основной группы родоразрешение было произведено в срок, у 10 (8,3%) роды были преждевременными. Число пациентов? После миниинвазивных оперативных вмешательств у пациенток основной группы признаки гипоксии плода отсутствовали в 37 (30,8%) наблюдениях, у 3 (2,5%) имелись начальные проявления патологии плода, значительные расстройства - в 4 (3,3%) случаях. В контрольной группе, где пациентки перенесли традиционные открытые методы холецистэктомии, отсутствие признаков гипоксии плода было отмечено в 18 случаях (15%), у 7 (5,8%) имелись начальные проявления патологии плода, у 3 – выраженная гипоксия.

В контрольной группе своевременные роды были отмечены у 21 (28,0%) пациентки, преждевременные роды – у 13 (17,3%). Традиционные открытые оперативные вмешательства сопровождались значительным неблагоприятным воздействием на течение беременности в послеоперационном периоде.

При изучении состояния новорожденных детей по шкале Апгар было установлено, что на первой минуте после рождения в основной группе наблюдения общее количество новорожденных, состояние которых по шкале Апгар оценивалось в 8-10 баллов, было 34 (28,3%), в то время как в контрольной группе таких детей было 25 (20,8%). В свою очередь, общее количество новорожденных, состояние которых по шкале Апгар оценивалось менее 5-7 баллов, было больше в контрольной группе наблюдения. Общее число новорожденных с отсутствием признаков гипотрофии в основной группе было 35 (29,2%), а в контрольной группе таких детей было 22 (18,3%) ($p < 0,05$).

Общее количество детей с наличием синдрома задержки развития плода (СЗРП) I степени в основной группе было 12 (10%), а в контрольной группе их было 9 (7,5%). Наличие СЗРП II степени было установлено в 8 (6,7%) и 9 (7,5%) случаев соответственно в основной и контрольной группах,

случай СЗРП III степени отмечался только у 2 новорожденных контрольной группы.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты применения дифференцированной хирургической тактики при ОКХ у женщин в различные сроки гестации показали, что современные миниинвазивные оперативные вмешательства обладают значительными преимуществами, по сравнению с общепринятыми традиционной тактикой. Индивидуальный и дифференцированный подход способствует заметному сокращению числа случаев повторных госпитализаций, снижению риска возникновения воспалительного процесса в плаценте, а также способствует улучшению исходов беременности и состояния новорожденных.

ВЫВОДЫ

1. Острый калькулезный холецистит наблюдается в любом из трех триместров беременности (в первом - 34,2%, втором - 44,2%, третьем - 21,6%), имеет преимущественно деструктивный характер и сопровождается синдромом эндогенной интоксикации, что угрожает благополучию матери и жизни плода, по этому требует хирургического лечения.
2. При беременности риск развития желчной колики и острого холецистита повышается, что объясняется развитием стаза желчи в желчном пузыре и повышением литогенности желчи. Примерно у каждой четвертой беременной с билиарным сладжем или желчными камнями появляются приступы желчной колики и /ли острого холецистита.
3. Гормонально обусловленная гипомоторная дисфункция желчного пузыря является одним из важных звеньев патогенеза дисхолии и билиарного сладжа с последующим образованием желчных камней у беременных.
4. Применение серотонинотерапии у беременных способствует восстановлению дренажной функции желчного пузыря.
5. Выбор метода хирургического лечения острого калькулёзного холецистита у беременных зависит от триместра беременности: в первом триместре оптимальной является лапароскопическая, во втором - холесистэктомия из мини-доступа, в третьем триместре (на более позднем сроке), целесообразно, применение эхоконтролируемых пункционно-дренажных вмешательств.
6. Применение адаптированного варианта протокола диагностики и хирургического лечения ОКХ у беременных, сутью которого является дифференцированный подход к выбору метода операции в зависимости от триместра гестации, снижает частоту послеоперационных и акушерских осложнений ($P < 0,001$).

7. Применение дифференцированной тактики хирургического лечения ОКХ в зависимости от периода гестации позволило сократить частоту послеоперационных внутрибрюшных осложнений с 23,5 до 7,3% ($P=0,001$), и избежать развития акушерских осложнений, в том числе снижения преждевременных родов с 38,2% до 14,6% ($P=0,001$)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе диспансерного акушерского наблюдения у всех беременных необходимо выявлять дисфункцию желчного пузыря и билиарный сладж и провести профилактическое лечение с целью предупреждения образования желчных камней.
2. Ведение беременных с острым калькулезным холециститом должно осуществляться совместно акушером-гинекологом и хирургом с учетом осложнений беременности, родов, послеродового периода, стадии воспалительного процесса, чтобы решить вопрос о своевременном родоразрешении и операции при остром холецистите.
3. Для своевременной диагностики и повышения эффективности лечения беременных с острым калькулезным холециститом следует использовать в работе практического акушера-гинеколога и хирурга предложенный нами, научно обоснованный и апробированный алгоритм.
4. Беременной с острым калькулезным холециститом рекомендуется хирургическое лечение, метод которого зависит от триместра беременности: в срок до 20 недель оптимальной является лапароскопическая холецистэктомия, на более позднем сроке холецистэктомия должна проводиться из мини-доступа, либо применяться эхоконтролируемые пункционно-дренажные способы лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллоев, Дж. А. Комплексная диагностика и хирургическая коррекция рефлюкс-эзофагита и рефлюкс-гастрита при желчнокаменной болезни [Текст]: дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.17 / Абдуллоев Джамолиддин Абдуллоевич. – Душанбе., 2011. – 296 с.
2. Абу, Р. Н. Лапароскопическая абдоминальная хирургия: современные возможности и перспективы [Текст] / Р.Н. Абу // Научный вестник Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. - 2013. - № 1. - С. 126-134.
3. Агазова, А. Р. Желчнокаменная болезнь у беременных [Текст] / А.Р. Агазова, Г.С. Салихова // Научный журнал. – 2016. – №. 11 (12). - С. 82-85.
4. Айламазян, Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике [Текст] / Э.К. Айламазян, Б.Н. Новиков, Л.П. Павлова. - СПб.: Издательство Н-Л, 2002. - 432 с.
5. Анализ информативности определения мелатонина при синдроме поликистозных яичников [Текст] / Андреева Е.Н. [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13(4). – С. 15-20
6. Антибактериальная поддержка терапевтических методик в комплексном лечении острого холецистита у больных высокого операционного риска [Текст] / Копылов В.В. [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 7-3. - С. 526-528.
7. Антинян, К. Д. Особенности диагностики осложненной желчекаменной болезни у беременных [Текст] / К.Д. Антинян, Е.С. Бабенко, В.М. Дурлештер // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, № 1. – С. 168-174.
8. Ахильгова, Л. И. Мелатонин и серотонин в стратегии фармакологической регуляции циркадного ритма при проведении седативной терапии [Текст]: автореф. дисс. ...канд.мед.наук: 14.01.20 / Ахильгова Лидия Ильясовна. - Донецк, 2019. - 24 с.

9. Баранюк, Н. В. Оптимизация медико-организационных мероприятий и акушерской тактики при заболеваниях панкреатобилиарной системы [Текст]: автореф. дис. канд мед. наук: 14.02.13 / Баранюк Наталья Васильевна- Красноярск, 2012. – 22 с.
10. Богданов Р. Р. Малоинвазивные оперативные вмешательства в абдоминальной хирургии (проблемы хирургии, анестезиологии и реабилитации) [Текст] / Р.Р. Богданов, В.М. Тимербулатов, Б.И. Караваева // Эндоскопическая хирургия. - 2009. - Т. 15, № 4. - С. 47-59.
11. Бохан, Н. А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и аддиктивного поведения [Текст] / Н.А. Бохан, С.А. Иванова, Л.А. Левчук.- Томск: издательство «Иван Федоров», 2014. – 53 с.
12. Браславец, В. М. Острый бескаменный холецистит при интраперитонеальном расположении желчного пузыря [Текст] / В.М. Браславец, К.И. Павлов, Т.В. Бондаренко // Хирургия Украины. - 2017. - № 4. - С. 113–116.
13. Верхулецкий, И. Е. Показания к экстренному оперативному лечению при динамической кишечной непроходимости на фоне спаечной болезни [Текст] / И.Е. Верхулецкий, Е.И. Верхулецкий // Украинский журнал хирургии. - 2009. - № 3. – С. 25-28.
14. Воробьев, А. А. Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек [Текст] / под ред. А.А. Воробьева, А.Г. Бебуришвили. - Волгоград: Издатель, 2001. - 240с.
15. Григорьев, П. Я. Запоры в клинической практике [Текст] / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова // Болезни органов пищеварения. – 2004. – № 2. – С. 57-65.
16. Давлатов, С. С. Эффективность миниинвазивных методов хирургического лечения больных с острым деструктивным холециститом [Текст] // Academy. - 2017. - № 7. - С. 92-94.

17. Диагностические и лечебные возможности лапароскопии при «остром животе» у беременных [Текст] / С.М. Чудных [и др.] // Эндоскопическая хирургия. - 2011. - Т. 17, № 4. - С. 33-38.
18. Диагностический алгоритм при остром аппендиците у беременных [Текст] / С.В. Доброквашин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 5. – С. 83-85.
19. Еремина, Е. Ю. Заболевания органов пищеварительной системы у беременных [Текст] / Е.Ю. Еремина // Мед.альманах. – 2010. – № 1. – С. 89-95.
20. Еремина, Е. Ю. Лечение патологии органов пищеварительной системы у беременных: методические указания для врачей [Текст] / Е.Ю. Еремина. – Санкт-Петербург: Медиа, 2009. - 48 с.
21. Еремина, Е. Ю. Панкреатит у беременных [Текст] / Е.Ю. Еремина // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58). – С. 23-28.
22. Жебровский, В. В. Осложнения в хирургии живота [Текст] / В.В. Жебровский [и др.]. - М.: Медицинское информационное агентство, 2006.- 448 с.
23. Зиновьева, Ю. Т. Исторический экскурс и современные тенденции развития абдоминальной хирургии [Текст] / Ю.Т. Зиновьева, Е.А. Возисова, Н.А. Бархатова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. - 2016. - Т. 2, № 2 (13). - С. 39-41.
24. Ивашкин, В. Т. Гастроэнтерология: национальное руководство [Текст] / [В.Т. Ивашкин], ред. Т.Л. Лапина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 616 с.
25. Ивашкин, В. Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита» / В.Т. Ивашкин // РЖГГК он-лайн – www.gastro-j.ru – 2014. – С. 70–97.
26. Ивашкин, В. Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни / В.Т. Ивашкин // РЖГГК он-лайн – www.gastro-j.ru – 2016. – С. 64–80.

27. Изимбергенов, Н. И. Новая форма организации оказания неотложной хирургической помощи беременным и родильницам (методические рекомендации) [Текст] / Н.И. Изимбергенов, М.Н. Изимбергенов, Б.Ж. Каримова. – Актобе, 2010. – 24 с.
28. Карпов, О. Э. Инновационные цифровые технологии в хирургии и медицинской реабилитации [Текст] / О.Э. Карпов, П.С. Ветшев, Д.А. Махнев // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2016. - Т. 11, № 3. - С.24-30.
29. Китаева, М. А. Тактика лечения беременных женщин с симптомным течением желчнокаменной болезни [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.9 / Китаева Мария Андреевна. - Санкт-Петербург, 2021. - 112 с.
30. Климентов, М. Н. Острый холецистит: учебное пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов [Текст] / М.Н. Климентов, С.Н. Стяжкина, В.В. Проничев. - Ижевск, 2015. - 44 с.
31. Климович, И. И. Острые хирургические заболевания у беременных, особенности диагностики и тактики лечения [Текст] / И.И. Климович, В.П. Страпко, А.М. Оганесян // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: материалы Республ. научно-практ. конф. с межд. участием. — Гродно, 2011. — С. 73-75.
32. Кодиров А. Н. Физиологическая роль серотонина [Текст] / А.Н. Кодиров // RE-Health Journal. - 2021. - № 2(10). - С. 225-231
33. Корка, И. П. Диагностическая лапароскопия у беременных [Текст] / И.П. Коркан // Хирургия. - 1992. - № 2. - С. 63-66.
34. Короткевич, А. Г. Техника диагностической лапароскопии у беременных [Текст] / А.Г. Короткевич, Л.А. Злобина, Ю.Ю. Ревецкая // Endosk. Hir. – 2010. – № 2. – С. 37-4.
35. Кукарская, И. И. Профилактика и резервы снижения материнской смертности в Тюменской области [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед.наук / Кукарская Ирина Ивановна.– М., 2012. – 41 с.

36. Курбонов, К. М. Ультразвуковые признаки при желчном перитоните [Текст] / С. Муминов, К.М. Курбонов, Х. Намози // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения. – 2016.- №2. - С.37-41.
37. Курбонов, К. М. Энтеральная коррекция эндотоксикоза при распространённом перитоните [Текст] / К.М. Курбонов, С. Муминов // Вестник Авиценны. – 2016.- №1 (66). - С.17-20.
38. Кучанская, А. Желчнокаменная болезнь. Современный взгляд на лечение и профилактику [Текст] / А. Кучанская. - Litres, 2019. - С. 5-32.
39. Лапароскопическая диагностика и холецистэктомия у беременных [Текст] / А.И. Сопко [и др.] // Хирургия Украины. - 2012. - № 1 (41). - С. 95-98.
40. Лапароскопическая диагностика и лечение острой ранней спаечной тонкокишечной непроходимости после гинекологических операций, выполненных лапароскопическим доступом [Текст] / М.Е. Тимофеев [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2013. – Т. 62 (5). –С. 52-59.
41. Лечебно-диагностические аспекты острой спаечной тонкокишечной непроходимости [Текст] / И.С. Малков [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 2. – С. 193-197.
42. Ливадный Г. В. Оптимизация выбора метода аппендэктомии у беременных [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Ливадный Георгий Валерьевич – Волгоград, 2013. – 24 с.
43. Мамчич, В. И. Применение эндоскопических и эндоваскулярных методов в диагностике и лечении гемобилии, билиодигестивных и острых абдоминальных кровотечений после операций на органах гепатопанкреатодуоденальной области [Текст] / В.И. Мамчич, С.В. Верещагин, И.Н. Миценко // Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальні питання сучасної хірургії». - Київ, 2017. - С. 14.

44. Медведкова, С. А. Взаимосвязь уровней мелатонина и серотонина с клинико-неврологическими данными у больных мозговым ишемическим полушарным инсультом в раннем восстановительном периоде заболевания [Текст] / С.А. Медведкова // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 3(102). – С. 287-292
45. Михайлузов, С. В. Камень большого сосочка двенадцатиперстной кишки и острый панкреатит [Текст] / С.В. Михайлузов, Е.В. Моисеевкова, М.М. Мисроков // Анналы хирургической гепатологии. - 2015. - Т. 20, № 1. - С. 80–85.
46. Муминов, С. Патогенез и лечение желчного перитонита [Текст] / С. Муминов, К.М. Курбонов // Здравоохранение Таджикистана. – Душанбе, 2015. - №4 (327). - С.36-41.
47. Муминов, С. Ультразвуковые признаки при желчном перитоните [Текст] / С. Муминов [и др.] // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2016. - №2. - С.37-41.
48. Мун, Н. В. Состояние моторной функции толстой кишки у женщин во время беременности [Текст] / Н.В. Мун, А.Л. Бейлин, А.П. Тупикова // Здравоохранение Казахстана. – 1985. – № 10. – С. 50-52.
49. Натрошвили, И. Г. Пути оптимизации тактики хирургического лечения больных острым холециститом. Результаты многоцентрового исследования [Текст]: дисс. ...д-ра мед.наук : 14.01.17 / Илья Гивиевич Натрошвили. – Екатеринбург, 2019. – 214 с.
50. Неймарк, М. И. Предоперационная коррекция транспорта кислорода у пациентов с острой спаечной тонкокишечной непроходимостью [Текст] / М.И. Неймарк, А.С. Жуков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2015. - Т. 12, № 3. - С.3-8.
51. Особенности интенсивной терапии острого панкреатита у беременных [Текст] / В.С. Костенко [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. –2012. – Т. 13, № 2. – С.287-289.

52. Особенности тактики лечения больных с острой тонкокишечной механической непроходимостью [Текст] / Е.Е. Ачкасов [и др.] // Успехи современного естествознания. - 2015. - № 1 (4). - С. 555-560.
53. Острый аппендицит у беременных [Текст] / С.Н. Стяжкина [и др.] // Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet». - 2021. - № 4. - С. 34-39.
54. Острый панкреатит у беременных и в раннем послеродовом периоде при метаболическом синдроме [Текст] / С.Н. Стяжкина [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2013. - Т. 18, № 1. - С. 112-116.
55. Острый холецистит в период беременности 34 недели (клинический случай) [Текст] / В.В. Хацко [и др.] // Украинский журнал хирургии. - 2014. - № 1 (24). - С. 154-157.
56. Острый холецистит и панкреонекроз у беременных [Текст] / Стяжкина С.Н. [и др.] // Наука и образование сегодня. – 2017. – №. 1 (12). - С. 84-85.
57. Панченков, Д. Н. Лапароскопические технологии в некоторых областях вытеснили традиционную хирургию [Текст] / Д.Н. Панченков // Доктор.Ру. 2015. - № 1 (11). - С. 2-3.
58. Пашков, С. А. Диагностика и хирургическое лечение больных острой спаечной кишечной непроходимостью [Текст]: автореф. дис. ...д-ра мед.наук / Пашков Сергей Афанасьевич. — Уфа, 2004. —47 с.
59. Персианов, Л. С. Оперативная гинекология [Текст] / Л.С. Персианов. – М.: Связь, 1976. – 445 с.
60. Плечев, В. В. Спаечная болезнь брюшины [Текст] / В.В. Плечев, В.М. Тимербулатов, Р.З Латыпов. - Уфа: Изд-во Башкортостан, 1999. – 352 с.
61. Применение малоинвазивных технологий при воспалении желчного пузыря с точки зрения доказательной медицины [Текст] / М.Б. Чапыев [и др.] // Молодой ученый. - 2016. - № 21 (125). - С. 102-105.
62. Результаты хирургического лечения желчнокаменной болезни из лапаротомного и миниинвазивных доступов [Текст] / Ю.Г. Алиев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2014. - № 7. - С. 21-25.

63. Реллапароскопия в неотложной абдоминальной хирургии [Текст] / В.М. Унгурян [и др.] // Medline.ru. - 2014. - Т. 15, № 2. - С. 345-351.
64. Робот-ассистированные операции в абдоминальной хирургии [Текст] / А.В. Федоров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2010. - № 1. - С. 16-21.
65. Роль метаболических нарушений в патогенезе внутрипеченочного холестаза беременности [Текст] / Менюк Т. [и др.] // Клиническая и экспериментальная гепатология. - 2018. - Т. 4, №4. - С. 217.
66. Савельев, В. С. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. – 1-е издание [Текст] / В.С. Савельев, А.И. Кириенко – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2009. – С. 229-257.
67. Савельева, Г. М. Акушерство [Текст] / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, Л.Г. Сичинава. – М.: Медицина, 2006. – 656 с.
68. Сажин, В. П. Эндоскопическая абдоминальная хирургия [Текст] / В.П. Сажин, А.В. Фёдоров, А.В. Сажин. - М.: ГЭОТАР - МЕДИА, 2010.- 512с.
69. Самойлова, Ю. А. Клиника, диагностика, акушерская и хирургическая тактика у беременных с острым аппендицитом [Текст]: дис. ... канд. мед.наук: 14.00.01, 14.00.27 / Самойлова Юлия Алексеевна. – М., 2007. – 205с.
70. Семенов, Д. Ю. Возможности малоинвазивных технологий в лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [Текст]: дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.27 / Семенов Дмитрий Юрьевич. – СПб., 2004. – 225с.
71. Серов, В. Н. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей [Текст] / В.Н. Серов [и др.]. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2011. – С. 293-295.
72. Серов, В. Н. Неотложные состояния в акушерстве [Текст] / В. Н. Серов. - Москва, 2011. - С. 10-15.

73. Сидорова, И. С. Фетоплацентарная недостаточность: клиникодиагностические аспекты [Текст] / И.С. Сидорова, И.О. Марков. - М.: Знание - М, 2005.- С. 33-81.
74. Симпатическая денервация в лечении острой спаечной кишечной непроходимости [Текст] / В.И. Мидленко [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 1. – С. 91-99.
75. Сотниченко, Б. А. Ошибки диагностики и хирургической тактики при острой кишечной непроходимости у беременных [Текст] / Б.А. Сотниченко, В.И. Макаров // Хирургия. – 1990. – № 3. – С. 83-86.
76. Сочетанные операции на органах брюшной полости и их результаты [Текст] / С.А. Холбаев Н.И. Расулов, Д.К. Джононов [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. - 2013. - № 3 (318). - С. 57-61.
77. Способ хирургического лечения и профилактики послеоперационных перитонеальных спаек [Текст] / А.Г. Хасанов [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 3. – С. 43-45.
78. Стегний, К. В. Минилапароскопия в хирургии органов брюшной полости [Текст]: дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.27 / Стегний Кирилл Владимирович – М., 2008. – 177с.
79. Стрижаков, А. Н. Беременность и острый аппендицит [Текст] / А.Н. Стрижаков, Т.Г. Старкова, М.В. Рыбин // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. - № 3. – С. 4-16.
80. Стяжкина, С. Н. Влияние гипотиреоза и гормональной терапии на обострение хронического панкреатита у беременных [Текст] / С.Н. Стяжкина // Трудные и нестандартные случаи. – 2015. – № 3. – С. 120–123.
81. Суковатых, Б. С. Комбинированное хирургическо-эндоскопическое лечение распространенного перитонита [Текст] / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, А.П. Иванов // Новости хирургии. - 2013. - Т. 21, № 4. - С. 71-77.

82. Султанова, М. В. Комплексное лечение женщин в период беременности и послеродовом периоде при остром холецистите и панкреатите [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 /Султанова Мария Владимировна. – Ижевск, 2015. – 152 с.
83. Течение, диагностика и лечение острого панкреатита в период беременности [Текст] / И.В. Маев [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2007. – Т.2, № 4. – С. 38-45.
84. Тимербулатов М. Классификация хирургических осложнений (с комментарием редколлегии) [Текст] / М. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. - № 9.- С. 62–67.
85. Тимофеев, М. Е. Острая ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость на современном этапе: возможности лапароскопии в диагностике и лечении [Текст] / М.Е. Тимофеев, В.В. Волков, С.Г. Шаповальянц // Эндоскопическая хирургия. - 2015. - Т. 21, № 2. - С.36-52.
86. Трефилова, М. А. Хронический калькулезный холецистит беременных [Текст] / М.А. Трефилова, М.М. Гафурова // Вестник науки и образования. – 2017. – Т. 2, №5. - С. 29-34.
87. Трухан, Д. И. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? [Текст] / Д.И. Трухан, И.А. Викторова //Медицинский Совет. – 2016.- № 14.- С. 109-115.
88. Урсов, С. В. Оптимизация диагностики и лечения панкреонекроза [Текст] / С.В. Урсов, М.В. Лысенко // Тезисы докладов Конгресса хирургов: неотложная и специализированная хирургическая помощь. – М., 2005. - С.117-118.
89. Успенская, Ю. Б. Особенности патогенеза, диагностики и лечения желчнокаменной болезни при беременности [Текст] / Ю.Б. Успенская, А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 111-116.

90. Успенская, Ю. Б. Факторы риска и особенности лечения билиарного сладжа во время беременности [Текст] / Ю.Б. Успенская, А.А. Шептулин, И.В. Кузнецова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. - Т. 6. - С. 37-40.
91. Успенский, Ю. П. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у беременных: актуальность использования альгинатов [Текст] / Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова // Лечащий врач. - 2012. - № 11. - С. 17.
92. Фаллер, А. П. Послеоперационные внутрибрюшные осложнения в неотложной хирургии: диагностика, лечение, возможности профилактики (экспериментально-клиническое исследование) [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.27 / Фаллер Александр Петрович – М., 2008. – 36 с.
93. Федоров, И. В. Лапароскопическая хирургия и беременность [Текст] / И.В. Федоров // Практическая медицина. – 2010. – № 8(47). – С. 56-59.
94. Федоров, И. В. Лапароскопическая хирургия и ее последствия на фоне беременности [Текст] / И.В. Федоров, М.И. Мазитова// Эндоскопическая хирургия. – 2010. – № 5. – С. 38-42.
95. Фелештинский, Я. П. Лапароскопічна холецистектомія [Текст] / Я.П. Фелештинский, В.А. Шуляренко, В.І. Мамчич.- Тернопіль, 2017. - 141 с.
96. Хатьков, И. Е. История развития лапароскопической хирургии [Текст] / И.Е. Хатьков [и др.] // Онкологическая колопроктология. - 2012. - № 2. - С. 35-40.
97. Хачатрян, Г. Р. Клинические исследования технологий в абдоминальной хирургии: аналитический обзор [Текст] / Г.Р. Хачатрян, О.Г. Скипенко // Медицинские технологии. Оценка и выбор. - 2013. - № 2 (12). - С. 26-32.
98. Хворостухина, Н. Ф. Акушерская тактика при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости [Текст]: дис. ... д-ра мед.наук: 14.01.01./ Хворостухина Наталья Федоровна – Саратов, 2015. – 348 с.

99. Хворостухина, Н. Ф. Острая кишечная непроходимость при беременности [Текст] / Н.Ф. Хворостухина, У.В. Столярова // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 10-1. – С. 168-175.
100. Хворостухина, Н. Ф. Состояние иммунной системы у беременных с острым аппендицитом [Текст] / Н.Ф. Хворостухина, И.Е. Рогожина, У.В. Столярова // *Фундаментальные исследования*. - 2012. - № 8 (2). - С. 447-451.
101. Христич, Т. Н. Хронический холецистит как фактор, участвующий в развитии и прогрессировании хронического панкреатита [Текст] / Т.Н. Христич // *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. - 2013. - Т.14, № 2. - С. 216-220.
102. Чрескожные ультразвуковые вмешательства у больных острым холециститом с высоким операционным риском [Текст] / С.М. Чудных [и др.] // *Диагностическая и интервенционная радиология*. - 2012. - Т. 6, № 4. - С. 51-58.
103. Чуркова, М. Л. Реакция эндокринных клеток эпителия слизистой оболочки кишки на введение мелатонина, доксиламина сукцината и в моделях высокожировых диет [Текст]: дисс. ...канд.биол.наук : 03.03.04 / Чуркова Мария Леонидовна. - СПб, 2020. - 156 с.
104. Шаймарданов, Р. Ш. Инструментальные методы исследования в диагностике острого аппендицита у беременных [Текст] / Р.Ш. Шаймарданов, Р.Ф. Гумаров // *Казанский медицинский журнал*. – 2010. –Т. 91, № 5. – С. 622– 625.
105. Шапкин, Ю. Г. Современные технологии в диагностике острого аппендицита при беременности [Текст] / Ю.Г. Шапкин, Г.В. Ливадный, Д.В. Маршалов // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. - 2011. - Т. 1, № 2. -С. 29-37.
106. Шаповальянц, С. Г. Лапароскопические вмешательства при острой тонкокишечной непроходимости [Текст] / С.Г. Шаповальянц, С.Е. Ларичев, М.Е. Тимофеев // *Эндоскопическая хирургия*. - 2013. - Т. 19, № 4. - С.3-8.

107. Шаповальянц, С. Г. Современная комплексная диагностика острой спаечной тонкокишечной непроходимости: руководство для врачей [Текст] / С.Г. Шаповальянц, С.Е. Ларичев, М.Е. Тимофеев.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 48с.
108. Шевлюкова, Т. П. Запоры и беременность [Текст] / Т.П. Шевлюкова // Медицинская наука и образование Урала. – 2007. – Т.8, № 4. – С. 96-99.
109. Шень, Н. П. Хирургическая патология у беременных. Взгляд анестезиолога-реаниматолога на проблему [Текст] / Н.П. Шень, М.В. Швечкова, И.И. Кухарская // Трудный пациент. - 2013. - № 2-3. - С.4-11.
110. Шехтман, М. М. Острая кишечная непроходимость у беременных [Текст] / М.М. Шехтман О.В. Козина // Гинекология. – 2009. – Т. 11, № 3.– С. 48-50.
111. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных [Текст] / М.М. Шехтман. – М. : Триада-Х, 2011. – 896 с
112. Шуркалин, Б. К. Лапароскопические операции в неотложной хирургии [Текст] / Б.К. Шуркалин А.Г Кригер, А.П. Фаллер // Хирургия. – 1999. - №6. - С.43-48.
113. Шуркалин, Б. К. Послеоперационные внутрибрюшные осложнения в неотложной хирургии [Текст] / Б.К. Шуркалин, А.П. Фаллер, В.А. Горский. - М.: Колос, 2010. – 256 с.
114. Юдин, В. Е. Диагностическая и лечебная видеолапароскопия при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости; клиническая значимость и экономическая эффективность [Текст]: дис. ... канд. мед.наук: 14.00.27 / Юдин Владимир Егорович – М., 2004. – 166 с.
115. A.SAGES Committee on Standards of Practice. Guidelines for laparoscopic surgery during pregnancy [Text] // Surgical Endoscopy. – 1998. – Vol. 12. – P. 189–190.
116. Abbasi, N. Management and outcomes of acute appendicitis in pregnancy - population-based study of over 7000 cases [Text] / N. Abbasi, V. Patenaude, H.A. Abenhaim // BJOG. – 2014. – Vol. 121 (21). – P. 1509–1514.

117. Abdominal surgery in pregnancy – an interdisciplinary challenge [Text] / I. Juhasz-Boss [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. – 2014. – Vol. 111 (27-28). – P. 465-72.
118. Acute appendicitis in pregnancy: Case series and review [Text] / B. Burcu [et. al.] // North Clin.Istanb. – 2015. – Vol. 4, №3 (1). – P. 60-63.
119. Acute pancreatitis in pregnancy [Text] / D. Saldivar-Rodriguez [et al.] // Ginecol. Obstet. Mex. - 2016. – Vol. 84 (2). – P. 79-83.
120. Al-Mulhim, A. S. Emergency laparoscopy for acute abdominal conditions: a prospective study [Text] / A.S. Al-Mulhim, M.A. Nasser, M.M. Abdullah // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2008. –Vol. 18 (4).- P. 599-602.
121. Allmendiger, N. Percutaneous cholecystostomy treatment of acute cholecystitis in pregnancy [Text] / N. Allmendiger, M.J. Hallisey, S.K. Ohki // Obstet. Gynecol. - 1995. – Vol. 86. – P. 653-654.
122. Appendicitis during Pregnancy: The Clinical Experience of a Secondary Hospital [Text] / S.J. Juang [et al.] // J. Korean. Soc. Coloproctol. – 2012. – Vol. 28 (3). – P. 152-159.
123. Athwal, R. Surgery for gallstone disease during pregnancy does not increase fetal or maternal mortality: a meta-analysis [Text] / R. Athwal, R.H. Bhogal, J. Hodson, S. Ramcharan // Hepatobiliary Surg Nutr. - 2016.- Vol. 5 (1). - P. 53-57.
124. Augustin, G. Non-obstetrical acute abdomen during pregnancy [Text] / G. Augustin, M. Majerovic //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2007. – Vol. 131. – P. 4–12.
125. Barbara, L. A ten year incidence of gallstone disease: the Sirmione study [Text] / L. Barbara, C. Sama, A.M. Morselli-Labate // J. Hepatol. - 1993. – Vol. 18. – P. 43–48.
126. Barnes, S. Appendectomy during early pregnancy: what is the preferred surgical approach [Text] / S. Barnes, T. Carver, J. Antevil // Am. Surg. - 2012. - Vol. 71 (10). - P. 809-812.
127. Barnes, S. Laparoscopic appendectomy after 30 week pregnancy: report of 2 cases and description of technique [Text] / S. Barnes, M.B. Shane // Am. Surg. - 2012. - Vol. 70 (8). - P. 733-736.

128. Bertleff, M. J. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open repair of the perforated peptic ulcer: the LAMA trial [Text] / M.J. Bertleff, J.A. Halm, W.A. Bemelman // *World J. Surg.* - 2009. – Vol. 33 (7). – P. 1368–1373.
129. Biccard, B. M. African Surgical Outcomes Study (ASOS) investigators. Perioperative patient outcomes in the African Surgical Outcomes Study: a 7-day prospective observational cohort study [Text] / B.M. Biccard // *Lancet*. – 2018. - Vol. 391 (10 130). - P. 1589–1598.
130. Borst, A. R. Acute appendicitis: pregnancy complicates this diagnosis [Text] / A.R. Borst // *JAAPA*. – 2007. – Vol. 20. – P. 36-38.
131. Bourque, M. R. Intussusception causing intestinal obstruction in pregnancy [Text] / M.R. Bourque, J.M. Gibbons // *Conn. Med.* – 1979. – Vol. 43. – P. 130-133.
132. Bouyou, J. Abdominal emergencies during pregnancy [Text] / J. Bouyou, S. Gaujoux, L. Marcellin // *J.Visc. Surg.* - 2015. - Vol. 152 (6 Suppl). – P. 105-115.
133. Burgers, J. Perforated Crohn's disease presenting during pregnancy [Text] / J. Burgers, O. Ruiz, J. Rivers // *BMJ Case Rep.* – 2015. - Oct. 8. doi: 10.1136/bcr2015-210109.
134. Cain, M. A. Gallstone and Severe Hypertriglyceride-Induced Pancreatitis in Pregnancy [Text] / M.A. Cain, J. Ellis, M.A. Vengrove // *Obstet. Gynecol. Surv.* - 2015. – Vol. 70 (9). – P. 577-583.
135. Cartwright, S. L. Diagnostic imaging of acute abdominal pain in adults [Text] / S.L. Cartwright M.P. Knudson // *Am. Fam. Physician.* - 2015. – Vol. 91. – P. 452-459.
136. Cartwright, S. L., Diagnostic imaging of acute abdominal pain in adults [Text] / S.L. Cartwright M.P. Knudson // *Am. Fam. Physician.* - 2015. – Vol. 91. – P. 452-459.
137. Caruso, C. Is laparoscopy safe and effective in nontraumatic acute abdomen? [Text] / C. Caruso, M. La Torre, B. Benini // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2013. – Vol. 21 (7). – P. 589-593.

138. Charlet, P. Acute pancreatitis and pregnancy: Cases study and literature review [Text] / P. Charlet, V. Lambert, G. Carles // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2015. – Vol. 44 (6). – P. 541-549.
139. Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment [Text] / O. De Bari [et al.] // *Ann. Hepatol.* - 2014. – Vol. 13 (6). – P. 728-745.
140. Clarke, T. Laparoscopic versus open appendectomy for the obese patient: a subset analysis from a prospective, randomized, double-blind study [Text] / T. Clarke, N. Katkhouda R. Mason // *Surg.Endosc.* - 2011.- Vol. 25 (4). - P. 1276-80.
141. Coccolini, F. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the “ignored iceberg” of medicine and surgery [Text] / F. Coccolini, L. Ansaloni, R. Manfredi // *World J. Emerg. Surg.* - 2013; 8: 6.
142. Conservative management of cholelithiasis and its complications in pregnancy is associated with recurrent symptoms and more emergency department visits [Text] / M.O. Othman [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* - 2012. – Vol. 76. – P. 564–569.
143. Curet M. J. Laparoscopy during pregnancy [Text] / M.J. Curet, D.J. Allen, R.K. Josloff // *Arch. Surg.* – 1996. - Vol. 131. – P. 546.
144. Date, R. S. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy [Text] / R.S. Date, M. Kaushal, A. Ramesh // *Am. J. Surg.* - 2008. – Vol. 196. – P. 599–608.
145. De Franca Neto, A.H. Acute appendicitis in pregnancy: literature review [Text] / A.H. De Franca Neto, M.M. do Amorim, B.M. Nóbrega // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2015. – Vol. 61 (2). – P. 170-177.
146. Di Ciaula, A. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease [Text] / A. Di Ciaula, D.Q.H. Wang, P. Portincasa // *Current opinion in gastroenterology.* – 2018. – Vol. 34, № 2. – P. 71-80.
147. Di Saverio, S. Emergency laparoscopy: a new emerging discipline for treating abdominal emergencies attempting to minimize costs and invasiveness and

- maximize outcomes and patients' comfort [Text] / S. Di Saverio // *J. Trauma Acute Care Surg.* - 2014. – Vol. 77. – P. 338-350.
148. Draçini, X. Cecal volvulus during pregnancy. Case report [Text] / X. Draçini, A. Dibra, E. Celiku // *G. Chir.* – 2012. – Vol. 33 (4). – P. 129-31.
149. Ducarme, G. Acute pancreatitis during pregnancy: a review [Text] / G. Ducarme F. Maire, P. Chatel // *J. Perinatol.* - 2014. – Vol. 34. – P. 87–94.
150. Duphar, R. Is there a benefit to delaying cholecystectomy for symptomatic gallbladder disease during pregnancy? [Text] / R. Duphar, G. MantiaSmaldone, G. Hamad // *Surg. Endosc.* - 2010. - Vol. 24. – P. 108–112.
151. Eller, A. Treatment of acute cholecystitis in a third-trimester pregnant women [Text] / A. Eller, S. Shim, L. Sigvardt // *Ugeskr. Laeger.* – 2016. - Vol. 178 (16). – e 12150954.
152. English, N. Acute fatty liver of pregnancy with hypoglycaemia, diabetes insipidus and pancreatitis, preceded by intrahepatic cholestasis of pregnancy [Text] / N. English, J. Rao // *BMJ Case Rep.* - 2015. doi: 10.1136 / bcr-2015-209649.
153. Evaluation of management and surgical outcomes in pregnancies complicated by acute cholecystitis [Text] / A. El-Messidi [et al.] // *Journal of perinatal medicine.* – 2018. – Vol. 46, № 9. – P. 998-1003.
154. Fonseca, A. L. The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected appendicitis in pregnancy: shortened length of stay without increase in hospital charges [Text] / A.L. Fonseca, K.M. Schuster, L.J. Kaplan // *JAMA Surg.* – 2014. – Vol. 149 (7). – P. 687-693.
155. Friedel, D. Gastrointestinal endoscopy in the pregnant woman [Text] / D. Friedel, S. Stavropoulos, S. Iqbal // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2014. – Vol. 6 (5). – P. 156-167.
156. Froehner, M. Validation of the Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality in Patients Undergoing Radical Cystectomy [Text] / M. Froehner // *Eur Urol Focus.* – 2019. - Vol. 5 (2). - P. 197–200.

157. Gainer, S. Acute pancreatitis with eclampsia-preeclampsia syndrome and poor maternal outcome: two case reports and review of literature [Text] / S.Gainer, P. Arora, S. Saha // *Obstet. Med.* - 2015. – Vol. 8 (3). – P. 146-148.
158. Gallstone and Severe Hypertriglyceride - Induced Pancreatitis in Pregnancy [Text] / M.A. Cain [et al.] // *Obstet. Gynecol. Surv.* - 2015. - Vol. 70 (9). - P. 577-583.
159. Gallstone disease during pregnancy at Landspítali University Hospital 1990-2010 [Text] / H.M. Kolbeinsson [et al.] // *Laeknabladid.* – 2016. – Vol. 102 (12). – P. 538-542.
160. Geng, Y. Severe acute pancreatitis during pregnancy: eleven years experience from a surgical intensive care unit [Text] / Y. Geng, W. Li, L. Sun // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – Vol. 56 (12). – P. 3672-3677.
161. Ghumman, E. Management of gallstones in pregnancy [Text] / E. Ghumman, M. Barry, P.A. Grace // *British Journal of Surgery.* –1997. – Vol. 84 (12). – P. 1646–1650.
162. Glasgow, R. E. Changing management of gallstone disease during pregnancy [Text] / R.E. Glasgow, B.C. Visser, H.W. Harris // *Surg. Endosc.* - 1998. – Vol. 12. – P. 241–246.
163. Goran, A. Acute abdomen during pregnancy [Text] / A. Goran // Springer international publishing Switzerland. - 2014. - P. 18-20.
164. Goto, S. Effectiveness of Plasma Exchange for Acute Pancreatitis Induced by Hypertriglyceridemia During Pregnancy [Text] / S. Goto, S. Ookawara, K. Tabei // *Ther. Apher. Dial.* - 2016. – Vol. 20 (1). – P. 98-99.
165. Hammad, I. A. The Acute Abdomen during Pregnancy [Text] / I.A. Hammad, H.T. Sharp // *Critical Care Obstetrics.* – 2018. – P. 429.
166. Hara, T. A Case of Idiopathic Acute Pancreatitis in the First Trimester of Pregnancy [Text] / T. Hara, H. Kanasaki, A. Oride // *Case Rep. Obstet. Gynecol.* - 2015; 2015:469527.

167. Harer, W. B. Volvulus complicating pregnancy and puerperium; report of three cases and review of literature [Text] / W.B. Harer // *Obstet. Gynecol.* – 1958. - Vol. 12 (4). – P. 399-406.
168. Hernandez, A. Acute pancreatitis and pregnancy: a 10 year single center experience [Text] / A. Hernandez, M.S. Petrov, D.C. Brooks // *J. Gastrointestinal Surg.* – 2007. – Vol. 11. – P. 1623-1627.
169. How time affects the risk of rupture in appendicitis [Text] / N.A. Bickell [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2006. – Vol. 202 (3) – P. 401-406.
170. Huang, C. Clinical features and treatment of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis during pregnancy: A retrospective study [Text] / C. Huang, J. Liu, Y. Lu // *J. Clin. Apher.* – 2016. – Vol. 31 (6). – P. 571-578.
171. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in pregnancy causing maternal death [Text] / H.R. Jeon [et al.] // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2016. – Vol. 59 (2). - P. 148-151.
172. Imaging of pregnant and lactating patients: part 2, evidence-based review and recommendations [Text] / P.I. Wang [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 2012. – Vol. 198 (4). – P. 785-792.
173. International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low middle- and high-income countries [Text] // *Br J Anaesth.* – 2016.- Vol. 117 (5). - P. 601–609.
174. Juglard, R. A. Bowel obstruction in pregnancy: value of Single Shot Fast Spin Echo MR sequence (SS-FSE) [Text] / R. A. Juglard, A. Rimbot, A. Marty // *J. Radiol.* – 2003. – Vol. 84. – P. 1986–1988.
175. Kahl, A. Prognostic Value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) on Short- and Long-Term Outcome in Patients with Advanced Primary Epithelial Ovarian Cancer [Text] / A. Kahl [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2017. - Vol. 24 (12). - P. 3692–3699.
176. Kalu, E. Gestational intestinal obstruction: a case report and review of literature [Text] / E. Kalu, E. Sherriff, M. Alsibai // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2006. – Vol. 274. – P. 60-62.

177. Kang, H. J. A case of intussusception managed conservatively in pregnancy [Text] / H.J. Kang, S.H. Kim, J.H. Ryu // *J. Womens Med.* – 2011. - Vol. 4. – P. 15–18.
178. Kim M. Risk Stratification for Major Postoperative Complications in Patients Undergoing Intra-abdominal General Surgery Using Latent Class Analysis [Text] / M. Kim, M. Wall, G. Li // *Anesth Analg.* – 2018.- Vol. 126(3). - P. 848–857.
179. Kolusari, A. Sigmoid volvulus in pregnancy and puerperium: a case series [Text] / A. Kolusari, M. Kurdoglu, E. Adali // *Cases J.* - 2009. – Vol. 17 (2). – P. 9275.
180. Laparoscopic single-stage treatment of choledocholithiasis. 10 year's experience [Text] / L.T. Chiappetta-Porras [et al.] // *Cirugia Espanola.* – 2007. – Vol. 82(4). - P. 231–234.
181. Laparoscopic surgery in pregnant patients with acute abdomen [Text] / P.C. Kocael [et al.] // *Ann Ital. Chir.* – 2015. – Vol. 86 (2). – P. 137-142.
182. Laparoscopic versus open cholecystectomy in pregnancy: a systematic review and meta-analysis [Text] / N. Sedaghat [et al.] // *Surgical endoscopy.* – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 673-679.
183. Laparoscopic versus open cholecystectomy in pregnancy: a systematic review and meta-analysis [Text] / N. Sedaghat [et al.] // *Surg. Endosc.* - 2016. – Vol. 20. – P. 49-53.
184. Laparoscopy safe and effective in nontraumatic acute abdomen? [Text] / C. Caruso [et al.] // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2011. –Vol. 21 (7). – P. 589-593.
185. Lazaro, E. J. Volvulus of the sigmoid colon complicating pregnancy [Text] / E.J. Lazaro, P.B. Das, P.V. Abraham // *Obstet. Gynecol.* – 1969. – Vol. 33 (4). – P. 553–557.
186. Lee, J. J. Efficacy and Safety of Pancreatobiliary Endoscopic Procedures during Pregnancy [Text] / J.J. Lee, S.K. Lee, S.H. Kim // *Gut Liver.* – 2015. – Vol. 9 (5). – P. 672-678.

187. Legro, R. S. First-trimester pancreatitis. Maternal and neonatal outcome [Text] / R.S. Legro, S.A. Laifer // *Journal of Reproductive Medicine*. – 1995. – Vol. 40 (10). – P. 689–695.
188. Li, H. P. Acute pancreatitis in pregnancy: a 6-year single center clinical experience [Text] / H.P. Li, Y. Huang, X. Chen // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2011. – Vol. 124 (17). – P. 2771-5.
189. Lim, H. K. Diagnosis of acute appendicitis in pregnant women: value of sonography [Text] / H.K. Lim, S.H. Bae, G.S. Seo // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1992. – Vol. 159 (3). – P. 539-542.
190. Lurie, S. Total and differential leukocyte counts percentiles in normal pregnancy [Text] / S. Lurie, E. Rahamim, I. Piper // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2008. – Vol. 136 (1). – P. 16-19.
191. Makino Y. The association between surgical complications and the POSSUM score in head and neck reconstruction: a retrospective single-center study [Text] / Y. Makino [et al.] // *Plast Surg Hand Surg*. – 2018.- Vol. 52(3).- P. 153–157.
192. Mali, P. Pancreatitis in pregnancy: etiology, diagnosis, treatment, and outcomes [Text] / P. Mali // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2016. – Vol. 15 (4). – P. 434-438.
193. Malik, O. S. The Use of Regional or Local Anesthesia for Carotid Endarterectomies May Reduce Blood Loss and Pulmonary Complications [Text] / O.S. Malik, E.Y. Brovman, R.D. Urman // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2019.- Vol. 33(4). – P. 935–942.
194. Management of hypertriglyceridaemia-induced acute pancreatitis in pregnancy [Text] / T. Amin [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2014. – Vol. 5. – P. 1-5.
195. Masago T. Estimation of mortality and morbidity risk of radical cystectomy using POSSUM and the Portsmouth predictor equation [Text] / T. Masago, S. Morizane, M. Honda // *Cent European J Urol.* – 2015. - Vol. 68(3). - P. 270–276.

196. Maternal and fetal outcomes of pancreatitis in pregnancy [Text] / F.M. Hacker [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213 (4). - P. 1-5.
197. Maternal postoperative complications after nonobstetric antenatal surgery [Text] / E.A. Erekson [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* - 2012. – Vol. 25. – P. 2639–2644.
198. Mazze, R. I. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases [Text] / R.I. Mazze, B. Kallen // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1989. – Vol. 161. - P. 1178–1185.
199. McGory, M. L. Negative appendectomy in pregnant women is associated with a substantial risk of fetal loss [Text] / M.L. Mc Gory, D.S. Zingmond, A. Tillou // *J. Am. Coll. Surg.* – 2007. – Vol. 124. – P. 534-540.
200. Melatonin mitigates disrupted circadian rhythms, lowers intraocular pressure, and improves retinal ganglion cells function in glaucoma [Text] / D. Gubin [et al.] // *J Pineal Res.* – 2021. – Vol. 70. - P. e12730.
201. Minkoff, H. Maternal mortality in America: Lessons from the developing world [Text] / H. Minkoff // *J. Am. Med. Womens Assoc.* - 2002. – Vol. 57. – P. 171–172.
202. Munnur, U. Critically ill obstetric patients in an American and an Indian public hospital: Comparison of case-mix, organ dysfunction, intensive care requirements, and outcomes [Text] / U. Munnur, D. Karnad, K.K. Guntupalli // *Intensive Care Med.* – 2005. – Vol. 31. – P. 1087–1094.
203. Mushtaque, M. Combined lower segment cesarean section and cholecystectomy in single sitting-our initial experience [Text] / M. Mushtaque, I.R. Guru, T.N. Malik // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* – 2012. – Vol. 13 (3). – P. 187-190.
204. Najih M. Acute intestinal obstruction in pregnancy - about five cases [Text] / M. Najih, M. Abdellaoui, M. Hafidi // *Pan. Afr. Med. J.* – 2012. – Vol. 11. – P. 40.
205. Nasioudis, D. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy: A systematic review of 590 patients [Text] / D. Nasioudis // *Int. J. Surg.* – 2016. – Vol. 27. – P. 165-175.

206. Nepogodiev, D. National Institute for Health Research Global Health Research Unit on Global Surgery. Global burden of postoperative death [Text] / D. Nepogodiev, J. Martin, B. Biccari // *Lancet*. – 2019.- Vol. 393.- P. 401.
207. Oelsner G. Pregnancy outcome after laparoscopy or laparotomy in pregnancy [Text] / G. Oelsner, D. Stockheim, D. Soriano // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* - 2003. – Vol. 10. - P. 200.
208. Panchal, S. Intensive care utilization during hospital admission for delivery [Text] / S. Panchal, A.M. Arria, A.P. Harris// *Anesthesiology*. – 2000. – Vol. 92. – P. 1537–1544.
209. Pancreatitis in Pregnancy [Text] / J.J. Eddy [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2008. – Vol. 112(5). – P. 1075-1081.
210. Paramanathan, A. Laparoscopic cholecystectomy in pregnancy: An Australian retrospective cohort study [Text] / A. Paramanathan, S. Walsh, J. Zhou // *Int. J. Surg.* – 2015. – Vol. 18. – P. 220-223.
211. Patriquin, H. B. Appendicitis in children and young adults: Doppler sonographic-pathologic correlation [Text] / H.B. Patriquin, J.M. Garcier, M. Lafortune // *AJR Am. J. Roentgenol.* - 1996. – Vol. 166 (3). – P. 629-633.
212. Perdue, P. W. Intestinal obstruction complicating pregnancy [Text] / P.W. Perdue, H.W. Johnson, P.W. Stafford // *Am. J. Surg.* – 1992. – Vol. 164. – P. 384388.
213. Petersen, B. T. Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis During Pregnancy: More Questions Than Answers From Administrative Databases [Text] / B.T. Petersen // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 14 (1). – P. 115-117.
214. Phelan, J. P. Amniotic fluid index measurements during pregnancy [Text] / J.P. Phelan, M.O. Ahm, C.V. Smith // *J. Reprod. Med.* - 1987. - Vol.32. - P. 627.
215. Pitchumoni, C. S. Acute pancreatitis in pregnancy [Text] / C.S. Pitchumoni, B. Yegneswaran // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15 (45). – P. 5641–5646.

216. Portincasa, P. Cholesterol gallstone disease [Text] / P. Portincasa, A. Moschetta, G. Palasciano // *The Lancet*. – 2006. – Vol. 368, №9531. – P. 230-239.
217. Pregnancy and ketoacidosis: Is pancreatitis a missing link? [Text] / Frise C.J. [et al.] // *Obstet. Med.* – 2016. – Vol. 9 (2). – P. 60-63.
218. Qihui, C. Clinical study on acute pancreatitis in pregnancy in 26 cases [Text] / C. Qihui, Z. Xiping, D. Xianfeng // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2012. – Vol. 18. – P. 271925.
219. Rauff, S. Intestinal obstruction in pregnancy: a case report [Text] / S. Rauff, S.K. Chang, E.K. Tan // *Case Rep. Obstet. Gynecol.* – 2013.- 2013:564838.
220. Redlich, A. Small bowel obstruction in pregnancy [Text] / A. Redlich, S. Rickes, S. Costa // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2007. – Vol. 275 (5). – P. 381-383.
221. Reedy, M. B. Laparoscopy during pregnancy: a study of five fetal outcome parameters with use of the Swedish Health Registry [Text] / M.B. Reedy, B. Kallen, T.J. Kuehl // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 177. – P. 673–679.
222. Reedy, M.B. Laparoscopy during pregnancy. A survey of laparoendoscopic surgeons [Text] / M.B. Reedy, H.L. Galan, W.E. Richards // *J. Reprod. Med.* - 1997. – Vol. 42. – P. 33.
223. Sachs, A. Risk Factors and Risk Stratification for Adverse Obstetrical Outcomes After Appendectomy or Cholecystectomy During Pregnancy [Electronic resource] / A. Sachs, J. Guglielminotti R. Miller // *JAMA Surg.* – 2017. - Jan 18. [Epub ahead of print].
224. Sasaki, K. Original single-incision laparoscopic cholecystectomy for acute inflammation of the gallbladder [Text] / K. Sasaki // *World J. Gastroenterol.* - 2012. – Vol. 18 (9). – P. 944–951.
225. Schulz, G. B. Surgical High-risk Patients with ASA \geq 3 Undergoing Radical Cystectomy: Morbidity, Mortality, and Predictors for Major Complications in a High-volume Tertiary Center [Text] / G.B. Schulz, T. Grimm, A. Buchner // *Clin Genitourin Cancer*. – 2018.- Vol. 16(6): e1141–e1149.

226. Segev, L. Acute Appendicitis During Pregnancy: Different from the Nonpregnant State? [Text] / L. Seveg, Y. Segev, S. Rayman // *World J. Surg.* – 2017. – Vol. 41 (1). – P. 75-81.
227. Shambe, I. H. Pregnancy outcome following non-obstetric abdominal surgery in Jos University Teaching Hospital: A 5-year retrospective study [Text] / I.H. Shambe // *Niger J. Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 19 (5). - P. 591-594.
228. Sigmoid volvulus in pregnancy: early diagnosis and intervention are important [Text] / Ahmad A.A. [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2014. – Vol. 32 (5). – P. 491.
229. Silvestri, M. T. Morbidity of appendectomy and cholecystectomy in pregnant and nonpregnant women [Text] / M.T. Silvestri, C.M. Pettker, E.C. Brousseau // *Obstet. Gynecol.* - 2011. - Vol. 118 (6) – P. 1261-1270.
230. Simeone, J.F. The sonographic diagnosis of acute gangrenous cholecystitis: importance of the Murphy sign [Text] / J.F. Simeone // *AJR Am J Roentgenol.* - 1989. – Vol. 152. – P. 289–290.
231. Small bowel obstruction in early pregnancy treated by jejunotomy and total parenteral nutrition [Text] / S. Watanabe [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 96. – P. 812-813.
232. Small bowel obstruction in pregnancy [Text] / S. Meyerson [et al.] // *Am. J.Gastroenterol.* – 1995. - Vol. 90. – P. 299–302.
233. Society of American Gastrointestinal Endoscopic S: Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy [Text] / J. Pearl [et al.] // *Surg. Endosc.* - 2011. – Vol. 25. – P. 3479–3492.
234. Soriano, D. Laparoscopy versus laparotomy in the management of adnexal masses during pregnancy [Text] / D. Soriano // *Fertil. Steril.* – 1999. – Vol. 71. – P. 955-957.
235. Soubra, S. H. Critical illness in pregnancy: An overview [Text] / S.H. Soubra, K.K. Guntupalli // *Critical Care Medicine.* – 2005. – Vol. 33 (10). – P. 248–255.

236. Stukan, M. obstruction during pregnancy [Text] / M.Stukan, J. Kruszewski, K. Wiesław // Ginekol. Pol. – 2013. – Vol. 84 (2). – P. 137-141.
237. Sun, L. Intra-abdominal pressure in third trimester pregnancy complicated by acute pancreatitis: an observational study [Text] / L. Sun, W. Li, F. Sun // BMC Pregnancy Childbirth. – 2015. - Sep 22; 15:223.
238. Sun, Y. Clinical analysis of 16 patients with acute pancreatitis in the third trimester of pregnancy [Text] / Y.Sun, C. Fan, S. Wang // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2013. – Vol. 6 (8). – P. 1696-1701.
239. Surgery for gallstone disease during pregnancy does not increase fetal or maternal mortality: a meta-analysis [Text] / Athwal R. [et al.] // Hepatobiliary surgery and nutrition. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 53.
240. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia [Text] / N.J. Evennett, M.S. Petrov, A. Mittal [et al.] // World J. Surg. - 2009. – Vol. 33. – P. 1374-1383.
241. Talebi-Bakhshayesh, M. Timing of cholecystectomy after acute severe pancreatitis in pregnancy [Text] / M. Talebi-Bakhshayesh // Malays J. Med. Sci. – 2015. - Vol. 22 (3). – P. 68-70.
242. Tang, S. J. Acute pancreatitis during pregnancy [Text] / S.J. Tang, E. Rodriguez-Frias, S. Singh // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – Vol. 8 (1). – P. 85–90.
243. The laparoscopic approach in abdominal emergencies: has the attitude changed? A single-center review of a 15-year experience [Text] / F. Agresta, G.Mazzarolo L. Ciardo [et.al.] // Surg.Endosc. - 2008. – Vol. 22. - P. 1255–1262.
244. The use of ERCP during pregnancy: is it safe and effective? [Text] / A. Akcakaya [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2014. – Vol. 61 (130). – P. 296-298.
245. Thompson, M. M. Appendicitis during pregnancy with a normal MRI [Text] / M.M. Thompson // West. J. Emerg. Med. – 2014. – Vol. 15 (6). – P. 652-654.
246. Thulasidass, K. Hypertriglyceridemic pancreatitis in pregnancy: case reports and review of the literature [Text] / K. Thulasidass // JRSM Short Reports. - 2013. – Vol. 4 (8). – P. 1–3.

247. Torre, M. Histologic study of peritoneal adhesions in children and in a rat model [Text] / M.Torre, A. Favre, P. Prato // *Pediatr. Sug. Int.* – 2002. – Vol. 18. – P. 673-676.
248. Treutner, K. H. Prevention of adhesions. Wish and reality [Text] / K.H. Treutner, V. Schumpelick // *Chirurg.* – 2000. – Vol. 7 (5). – P. 510-517.
249. Tseng, J. Y. Acute Cholecystitis During Pregnancy: What is the Best Approach? [Text] / J.Y.Tseng // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 48 (3). – P. 305-307.
250. Unal, A. Acute abdomen in pregnancy requiring surgical management: a 20-case series [Text] / A. Unal, S.E. Sayharman, L. Ozel // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Repord. Biol.* – 2011. – Vol. 159 (1). – P. 87-90
251. Van Thiel, D. H. Pregnancy-associated sex steroids and their effect on the liver [Text] / D.H. Van Thiel, J.S. Gavalier // *Semin. Liver Dis.* - 2012. – Vol. 7. – P. 1–7.
252. Veerappan, A. Delaying cholecystectomy for complicated gallstone disease in pregnancy is associated with recurrent postpartum symptoms [Text] / A. Veerappan // *Journal of Gastrointestinal Surgery.* - 2013. - Vol. 17, №11. - P. 1953-1959.
253. Vilallonga R. Acute pancreatitis during pregnancy, 7-year experience of a tertiary referral center [Text] / R. Vilallonga, A. Calero-Lillo, R. Charco // *Cir. Esp.* – 2014. – Vol. 92 (7). – P. 468-71.
254. Walker, H. G. Laparoscopic appendectomy in pregnancy: A systematic review of the published evidence [Text] / H.G. Walker, A. Al Samaraee, S.J. Mills // *Int. J. Surg.* – 2014. – Vol. 12 (11). – P. 1235-41.
255. Walsh, C. A. Laparoscopic versus open appendectomy in pregnancy: a systematic review [Text] / C.A. Walsh, T. Tang, S.R. Walsh // *Int. J. Surg.* - 2008. – Vol. 6. – P. 339–44.
256. Weber Sánchez, A. Case report. Post cesarean section laparoscopic cholecystectomy for hydrocholecystitis [Text] / A. Weber Sánchez // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2011. – Vol. 79 (4). – P. 230-234.

257. Wilasrusmee, C. Systematic review and meta-analysis of safety of laparoscopic versus open appendicectomy for suspected appendicitis in pregnancy [Text] / C. Wilasrusmee, B. Sukrat, M. McEvoy // *Br. J. Surg.* - 2012. – Vol. 99. – P. 1470–1478
258. Williams, R. Ultrasound scanning in the diagnosis of acute appendicitis in pregnancy [Text] / R. Williams, J. Shaw // *Emerg. Med. J.* - 2007. – Vol. 24 (5). – P. 359-360.
259. Xu, Q. A 23-year, single-center, retrospective analysis of 36 cases of acute pancreatitis in pregnancy [Text] / Q. Xu, S. Wang, Z. Zhang // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 130 (2). – P. 123-126.
260. Yilmaz, H. Acute appendicitis in pregnancy - risk factors associated with principal outcomes [Text] / H. Yilmaz, Y. Akgun, B. Bac // A case control study. *Int. J. Surg.* – 2007. – Vol. 5 (3) – P. 192–197.
261. Zachariach, S. K. Acute intestinal obstruction complicating pregnancy: diagnosis and surgical management [Text] / S.K. Zachariah, M.G. Fenn // *BMJ Case Rep.* – 2014. – Vol. 6. – P. 2032-35.
262. Zhang, D. L. Thirty-eight cases of acute pancreatitis in pregnancy: a 6year single center retrospective analysis [Text] / D.L. Zhang, Y. Huang, L. Yan // *Journal of Huazhong University of Science and Technology // Medical Sciences.* - 2013. – Vol. 33 (3). – P. 361–367.
263. Zingone, F. West Risk of Acute Appendicitis in and Around Pregnancy: A Population-Based Cohort Study From England [Text] / F. Zingone, P. Sultan, D. Humes // *Ann. Surg.* – 2015. – Vol. 261 (2). – P. 332-337.
264. Zuo T. Mitogen-Activated Protein Kinases Are Activated in Placental Injury in Rat Model of Acute Pancreatitis in Pregnancy [Text] / T. Zuo, J. Yu, W.X. Wang // *Pancreas.* – 2016. – Vol. 45 (6). – P. 850-857.