

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

*На правах рукописи*

**СУЛТОНОВ  
БАХТИБЕК ДЖОНИБЕКОВИЧ**

**ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
АНАЭРОБНОГО ХОЛЕЦИСТИТА**

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности

**14.01.17- хирургия**

Научный руководитель:

академик АМН РТ,

заслуженный деятель науки и техники,

д.м.н., профессор Курбонов К.М.

**Душанбе 2021**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Перечень сокращенных слов и условных обозначений.....</b>	<b>4</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. Современное состояние проблемы анаэробной инфекции в хирургии желчевыводящей системы (обзор литературы).....</b>	<b>9</b>
1.1. Теоретические и методические аспекты анаэробной инфекции.....	9
1.2. Особенности диагностики и лечения анаэробного холецистита.....	15
<b>ГЛАВА 2. Материал и методы.....</b>	<b>24</b>
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	24
2.2. Методы исследования.....	29
<b>ГЛАВА 3. Анализ результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований при анаэробном холецистите.....</b>	<b>32</b>
3.1. Анализ результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований при анаэробном холецистите.....	32
3.2. Анализ результатов рентгенологического и комплексного ультразвукового методов исследования при анаэробном холецистите....	36
3.3. Магнитно-резонансная томография и видеолапароскопия в диагностике анаэробного холецистита.....	48
<b>ГЛАВА 4. Микробиологическая и биохимическая характеристика желчи и экссудата брюшной полости при анаэробном холецистите</b>	<b>53</b>
<b>ГЛАВА 5. Хирургическое лечение анаэробного холецистита.....</b>	<b>60</b>
5.1. Предоперационная подготовка больных АХ.....	60
5.2. Хирургическое лечение анаэробного холецистита.....	61
5.3. Разработка комплексной антибактериальной терапии АХ и профилактики послеоперационной печеночной недостаточности.....	65
5.3.1. Разработка способа профилактики внутрибрюшных гнойников при анаэробном холецистите.....	68

5.3.2. Разработка способа профилактики нагноений лапаротомных ран...	70
5.4. Непосредственные результаты лечения больных с анаэробным холециститом.....	72
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>79</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>97</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>98</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>99</b>

### **Перечень сокращенных слов и условных обозначений**

**АХ** – анаэробный холецистит

**ГКБ СМП** – городская клиническая больница скорой медицинской помощи

**КТ** – компьютерная томография

**ЛИИ** – лейкоцитарный индекс интоксикации

**ЛХЭ** – лапароскопическая холецистэктомия

**МРТ** – магнитно-резонансная томография

**МСМ** – молекула средней массы

**ОХ** – острый холецистит

**СРБ** – С – реактивный белок

**ТГМУ** – Таджикский государственный медицинский университет

**УЗИ** – ультразвуковое исследование

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** В настоящее время среди острых неотложных хирургических заболеваний органов брюшной полости, острый холецистит является наиболее распространенной патологией [15,72]. Данные литературы последних лет подтверждают, что обращаемость пациентов острым холециститом (ОХ) за последние 10 лет увеличилось почти в 2 раза [10,78]. В определенной мере такое положение обусловлено улучшением качества диагностики ОХ с помощью современных высокотехнологических медицинских аппаратур [49,64,77]. Среди показаний к экстренным и срочным операциям, ОХ находится на втором месте, уступая лишь острому аппендициту. Следует отметить, что значительные трудности тактического и лечебного характера представляют пациенты с анаэробным холециститом (АХ), среди которых число больных старше 60 лет с сопутствующими заболеваниями составляют от 42,9 до 68% и как правило, сопровождаются большим числом послеоперационных гнойно-септических осложнений достигающее от 2 до 20% и при этом летальность достигает 60% [20,25,30].

Пусковым механизмом развития АХ, большинства авторов считают ишемию желчного пузыря обусловленное нарушением кровообращения в системе пузырной артерии и ее ветвей [40,68,73]. Ишемизированный желчный пузырь становится в последующем уязвимой для анаэробной микрофлоры определяющий в дальнейшем особенности клинического течения заболевания анаэробного поражения желчного пузыря.

Диагностика АХ представляет значительные трудности, что обусловлено сложностями обнаружения анаэробных микроорганизмов в биоматериалах. Неудовлетворительные результаты лечения больных с АХ во многом обусловлены тяжестью эндотоксемии, характером осложнений и развитию органной дисфункции. В этой связи разработка патогенетически обоснованных методов комплексного лечения АХ весьма актуальна.

Все изложенное подтверждают актуальность и необходимость углубленного изучения проблемы и усовершенствовании диагностики и лечения больных АХ.

**Цель исследования-** улучшение диагностики и комплексного лечения анаэробного холецистита.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности клинического проявления анаэробного холецистита и выявить факторы, способствующие его возникновению.
2. Изучить характер эндотоксемии, микробиологическую характеристику возбудителей анаэробной инфекции в желчи, биоптатах желчного пузыря, экссудате брюшной полости в зависимости от степени выраженности билиарной недостаточности.
3. Оценить роль современных методов лабораторной и инструментальной диагностики анаэробного холецистита.
4. Разработать и усовершенствовать новые способы хирургического и комплексного консервативного лечения анаэробного холецистита.

**Научная новизна.** Изучены особенности клинического проявления анаэробного холецистита. Доказано, что одним из факторов возникновения заболевания и биохимического состава желчи у больных с анаэробным холециститом является рефлюкс-энтерит. На основании современных микробиологических исследований дана характеристика анаэробной неклостридиальной инфекции у больных с острым холециститом. Изучены состояния показателей эндотоксемии.

Установлено, что при билиарной недостаточности II–III степени происходит выраженная транслокация анаэробной инфекции с развитием анаэробного холецистита. Доказана эффективность УЗИ и МРТ в диагностике анаэробного холецистита (патент РТ №102 от 17.12.2007). Разработана методика холецистэктомии из мини-доступа ([рац. удост. №](#)), доказана высокая эффективность внутрипортальной инфузии ремаксолола и антибиотиков в комплексном лечении анаэробного холецистита ([рац. удост. №3518-R672](#) от

**02.05.2016).** Разработаны способ профилактики внутрибрюшных гнойников при анаэробном холецистите (**рац.удост. №3517-R671 от 02.05.2016**) и способ профилактики нагноений лапаротомных ран (**рац.удост. №3519-R674 от 04.06.2016**).

**Практическая значимость.** Для клинической практики предложены общие закономерности клинических и лабораторных проявлений анаэробного холецистита. Предложенные методы внутривенной инфузии ремаксолола и антибиотиков в значительной степени снизило частоту послеоперационных осложнений. Установленные особенности чувствительности анаэробной инфекции желчного пузыря при анаэробном холецистите, позволили улучшить результаты антибактериальной терапии при анаэробном холецистите.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Выраженность клинического проявления заболевания, эндотоксемии у больных с анаэробным холециститом зависит от характера возбудителей (кlostридиальный, неklostридальный) и предрасполагающих факторов.
2. Одной из причин проксимальной транслокации анаэробов в желчевыводящей системы и развития анаэробного холецистита является билиарная недостаточность и рефлюкс-энтерит.
3. Этиологическими факторами развития анаэробного холецистита в - 10,5% является klostридальная инфекция и в - 89,5% неklostридальная и во всех случаях сопровождаются выраженной эндотоксемии.
4. Клинико-лабораторные и ультразвуковые методы являются скрининговым методом диагностики анаэробного холецистита.

**Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику хирургических отделений ГУ ГЦ СМП, ГКБ №5 имени академика К.Т. Таджиева г. Душанбе. Материалы работы используются в учебном процессе на кафедре хирургических болезней №1 ТГМУ имени Абуали ибни Сино.

**Апробация материалов диссертации.** Основные разделы диссертационной работы доложены и обсуждены на 64-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной государственной независимости Республики Таджикистан (Душанбе, 2016), научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан (Душанбе, 2016) на заседании межкафедральной комиссии похирургическим дисциплинам ТГМУ имени Абуалиибни Сино (Душанбе, 2015г.).

**Личный вклад диссертанта.** Автором проведен анализ литературных источников, ретро- и перспективный анализ лечения 82 больных с АХ. Собраны и проанализированы анализы результатов бактериологического исследования желчи, биоптатов желчного пузыря. Изучены особенности течения АХ в зависимости от характера возбудителя. Автор участвовал на операциях в качестве ассистента и провел самостоятельно лапароскопические операции. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов.

**Публикации.** По материалам исследования опубликовано 8–научных работ, в том числе 3 – в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Получены 3 - рационализаторские предложения.

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 116/8 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, 2/3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель, включает 178 источников, из которых 107 на русском и 71 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 37 рисунками.

## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ АНАЭРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ В ХИРУРГИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ (обзор литературы)**

На протяжении всей истории медицины проблема диагностики и лечения осложненных форм ОХ никогда не теряла своей актуальности [3,11,65,84,120,158]. При воспалительных заболеваниях желчного пузыря анаэробной инфекции принадлежит особое место. Необходимо отметить, что анализ литературных данных убедительно показывают недостаточную освещенность данной проблемы, что диктует необходимость изучения анаэробной инфекции в хирургии и в патологии желчевыводящей системы.

### **1.1. Теоретические и методические аспекты анаэробной инфекции**

Среди различных хирургических инфекций анаэробная инфекция является самым тяжелым и жизнеугрожающим. Термин «анаэробы» микробиологически оправдан и закладывает краеугольный камень в процесс этиологической диагностики. Значение общей и местной гипоксии с точки зрения развития инфекции доказано. Известны микроорганизмы, которые оказывают свое патогенетические действия, используя только анаэробный путь метаболизма [6,57,80,123]. Если это условие определяется организмом больного, то такие заболевания и надо относить, очевидно, в узком смысле к анаэробам.

Необходимо отметить, что действительно анаэробы составляют огромную часть представителей микромира, с которыми имеют дело многие специалисты, в том числе и хирурги и то, что большинства бактерий известные как анаэробы, в действительности являются факультативными анаэробами действительно получается, что термин анаэробная инфекция применим к заболеваниям, куда важно включить почти все хирургические инфекции [54,79,114,121,171].

Ещё в 1680 г Левенгук первым показал, что animalcules могут существовать без доступа воздуха [6]. Детальное описание процесса масляно-кислого брожения без доступа воздуха было сделано Пастером в 1861-1863 годы и с его именем обычно связывают обнаружение анаэробноза [7,32,116,165].

Пастер заметил, что масляная ферментация при отсутствии кислорода вызывается особым микроорганизмом, который он назвал *Vibrio butyricus*.

В 1989 г А. Veilon [41] сообщил о 17 случаях наблюдения анаэробов при аппендиците. Кроме того, автором проведены микробиологические исследования у 25 пациентов с гнойно-некротическим процессом, при котором были выявлены различные виды анаэробов.

Со времен Пастера все микроорганизмы по отношению к кислороду делятся на аэробы, факультативные анаэробы и анаэробы. В связи с большими различиями в степени чувствительности к молекулярному кислороду облигатных анаэробов подразделяют на аэротолерантных, умеренных, строгих и очень строгих (гибнущих на воздухе в течение нескольких минут). Современный этап в изучении инфекций характеризуется выделением из общей группы по их этиологическим и морфологическим признакам, самостоятельных нозологических форм. Соотношение количества аэробов и количества анаэробов на 1 мл слюны составляют  $10^2:10^9$  [8,14,36,144,163,177]. По мере продвижения к дистальным отделам пищеварительного тракта количественный и качественный состав анаэробов претерпевают значительные изменения.

Исследования микрофлоры тощей и подвздошной кишки у пациентов с желчнокаменной болезнью и у больных с кишечной непроходимостью проведенной Р. Sykesetal [14] показало, что у пациентов с желчнокаменной болезнью количество анаэробов тощей и подвздошной кишки составило  $3 \times 10^2$  и  $3 \times 10^4$  соответственно. Тогда, как у пациентов с острой тонкокишечной непроходимостью она составило  $10 \times 10^5$  и  $5 \times 10^7$ , а у больных с острой толстокишечной непроходимостью -  $8 \times 10^7$  и  $5 \times 10^9$  соответственно.

Содержимое кишечника на 20-40% состоит из микробных тел, до  $10^{11}$  в 1 гр (MooreW, 1977). Из них 97% - строгие анаэробы. Доля кишечной палочки составляет, вопреки общераспространенному мнению всего 0,1-0,4%. Причем факультативный анаэроб *E. Coli* выделяется в большом количестве, если это делают первично в анаэробных условиях.

Не так давно под термином «анаэробная инфекция» понимались лишь ее клостридалльные формы, при которых основное участие принимали *C. Perfringens*. Данный вид анаэробной инфекции сопровождается тяжёлым течением.

С разработкой и внедрением в последнее время новых сред, а также современных методов бактериологических исследований было установлено, что число анаэробных бактерий превышает число аэробов. Прежде всего это было обусловлено беспоровыми (неклостридалильными) анаэробными бактериями - грамотрицательными палочками и кокками. Указанные штаммы характеризуются некоторыми сходствами с клостридалильной формой инфекции. При этом необходимо выделять клостридии в отдельную группу, в которую входят наиболее тяжелые формы инфекции с большим риском для здоровья пациентов.

Клостридалильные формы инфекции подразделяются на 3 типа в зависимости от их патогенетических особенностей и тяжести течения:

1. *C. perfringens*, *C. septicum*, *C. odemantiens*, для которых характерным является наличие токсигенных и протолитических свойств, способствующих развитию довольно тяжелых видов инфекций;

2. *C. histolyticum*, *C. bifermentans*, *C. sporogenes*, *C. Follax*, токсигенные свойства которых выражены не так ярко, однако они также характеризуются своими протолитическими свойствами, способствующих развитию тяжелого процесса;

3. *C. tertium*, *C. butyricum*, *C. paraputrificum*, *C. sartogoforum*, *C. sardelli*, *C. Sanitovales*, представляют собой так называемые микробы-контаминаты. Их роль в развитии инфекционного процесса еще не до конца изучена.

Установлено, что клостридиальные бактерии располагаются в основном в кишечнике травоядных животных и людей. Инфекция чаще попадает в организм при занесении их спор в рану из почвы. Кроме того, инфицирование может происходить и эндогенным путём, при котором выделяют два варианта: первый путь - в результате нарушения целостности полых органов, инфекция попадает в окружающую ткань и свободные полости, т.е. происходит percontuitate, и второй путь - лимфогенный [5,39,52,112,137,166]. В развитии клостридиальной инфекции принимают участие некоторые факторы, способствующие уменьшению  $P_{aO_2}$  в тканях и, тем самым, снижению окислительно-восстановительного потенциала (ОВП) среды:

- дезорганизация кровообращения, как местного характера вследствие нарушений магистрального артериального кровообращения
- снижение иммунобиологической реактивности организма, вследствие алиментарного истощения, заболеваний (сахарный диабет, атеросклероз и тд.)

При уменьшении ОВП среды, что чаще всего наблюдается при состоянии тканевой ишемии, происходит активное размножение клостридиальных бактерий. Большинство клостридий выделяют  $\alpha$  - токсин, который оказывает влияние на проницаемость сосудистой стенки, повышая её, что в итоге может привести к быстрому (злокачественному) тканевому отёку [12,47,76,113,138,174].

Содержащаяся в токсинах фосфолипаза С вызывает реакцию слипания тромбоцитов, нейтрофилов, что ведёт к заметному замедлению тока крови в органах и системах.

Неклостридальные бактерии, также являются трудновыявляемые но весьма агрессивными бактериями. Как и для неклостридальных анаэробов в качестве главных условий для жизни необходимы отрицательный окислительно-восстановительный потенциал ( $E_4$ ) среды без кислородная атмосфера и наличие факторов роста [41,55,147,161,175]. Данные условия возникают как до попадания бактерий в ткани, так и в процессе самой инвазии.

К неспорообразующим анаэробам в настоящее время относят: а) грамотрицательные палочки (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*); б) грамположительная палочка (*Propionibacterium*) и грамположительные кокки (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*); в) грамотрицательные кокки (*Veillonella*) и грамвариабельные микроорганизмы (*Mobiluncus*). К бактериоидам относили семейство *Bacteroidaceae* и они были представлены следующими видами: *B. Fragilis*, *B. Vulgaris*, *B. Ureolyticus* и т.д. Кроме этого бактериоидам относят род *Prevotella* и следующие виды *P. Intermedia*, *P. Melaninogenica*, а также род *Porphyromonas* *P. Gingivalis*, *P. Endodontalis* *P. Asaccharolytica*.

Особое место в патогенезе инфекций, вызываемых анаэробами занимающее их симбиоз между собой или симбиоз анаэробов с аэробами. При этих симбиотических состояниях происходит: исчезновение свободного кислорода, поглощаемого аэробами и выделения аэробами фермента каталазы и супероксиддисмутазы оказывающее защитное влияние на аэробы [5,26,38,85,105,133]. Кроме этого установлено, что аэробы синтезируют вещества способствующие росту анаэробов.

Некlostрициальные анаэробы характеризуются наличием ряда патогенетических факторов: 1) специфические токсины; 2) химические элементы антигенов и клеточных стенок; 3) ферменты и продукты их деятельности; 4) неспецифические продукты распада бактерий и тканевых элементов [8,16,25,142,148].

D. Kasper [150] считает местную инвазивность результатом действия энзимов, а отдельные и общие проявления инфекции - последствием выделения токсинов. К энзимам относят супероксиддисмутаза, гиалуринидаза, гепариназа, глюкозидаза, гликозидаза.

Факторы инвазии – нейроминидаза, гиолуринидаза, протеаза (в том числе TgA-протеаза) липазы, нуклеазы, ферменты инактивирующие бактерицидные соединения кислорода- каталаза, супероксиддисмутаза; гепариназа-разрушает гепарин и способствует развитию тромбоза. Токсины

неклостридальных бактерий, в частности эндотоксин, отличающийся от липополисахаридов других граммбактерий и ее действие проявляется в общей интоксикации организма и биологическая ее активность ниже, чем липополисахаридов энтеробактерий.

S. Finegold [140] отмечает, что разностороннее действие токсинов анаэробов обусловленное, тем что они вызывают гидролиз веществ в мембран и других структур и вследствие этого повышают проницаемость капилляров и приводит к гемолизу.

Важным фактором патогенности анаэробов капсула, она не всегда имеется у бактерий, но быстро вырабатывается в ходе инфекции. Эта капсула «ограждает» мембранную клетку от антибиотиков, связывая их и затрудняя диффузию и контакт с клеткой. Приведенные данные достаточно, чтобы считать бес споровые анаэробы патогенными.

J. Bartlett [117] опубликовал подборку материалов, доказывающих патогенность *B. Fragilis*, *B. Melaninogenicus*, *Cl. Difficile* и воспроизводимость абсцессов инокуляцией бактериоидов.

Неклостридиальные бактерии являются этиологическими причинами многих неотложных хирургических заболеваний органов брюшной полости. Так, А.Г. Кригер [61] в своей докторской диссертации подробно освещает клинику и возможные методы диагностики анаэробного перитонита. Практически во всех случаях причиной анаэробного перитонита являлся острый аппендицит в 39 наблюдениях, перфорация тонкой и толстой кишки – у 11, острый холецистит у 4.

Waseh Set al. [178] изучили микробный пейзаж перитонита у экспериментальных животных после введения им в брюшную полость содержимого толстой кишки. В сформировавшихся гнойниках с постоянством доминировали лишь кишечная палочка, энтерококки, бактериоиды и фузобактерии.

Заслуживает внимания изучение микрофлоры брюшной полости у 512 больных DufourN. Et al, [134]. Материал брали в момент вскрытия брюшной

полости при хирургических инфекционных заболеваниях или травмах осложненных инфекций. При этом по данным авторов в подавляющем большинстве случаев высеивались аэробно-анаэробные ассоциации.

В последнее время появляются работы, говорящие о том, что острый холецистит - первично неинфекционное заболевание. Инфицирование пузырной желчи вторично и происходит на 3-10 сутки болезни. Slanesietal [172] обследовали пузырную желчь у 471 больного во время холецистэктомии, выполненной в первые 48 ч от начала холецистита. Анаэробы были высеяны в 12,6% случаев, кишечная палочка – в 36,1%, клебсиелла - в 18,9%, энтерококк - в 7,2%.

О.В. Мидленко [70] (2010) при исследовании 112 пациентов с острым холециститом в 62 случаях выявил наличие бактерий в пузырной и протоковой желчи.

Следует отметить, что холедохолитиаз предрасполагает к более интенсивной бактериобилии. У таких больных из желчи выделяется по 3-4 вида микробов, 80% составляют аэробы и 20% - анаэробы. Среди аэробов грамотрицательных бактерий в 2 раза больше, чем грамположительных. К числу первых чаще обнаруживали *E. Coli* и *Cl. Pneumonia*.

С внедрением анаэробных методик появляется все больше работ освещающих роль анаэробов при инфекциях желчевыводящих путей.

## **1.2. Особенности диагностики и лечения анаэробного холецистита**

АХ - является своеобразной формой деструктивного холецистита обусловленного микроциркуляторными нарушениями в стенке желчного пузыря с последующим присоединением газообразующей микробной флоры и вызванным его воспалением. В связи с этим заболевание называют, также острым газовым холециститом, гангренозным пневмохолециститом, анаэробной неклостридальной анаэробной гангреной желчного пузыря [58,95].

Первое сообщение об АХ принадлежит А. Stolz [6], который в 1901 г при аутопсии обнаружил газ в желчном пузыре у 3 больных. При этом он предположил, газ образовался после смерти. Однако уже в 1901 г Pende приведено по Трунину и соавт. [95], а в 1908г А. Lobinger [25] сообщил об АХ, обнаруженном во время операции.

В обоих наблюдениях желчный пузырь был гангренозно изменен и заполнен газом, при пальпации его стенки определялась характерная крепитация.

Следует отметить, что АХ относится к числу редких заболеваний, составляя 1% всех остальных форм острого холецистита [1,13,34,108,127,136]. По сводным данным R. Mentretetal [140] к началу 1973 г в мировой литературе описано 164 наблюдений АХ. К настоящему времени в доступной литературе О.П. Кутузовым и соавт. (2012) удалось собрать сведения ещё о 276 пациентов с этим заболеванием, таким образом, общее число представленных наблюдений составляет 440. Сколько ни будь значительного клинического материала в руках одних авторов нет. Большинства из них [41,47,100,168] располагают 1-2 наблюдениями за подобными больными. Лишь отдельные клиницисты сообщают о пациентах, количество которых измеряется двузначными цифрами. Так К. Konno et all представили информацию об 11, J. Hazezetal-18, Т. Carsia-Sonchoetall о 20 больных АХ встречается чаще чем у женщин. Болеют преимущественно лица в возрасте 50-70 лет. Как правило, заболевание не обходит стороной и старческий возраст. Кроме этого при АХ велика доля больных (38 или 55%) страдающих сахарным диабетом [48,103], значительное число больных отягощены серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями (гипертония, атеросклероз, ИБС и тд.), холелитиаз сопутствует 1/3 больных АХ.

Значительное число исследователей [23,35,86,94] полагают, что развитию анаэробного холецистита способствует расстройство кровообращения в бассейне а.cystica и ее ветвей, что приводит к ишемии стенки желчного пузыря. Это подтверждается большим числом встречаемости гангрены (75%) и

перфорации органа (20%) [18,37,91,96,139,163], которые наблюдаются раньше, чем при остальных формах ОХ. Абактериальный холецистит часто возникает при наличии локальных сосудистых нарушениях, причиной которых являются системные поражения. Известно, что при общем атеросклерозе происходит сужение, вплоть до полного закрытия просвета сосудов желчного пузыря, гипертрофия стенок артериол, дилатация венул [42,53]. Перечисленные особенности ведут к трофическим расстройствам в стенке желчного пузыря. Основным фактором в развитии заболевания являются нарушения кровообращения в а.сystica, которые могут иметь место у лиц старшей возрастной группы, у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом [50,69,131,146,154].

Ряд авторов [24,31,56,125,156,173] предполагают, что анаэробные микроорганизмы попадают в желчный пузырь двумя путями: через портальную систему в начале в печень, а затем током желчи желчные пути или лимфатическим путем из печени в желчный пузырь. При АХ с развитием пневмотоза желчного пузыря, вследствие растяжения газом происходит чаще при открытом пузырном протоке. Эта гипотеза подтверждается данными R.E. Vay, R. Strong [139], которые при гистологическом исследовании удаленных желчных пузырей обнаруживали, что сосуды их сужены или окклюзированы.

Ишемизированная стенка желчного пузыря становится уязвимой для газообразующих микроорганизмов определяющей особенностью клинического течения АХ [6,19,43,51,135,176]. Способностью к образованию газа обладают как представители клостридальной анаэробной флоры (*Cl. Perfringes*, *Cl. Welchii*, *Cl. Septique*, *Cl. Filiforme*), так и другие микроорганизмы (*E. Cjli*, *Clebsiellae*, *B. Fragilis*, *Streptococcusanoerobus*) в связи с ишемией при АХ не только частота гангрены и перфорации пузыря, но и осложнения наступают в более ранние сроки. Об этом же свидетельствует высокий процент (70 и более) больных с отсутствием конкрементов в желчном пузыре, что напоминает послеоперационный и посттравматический холецистит, а также перекрут желчного пузыря. В патогенезе которых доминирует сосудистый фактор.

АХ не имеет патогномичных клинических симптомов. Однако большинства авторов единодушны во мнении, что ему присуще более тяжелое клиническое течение, по сравнению с другими формами острого холецистита. Начало заболевания характеризуется внезапным появлением болей различной интенсивности, которые чаще локализуются в правом верхне-наружном квадранте живота, без предшествующих провоцирующих факторов. Недостающая интоксикация с местными симптомами острого холецистита, является следствием возникновения осложнения (перфорация, перитонит).

Диагностика АХ основывается на тщательной оценке жалоб больного, анамнез заболевания и данных физикального обследования, а также результатов лабораторных и специальных методов обследования

Для выявления этиологических видов анаэробов и выбора рационального антибактериального лечения АХ важное значение имеет ее ранняя диагностика. Среди различных методов диагностики анаэробной инфекции газовая хроматография безусловно является одним из методов выбора [28,29,33,45,110,119]. Наиболее распространено исследование газовой хроматографии для идентификации аэробных возбудителей на конечном этапе микробиологического анализа. Реже, употребляющемся и менее разработанным является газохроматографическое выявление анаэробов в клиническом материале с целью точного установления наличие или отсутствие анаэробных бактерий в исследуемых образцах.

Стремление устранить недостатки метода жидкостной экстракции и сделать анализ применим в клинических условиях привело к поиску новой хроматографической методики. Ею оказалась методика парофазного (head-space) анализа физико-химические и технические основы в области биологического применения [22,27,75,82,104,129]. Парофазная хроматография, отличается от анализа методом жидкостной экстракции тем, что в хроматограф вводится не экстракт из анализируемого объекта, и не сам объект, а находящаяся над ним и насыщенная летучими веществами паровая фаза. Проведение парофазного анализа значительно проще из-за отсутствия

необходимости в дериватизации и экстракции. Аэробные микроорганизмы, как правило, летучих жирных кислот не образуют. Следовательно, отсутствие этих веществ на хроматограмме тоже имеет диагностическое значение.

Последние годы для идентификации возбудителей и оценки их чувствительности, эффективно используются анаэрометры SANYOMCO 15-AC, баканализаторы VITEK 32. Одним из ведущих методов выявления анаэробов в биологических средах является бактериологический метод (культуральный) [8,71,88,145,169]. Бактериологический метод идентификации возбудителя анаэробной инфекции состоит из 3 этапов:

1- этап: посев клинического образца на селективную среду для строгих анаэробов инкубация в строгих анаэробных условиях (анаэробная камера, анаэробный бокс) на 3-5 дней (иногда даже на 1 неделю).

2-этап: изучение культивированных свойств колоний и последующая окраска по Грамму. Посев изолированных колоний на две чашки Петри с селективными средами (в одной инкубация при аэробных условиях незначительный рост) в другой – в анаэробных (наличие роста) инкубация на 48 часов.

3 - этап: идентификация биохимических свойств, определенных по дифференциально-диагностической системе API-20A: определение устойчивости к антибиотикам, инкубация на 48 часов.

Таким образом, бактериологический метод позволяет идентифицировать бактериоидные инфекции, но методика не позволяет в ранние сроки выявить анаэробные микроорганизмы.

Существенную роль в диагностике АХ принадлежит рентгенологическому исследованию - обзорной рентгенографии брюшной полости. У значительной части больных она позволяет выявить газ в проекции желчного пузыря [90,102]. В полости желчного пузыря скопление газа определяется в виде овального просветления с горизонтальным уровнем жидкости, в стенке его в виде узкой полоски просветления – газовым покрывалом [26,40,109,118,126,141]. В случае перфорации желчного пузыря

свободный газ определяется в брюшной полости, свидетельствуя о пневмоперитонеуме. По данным R. Singaletal [157] информативность традиционного рентгенологического исследования составляет 95%, поэтому его считают основным диагностическим методом. Так, по данным S.M. Grahmetal [143], лишь в одном из 8 наблюдений рентгенография была информативной. M. Mandrinun Consales et al. [6] вообще ни в одном из 8 наблюдений не обнаружили на рентгенограммах каких либо признаков АХ.

Ультразвуковой метод (УЗИ) на сегодняшний день является одним из информативных методов диагностики острого холецистита и его осложнений. R. Singal et al. [157] довольно высоко оценивают диагностические возможности УЗИ при АХ. Оно позволило авторам предположить данное заболевание 19 из 20 больных.

A. Nemceketal [122] описали один из сонографических симптомов АХ, заключающийся в появлении в просвете желчного пузыря пузырьков воздуха «поведение» которых напоминало таковое пузырьков в бокале шампанское. Подобную картину они охарактеризовали как «шипучий» -желчный пузырь. Позднее аналогичный симптом был описан С. Wu et al [153] которые также обратили внимание на наличие многочисленных перемещающихся гиперэхогенных пузырьков в просвете желчного пузыря. Этот феномен большинства авторов считают характерным ультразвуковым признаком АХ. По данным К. Konna et al. [167] ультразвуковая семиотика АХ во многом определяется объемом газа, находившимся в просвете желчного пузыря. При небольшом скоплении газа удастся визуализировать стенку пузыря в виде узкой эхогенной зоны с тонким кольцеобразным артефактом или с порошкообразной, похожий на снег тенью. При значительном скоплении газа в просвете желчного пузыря определяется широкая эхогенная зона со «снегоподобным» включениями, что затрудняет дифференцировку стенки пузыря.

При неоднозначном отношении к рентгенологическим и ультразвуковым методам исследования АХ диагностическая значимость компьютерной томографии (КТ) ни кем не оспаривается. Она позволяет с высокой

достоверностью определить наличие газа с горизонтальным уровнем жидкости в просвете желчного пузыря, его стенке, окружающих пузырь структурах, желчные протоки, выпота в брюшной полости, уточнить состояние забрюшинного пространства, локализацию и характерологические особенности формирующихся внутрибрюшных абсцессов и абсцессов других локализаций. Особенно велико значение КТ в диагностике перфорации желчного пузыря. Некоторые авторы [22,101,165] склонны считать, что изменения, обнаруживаемые у пациентов с АХ при УЗИ и КТ могут появиться раньше, чем классические рентгенологические проявления на обычных рентгенограммах брюшной полости. В тоже время КТ как диагностический метод требует значительных экономических затрат и поэтому должна использоваться по строгим показаниям, когда результаты рентгенологического и ультразвукового исследований малоинформативны, а также если возникает необходимость в получении дополнительной информации о степени распространения патологического процесса.

При АХ гангрене желчного пузыря встречается в 30 раз, перфорация в 5 раз чаще, чем у больных с другими формами острого холецистита. В связи с этим практически все авторы единодушны во мнении, что при АХ показано немедленное оперативное вмешательство сразу после установления диагноза. Патологический процесс при АХ не проявляет тенденции к обратному развитию, а движется в сторону нарастания и усугубления деструкции желчного пузыря, заканчиваясь перфорацией и развитием распространенного перитонита [21,44,67,74,89,106].

Операцией выбора в лечении АХ считается холецистэктомия. При этом большинство хирургов выполняют открытую холецистэктомию [4,59,116,126,130,149]. Однако некоторые из них отдают предпочтение лапароскопической холецистэктомии [9,17,46,62,128,152]. J. Nazey et al. [66,171] оперировали 15 из 18 больных с АХ с помощью лапароскопической технологии, 3 – из обычного лапаротомного доступа. При лапароскопическом вмешательстве переход на открытую потребовало в 2 наблюдениях.

Послеоперационные осложнения возникли у 2 (15,4%) из 13 больных, перенесших лапароскопические вмешательства, и у 3 из 5 пациентов после открытой холецистэктомии. Летальных исходов не было.

Тяжелые состояние больных порой делают невозможным радикальную операцию - холецистэктомию [97,132]. В подобной ситуации объем оперативного вмешательства ограничивают пункцией и дренированием полости желчного пузыря под контролем УЗИ или рентгенотелевидения, т.е. наложение чрезкожной холецистостомы. С ее помощью осуществляется декомпрессия и санация желчного пузыря [81,83,92,98,110]. После стихания острых воспалительных явлений, некоторые хирурги производят этим больным холецистэктомию [2,60,63,87,107,124]. К числу противопоказаний к холецистостомии относят гангрену и перфорацию желчного пузыря. Небольшое число авторов считают чрескожное чреспеченочное дренирование желчного пузыря методом выбора в лечении больных с АХ, указывая на необходимость выполнения холецистэктомии лишь в случае перфорации желчного пузыря [99,155,160]. В послеоперационном периоде до получения результатов посева желчи больным назначают большие дозы антибиотиков и химиопрепаратов, направленных на весь вероятный спектр анаэробных и аэробных микроорганизмов. В решении эмпирической терапии используют пенициллины, гентамицин, клиндамицин, ванкомицин, тобромицин, цефтриаксон, метронидазол и другие антибиотики, которые нередко назначают в виде комбинации [93,151]. Применяют препараты выключающие и комбинации антибиотиков и  $\beta$ -лактазы, которые нарушают биосинтез мукопептидов клеточной стенки бактерий. Проводят корригирующую медикаментозную и детоксикационную терапию, гипербарическую оксигенацию, коррекцию уровня глюкозы крови при сахарном диабете, стимуляцию желудочно-кишечного тракта. В работах последних трех десятилетий, посвященных анализу наблюдений за больными АХ, периодически сообщается, о том что летальность при данном заболевании составляет 15-20%. Основанием для подобного утверждения служат данные

опубликованные Mentreaetal [159] в 70-годах прошлого столетия. На данный момент судить об истинной частоте летальных исходов при АХ не представляет возможным, т.к. в литературе публикуются в основном сообщения, в которых акцентируются внимание преимущественно на выздоровевших пациентов.

Таким образом, приведенные в обзоре литературы данные свидетельствуют о полярности взглядов в патогенезе АХ и методов комплексного лечения эндотоксикоза. Нерешенным на сегодняшний день остаются вопросы ранней диагностики и выявления этиологических форм и их чувствительность к антибактериальным препаратам.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### 2.1. Общая характеристика клинического материала

Настоящая работа основана на комплексной диагностики и хирургического лечения 57 пациентов с АХ находившихся в хирургических отделениях ГКБ СМП (главный врач – к.м.н. Абдурахимзода Б.И.) с 2005 по 2015г., являющейся клинической базой кафедры хирургических болезней №1 ТГМУ имени Абуали ибни Сино.

Распределение больных с АХ показало, что наиболее часто заболевают пациенты старше 40 лет и преимущественно мужского пола (таблица 1).

**Таблица 1. - Распределение больных с АХ по полу и возрасту**

Возраст больных	Количество больных		Всего	
	Мужчин	Женщин	Абс.	%
Молодой (до 40 лет)	2	3	5	8,8
Зрелый (41-60 лет)	8	6	14	24,6
Пожилой (61-75 лет)	12	5	17	29,8
Старческий (76-90лет)	14	7	21	36,8
Итого	36	21	57	100

Так, пациентов старше 41 года составило 52 (71,9%) больных, от 41 до 60 лет 14 (24,6%) и лишь 5 пациентов (8,8%) с АХ были в возрасте до 40 лет. Количество мужчин с АХ составило 36 (63,2%), женщин- 21(36,8%). В отличие от других видов острого холецистита АХ чаще страдают мужчины.

Сроки госпитализации больных с АХ имеет существенное значение т.к. у этого контингента больных деструктивные процессы в желчном пузыре происходят значительно быстрее, что обусловлено нарушением кровообращения по пузырной артерии и её ветвей (таблица 2).

В сроки от 24 до 48 часов поступили 18 (31,6%) больных, а свыше 48 ч. - 16(28,1%) пациентов, при этом 25 пациентов из этих групп были пожилого и старческого возраста и лишь 9(15,8%) пациентов молодого (n=2) и зрелого

(n=7) возраста. В сроки от 6 до 24 часов в клинику поступили 23 (36,8%) пациентов и в 2 наблюдениях больные поступали в сроки до 6 часов.

**Таблица 2. - Сроки госпитализации больных с АХ (n=57)**

Возраст больных	Сроки госпитализации больных									
	До 6 ч		6 – 12 ч		12 – 24 ч		24 – 48ч		Свыше 48ч	
	м	Ж	М	ж	м	ж	м	ж	м	ж
До 40 лет	-	-	-	-	1	2	1	1	-	-
41 – 60 лет	1	1	-	1	2	2	3	-	2	2
61 – 75 лет	-	-	2	2	2	1	4	1	4	1
76 – 90 лет	-	-	1	1	2	2	6	2	5	2
Всего	1	1	3	4	7	7	14	4	11	5

Интерпретация полученных данных показало, что запоздалая госпитализация больных связан как с поздней обращаемостью больных, так и с длительным наблюдением этих больных участковыми врачами, а также с ошибками врачей поликлиники при стертой, или атипичной картине заболевания.

Анализ клинического материала показал, что из 57 пациентов лишь у 21(36,8%) имело место наличие конкрементов в желчном пузыре и во внепеченочных желчных протоках (n=8).

Кроме этого необходимо отметить, что кластридальная форма АХ наблюдали у 6 (10,5%) пациентов ) из 57 и у 51 (89,5%) некластридальный анаэробный холецистит. Клиническое проявление кластридального и некластридального АХ, практически не отмечались друг от друга, лишь с той разницей, что при кластридальном АХ проявления эндотоксемии были значительно выражены.

В клиническом проявлении заболевания присуще более тяжелое клиническое проявление. Начало заболевания в 87% наблюдений характеризовалась внезапным появлением болей различной интенсивности , которые чаще локализуются в правом подреберье. Их появление, как правило, не связано с такими провоцирующими факторами как прием пищи или физическая нагрузка. Клиническое течение заболевания во многом зависит от

выраженности воспаления стенок желчного пузыря, этиологических факторов (кlostриdальная или неklostриdальная) длительности заболевания, сопутствующих заболеваний и общего состояния больных. В комплексе жалоб наряду с болевым синдромом ведущее место занимает диспепсические расстройства. Главным из них следует считать тошноту и рвоту не приносящее облегчение и встречающейся у 54 (94,7%) больных. Нарастающая интоксикация вследствие гангрены желчного пузыря, которое у значительного числа больных осложняется перфорацией и развитием перитонита, являются причиной напряжения мышц передней брюшной стенки и пареза тонкой кишки (табл. 3).

**Таблица 3. - Клинические проявления АХ**

<b>Основные симптомы</b>	<b>Количество</b>	<b>%</b>
Выраженный болевой синдром	54	94,7
Наличие увеличенного напряженного желчного пузыря	47	82,5
Напряжение мышц передней брюшной стенки	54	94,7
Напряжение передней брюшной стенки	42	73,7
Симптом Ортнера и Мерфи	43	75,4
Симптом Щеткина - Блюмберга	47	82,5
Синдром интоксикации:	53	92,9
тахикардия	42	73,7
повышение температуры	37	64,9
сухой обложенный язык	41	71,9
парез кишечника	34	59,6

Температурная реакция у 37 (64,9%) больных с АХ отражало истинное состояние пациентов. У 42 (73,7%) пациентов наблюдали тахикардию превышающее 100 уд в 1 мин. При, этом чем выраженное тахикардия, тем значительными оказались морфологические изменения в стенки желчного пузыря.

Клинические проявления АХ во многом зависят от морфологических изменений в желчном пузыре и характера осложнений (табл. 4).

**Таблица 4. - Характер морфологических изменений и осложнений анаэробного холецистита**

<b>Морфологические формы желчного пузыря</b>	<b>Количество</b>	<b>%</b>
Гангренозный холецистит	24	42,1
Гангренозный холецистит. Местный перитонит	8	14,0
Перфорация желчного пузыря с распространенным перитонитом	18	31,6
Гангренозно-перфоративный холецистит. Множественные под- и надпеченочные абсцессы	7	12,3
<b>Всего</b>	<b>57</b>	<b>100,0</b>

Как видно в 24 (42,1%) наблюдениях имело место гангренозный холецистит, в 8 (14,0%) гангренозный холецистит с местным перитонитом. Перфорация желчного пузыря имело место у 25 (43,9%) пациентов осложненное перитонитом (n=18) и внутрибрюшными гнойниками (n=7).

Следует отметить, что для активной жизнедеятельности анаэробных микроорганизмов необходимы биологические среды, где наблюдаются выраженное нарушение кровообращения и ишемии. При этом, возраст пациентов и имеющейся сопутствующие заболевания у этого контингента больных в значительной степени благопрепятствуют для жизнедеятельности анаэробных микроорганизмов (табл. 5).

**Таблица 5. - Характер сопутствующих заболеваний у больных с АХ (n=65)**

<b>Сопутствующие заболевания</b>	<b>Количество</b>	<b>%</b>
Сахарный диабет	21	32,3
Гипертоническая болезнь и атеросклероз сосудов	17	26,2
ИБС, стенокардия покоя и напряжения	15	23,1
Хроническая пневмония	12	18,4
<b>Всего</b>	<b>65</b>	<b>100,0</b>

Примечание: количество сопутствующих заболеваний больше больных АХ, обусловлено тем, что у одного больного имелось 2 и более сопутствующих заболеваний

Известно, что главным механизмом в развитии АХ является ишемия стенки желчного пузыря, обусловленная нарушением кровообращения. При сахарном диабете (n=21), общем атеросклерозе и гипертонической болезни (n=17) происходит сужение, а иногда полная облитерация сосудов желчного пузыря, что создают благоприятные условия для развития анаэробной инфекции.

Больные с АХ относят к самым тяжелым, что обусловлено выраженной эндотоксемией, возрастом больных и сопутствующими заболеваниями, требующих специального комплексного подхода. По степени операционно-анестезиологического риска в соответствии с дополненной классификацией Американской ассоциации анестезиологов (ASA), больные с АХ распределены следующим образом (табл. 6).

**Таблица 6. - Распределение больных по тяжести операционно-анестезиологического риска**

Степень риска	Тяжесть состояния	Количество больных	
		Абс.	%
I	- больные без нарушения жизненных функций	4	7,0
II	- умеренно выраженная патология	8	14,0
III	- значительная патология	31	54,4
IV	- декомпенсация функции жизненно важных органов	12	21,1
V	- умирающей больной. Ожидаемая смерть в течение 24 часов после операции и без нее	2	3,5
<b>Всего</b>		<b>57</b>	<b>100</b>

Наибольшее количество больных - 43 (75,4%) составили лица с III-IV степенью риска, крайне высокой риском наблюдался у 2 (3,5%) больных.

Таким образом, больные с АХ являются отягощенными и тяжелыми, что требует всестороннего комплексного обследования.

## 2.2. Методы исследования

Комплексные клинико-лабораторные исследования проводили в лаборатории ГКБ СМП (зав. лабораторией Кувватова Л.). Содержание билирубина в сыворотке крови определяли колориметрическим методом по Иендерашеку и нормальные показатели которой составляют от 8,5 до 20,5 мкмоль/л. Общий белок сыворотки крови определяли по биуретовой реакции и нормальные показатели составили 65-85 г/л. Активность аминотрансферазы определяли методом Ройтмана, нормальные показатели АсАт-0,1-0,45 ммоль/гл; АлАт -0,1-0,68 ммоль/гл. Определение уровня молекул средних масс (МСМ) осуществляли по методике Н.А. Габриэляна и соавт. (1986). При обследовании 10 практически здоровых лиц уровень МСМ составил  $0,243 \pm 0,016$  ед., что соответствует данным литературы. Оценку степени эндотоксемии осуществляли по ЛИИ (по методике Я.Я. Кальф-Калифу) и по уровню С-реактивного белка (СРБ). Определение СРБ осуществлялось турбодиметрическим методом (диагностический набор «ORIONDIAGNOSTICA» Финляндия). Микробиологическое исследование желчи и экссудатов брюшной полости проводили на кафедре микробиологии ТГМУ (зав. каф-проф. Сатторов С.С.). Желчь брали из желчного пузыря во время операции, либо через дренажи из холедоха в стерильных условиях. В лаборатории материал микроскопировали по Грамму и высевали на соответствующие питательные среды. Для ускоренного обнаружения строгих анаэробов при первичном посеве материала применяли метод индикации строгих анаэробов в микробных ассоциациях. Культивирование анаэробов на плотных средах производили на микроанаэротатах при 37°C в атмосфере природного магистрального газа. Анаэробные микроорганизмы идентифицировали по культуральным, морфологическим и некоторым другим свойствам. Чувствительность анаэробов к антибактериальным препаратам определяли методом диффузии в агаре.

Для изучения степени выраженности билиарной недостаточности изучали количество выделения желчи в течении суток, а также определяли содержание желчных кислот (холевой кислоты) в пузырной и печеночной желчи.

Стандартные УЗИ, УЗИ с цветным дуплексным картированием (ЦДК) и комплексное рентгенологическое исследование проводились в КДО ГКБ СМП (зав. отд. к.м.н. Улаев Н.). Ультразвуковое исследование выполняли аппаратами “Toshiba” (Япония) и “Siemens” (Германия) работающее в реальном масштабе времени, снабженные смотровыми датчиками 3,5-5 Мгц приставками для интраоперационного исследования и выполнения различных манипуляций.

Рентгенологическое исследование осуществляли на аппарате “Stephani” (Франция) совместно с рентгенологом Жабиновым Ф. и мобильным рентгеновским аппаратом SIREMOBILCOMPACTL-фирмы “Siemens” (Германия) снабженные приставками для постоянного наблюдения.

Эндоскопические исследования проведено с помощью фиброгастродуоденоскопа фирмы “Olympus” (Япония) и видеогастродуоденоскопа фирмы “Pentax” с цветным изображением в режиме реального времени на эндомониторе в отделении эндоскопии (зав.- Мудинов С.).

С целью диагностики АХ успешно применяли магнитно-резонансную томографию на аппарате фирмы “Siemens” (Германия) совместно с к.м.н. Улаевым Н.АК.. Диагностическая лапароскопия по общепринятой методике выполнена с целью визуальной оценки состояния желчного пузыря (размер, форма, характер, воспаления), выявление признаков перитонита. Исследование проводилось лапароскопом фирмы “Karl-Storrs” и “Lanton” (Германия) снабжение приставками, для постоянного наблюдения.

Эндоскопические исследования проведены с помощью фиброгастродуоденоскопа фирмы “Olympus” (Япония). И видеогастродуоденоскопа фирмы “Pentax” с цветным изображением в режиме

реального времени на эндомониторе в отделении эндоскопии (зав.- Мудинов С.).

С целью диагностики АХ успешно применяли магнитно-резонансную томографию на аппарате фирмы “Siemens” (Германия) совместно с к.м.н. Улаевым Н.А. Диагностическая лапароскопия по общепринятой методике выполнена с целью визуальной оценки состояния желчного пузыря (размер, форма, характер, воспаления). Выявление признаков перитонита. Исследование проводилось лапароскопом фирмы “Karl-Storrs” и “Lanton”(Германия) совместно с к.м.н. Холова К. Изучение морфологических изменений удаленных желчных пузырей проводили на кафедре патологической анатомии (зав.- д.м.н. Хушкадамов З.К.) ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «Statistica 6.0» for Windows (StatSoft® Inc , США, 2001). Количественные величины описывались в виде среднего значения (M) и его стандартной ошибки (m), для относительных величин вычислялись доли (%). Парные сравнения независимых количественных величин выполнялись по U-критерию Манна-Уитни, относительных величин - по критерию  $\chi^2$  и точному критерию Фишера. Множественные количественные сравнения независимых величин проводились с помощью ANOVA Краскела-Уоллиса. Уровень значимости принимался при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ АНАЭРОБНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

Диагностика АХ несмотря на характерные клинические проявления в ряде случаев представляет значительные трудности. В этой связи для ранней диагностики и своевременного хирургического лечения весьма важным является проведение дополнительных методов исследований

#### 3.1. Результаты клинико-лабораторных исследований и показателей уровня эндотоксемии у больных анаэробным холециститом

Анализ результатов клинико-лабораторных исследований крови показало, что у больных с АХ наблюдаются изменения характерные для интоксикационного синдрома (табл. 7).

**Таблица 7. - Показатели красной крови у больных с АХ (n=57)**

Показатель	Больные с АХ		p
	Клостридальный АХ(n=6)	Неклостридальный АХ (n=51)	
Эритроциты	3,0±0,6	3,1±0,3	>0,05
Гемоглобин г/мл	10,4±1,2	11,9±1,4	>0,05
Общий белок г/л	53,4±4,5	57,1±4,3	>0,05
Альбумин %	43,4±3,1	48,7±3,4	>0,05
α <sub>1</sub> - глобулин %	4,6±0,5	5,3±0,3	>0,05
α <sub>2</sub> - глобулин %	10,2±1,3	10,5±1,1	>0,05
β- глобулин %	11,3±1,7	11,1±1,5	>0,05
γ -глобулин %	30,5±2,5	24,3±2,2	>0,05

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

Значительные нарушения в показателях красной крови были обнаружены у больных с клостридальным АХ (n=6). Снижение показателей

общего белка ( $53,4 \pm 1,5$  г/л) и альбуминов ( $43,4 \pm 1,1\%$ ) было обусловлено выраженной эндотоксемией и понижением процессов биосинтеза белка.

Значительные изменения наблюдали в показателях эндогенной интоксикации у обеих групп больных (табл. 8).

**Таблица 8. - Показатели эндотоксемии у больных с анаэробным холециститом (n=45)**

Показатели	Некlostридальный АХ (n=40)	Кlostридальный АХ (n=5)	p
Длительность заболевания	$13,7 \pm 2,1$	$12,6 \pm 2,4$	$>0,05$
Тахикардия	$104,7 \pm 7,3$	$119,6 \pm 8,2$	$>0,05$
Температура тела	$37,4 \pm 2,4$	$38,6 \pm 2,7$	$>0,05$
Парез кишечника	Есть	Есть	
ЛИИ (n=1,9) ед	$3,9 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,6$	$<0,01$
Протромбиновый индекс г/л	$87,6 \pm 6,1$	$82,3 \pm 6,5$	$>0,05$
Фибриноген г/л	$2,5 \pm 0,03$	$3,3 \pm 0,07$	$<0,001$
АлАт ммоль/л	$0,88 \pm 0,02$	$0,83 \pm 0,01$	$>0,05$
АсАт ммоль/л	$0,55 \pm 0,012$	$0,72 \pm 0,014$	$<0,001$
МСМ усл.ед	$0,425 \pm 0,016$	$0,610 \pm 0,018$	$<0,001$
СРБ мг/л	$174,2 \pm 10,2$	$210,3 \pm 8,2$	$<0,05$

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

Исследование показателей маркеров эндотоксемии МСМ, СРБ и ЛИИ указывали на наличие выраженной эндотоксемии. Так, при некlostридальной и кlostридальной АХ показатели МСМ составило  $0,425 \pm 0,016$  усл.ед и  $0,610 \pm 0,018$  усл.ед, СРБ -  $174,2 \pm 10,2$  мг/л и  $210,3 \pm 8,2$  мг/л, а ЛИИ -  $3,9 \pm 1,1$  ед и  $5,0 \pm 0,6$  ед соответственно.

Следует отметить, что чем выражены деструктивные процессы в стенке желчного пузыря и характер осложнений, тем выше содержание уровня СРБ. Так, при гангренозном холецистите уровень СРБ достигало  $385,8 \pm 10,4$  м/г, МСМ-  $0,874 \pm 0,014$  усл.ед, а при перфорации желчного пузыря и развития перитонита СРБ-  $437,2 \pm 12,1$  мг/л, МСМ -  $0,921 \pm 0,017$  усл.ед.

Такие высокие показатели эндотоксемии у больных с АХ были обусловлены анаэробной интоксикацией, выделением токсинов, которые вызывают токсическое повреждение печени. Подтверждением сказанного является повышение уровня АЛат- $0,83\pm 0,011$  ммоль/л и АсАт- $0,72\pm 0,014$  ммоль/гл.

Следует отметить, что морфологические изменения в желчном пузыре и развитие осложнений в значительной степени негативно влияли на функциональное состояние печени у больных с АХ (табл. 9).

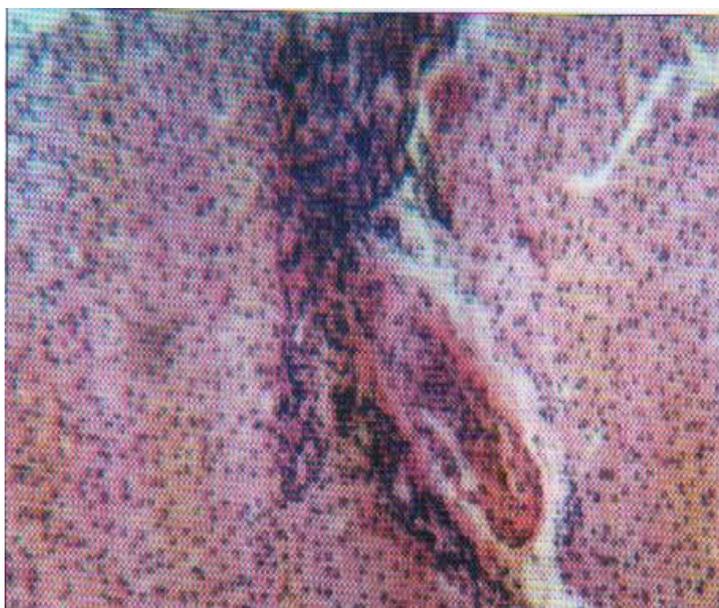
**Таблица 9. - Показатели функционального состояния печени у больных с анаэробным холециститом (n=36)**

Морфологические формы АХ	Билирубин крови мколь/л	АЛат ммоль/л	АсАт ммоль/л	Щелочная фосфатаза ед мкг/л
Гангренозный холецистит (n=16)	$21,2\pm 1,1$	$0,84\pm 0,15$	$0,73\pm 0,12$	$79,2\pm 6,2$
Гангренозно-перфоративный холецистит. Местный перитонит (n=6)	$26,3\pm 1,3$ $p_1 < 0,05$	$0,89\pm 0,22$	$0,86\pm 0,21$	$96,5\pm 8,1$ $p_1 > 0,05$
Перфоративный холецистит с распространенным перитонитом (n=14)	$27,1\pm 1,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$0,94\pm 0,10$	$0,91\pm 0,14$	$115,4\pm 13,2$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
ANOVA Краскела-Уоллиса	$< 0,01$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$

Примечание:  $p_1$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при гангренозном холецистите;  $p_2$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при гангренозно-перфоративном холецистите с местным перитонитом (по U-критерию Манна-Уитни)

Представленные в таблице 9 данные достоверно соответствуют выраженность и тяжесть нарушения и имеющихся компенсаторных возможностей печени, которые ухудшаются параллельно нарастанию тяжести морфологических изменений в желчном пузыре и развившемся осложнениям. Так, при гангренозном холецистите уровень билирубина ( $21,2\pm 1,1$  мколь/л) значительно ниже, чем при перфоративном ( $26,3\pm 1,3$  мколь/л) холецистите с явлением местного перитонита и больных перфоративным холециститом с

распространенном перитонитом ( $27,1 \pm 1,1$  мкмоль/л). Из печеночных проб достоверных различий есть только по показателям АсАт ( $0,73 \pm 0,12$  ммоль/гл) при гангренозном холецистите значительно ниже при осложненных перфоративных холециститах с явлениями перитонита. Уровень АсАт при гангренозном холецистите с перфорацией занимал промежуточное место, но при этом достоверно отличаются от других форм. Поражение печени при морфологическом исследовании биоптатов печени у этого контингента больных были выявлены различной степени выраженности токсического гепатита (рис 1).



**Рисунок 1. - Токсический гепатит (трактовка и увеличение)**

Токсическое поражение печени при АХ зависит от тяжести деструктивных изменений в желчном пузыре, характера анаэробной микрофлоры, а также внепузырных осложнений, которые в целом могут стать причиной печеночной недостаточности.

Как уже неоднократно отметили анаэробные микроорганизмы активно развиваются в органах и тканях, где имеется гипоксия и нарушение микроциркуляции. Для прогрессирования нарушения микроциркуляции важное значение имеет заболевания способствующие нарушению кровообращения, а также пожилой и старческий возраст (таблица 10).

**Таблица 10. - Показатели микроциркуляции и реологии крови у больных с АХ (n=42)**

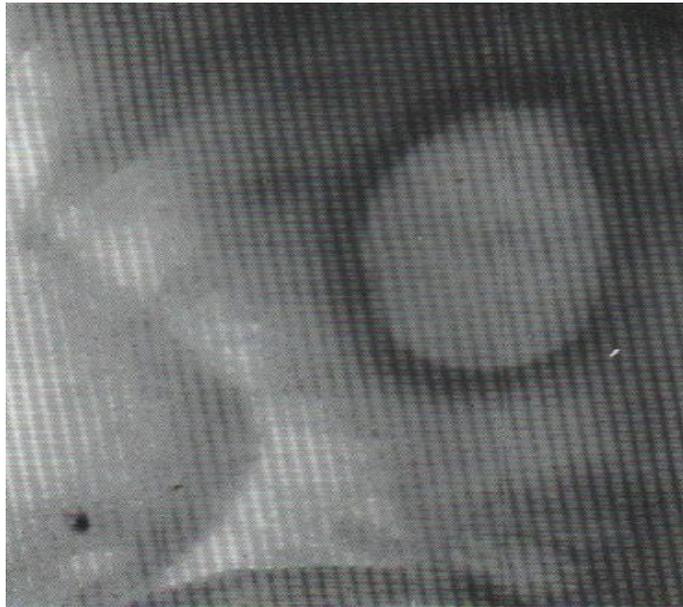
Показатель	Норма (n=34)	АХ (n=42)	p
Время свертывания крови, мин.	6,2±0,2	4,12±0,1	<0,001
Тромбопластиновая активность, %	82,2±6,0	85,1±6,4	>0,05
Фибриноген, г/л	2,37±0,21	2,43±0,42	>0,05
Гепарин, ед/мл	6,2±0,1	4,8±0,7	<0,01
Антитромбин III, %	92,5±7,7	61,4±5,1	<0,001
Фибринолиз, %	19,4±2,2	51,2±4,7	<0,001
ПДФ, мг/мл	Нет	10-20	
Агрегация тромбоцитов, мин.	6,1±1,0	5,2±0,8	>0,05
Вязкость крови, мин.	4,9±0,5	4,9±0,6	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из представленной таблицы у пациентов с АХ наблюдаются значительные сдвиги в показателях свёртываемости крови (время свертывания 4,12±0,1 мин., тромбопластиновая активность - 85,1±6,4%, фибриноген - 2,43±0,42 г/л) Наряду с этим отмечалось снижение уровня гепарина (4,8±0,7 ед/мл) антитромбина III (61,4±5,1%), снижение агрегации тромбоцитов (5,2±0,8 мин.). эти изменения подчеркивают тот факт, что для развития и прогрессирования анаэробных микроорганизмов созданы все благоприятные условия.

### **3.2. Анализ результатов рентгенологического и комплексного ультразвукового методов исследования при анаэробном холецистите**

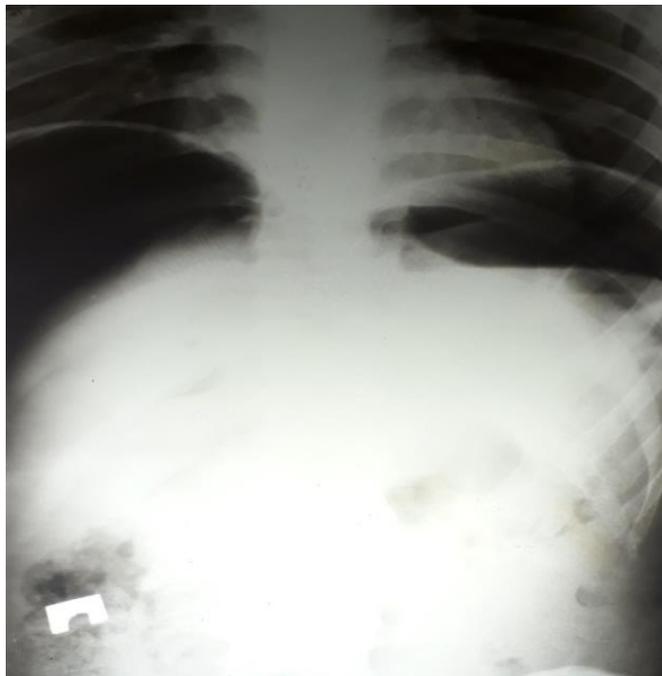
Для диагностики АХ в 32 (56,1%) наблюдениях больным проводили рентгенологическое исследование. Так, при проведении обзорной рентгеноскопии у 12 (21,1%) пациентов из 35 выявляли газ в проекции желчного пузыря (рис.2).



**Рисунок 2. - Скопление газа в проекции желчного пузыря**

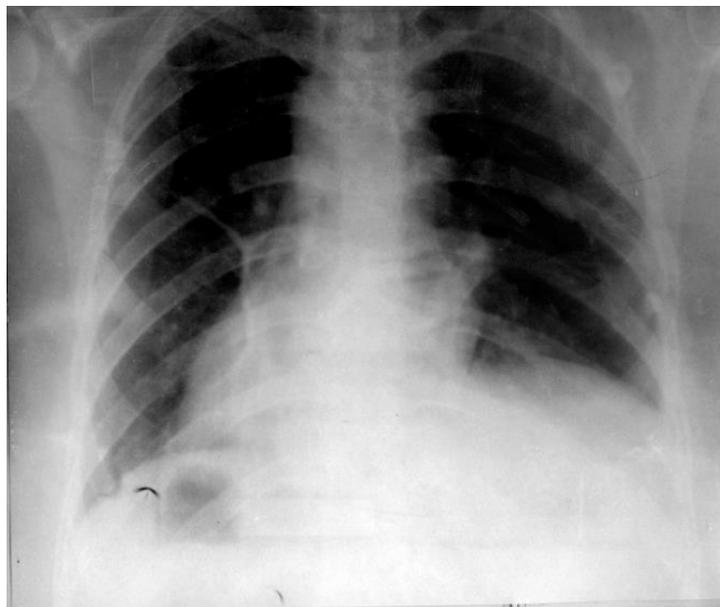
В полости желчного пузыря скопление газа определялось в виде овального просветления с горизонтальным уровнем жидкости-симптом газового покрывало.

В 17 случаях при перфорации желчного пузыря наличие свободного газа определяли в брюшной полости и поддиафрагмальном пространстве (рис. 3).



**Рисунок 3. - Газ в поддиафрагмальном пространстве и в брюшной полости**

Кроме специфических рентгенологических признаков АХ (наличие газа в желчном пузыре, свободный газ в брюшной полости) в 3 наблюдениях определяли косвенные признаки- высокое стояние и ограничение подвижности правого купола диафрагмы (рис.4).

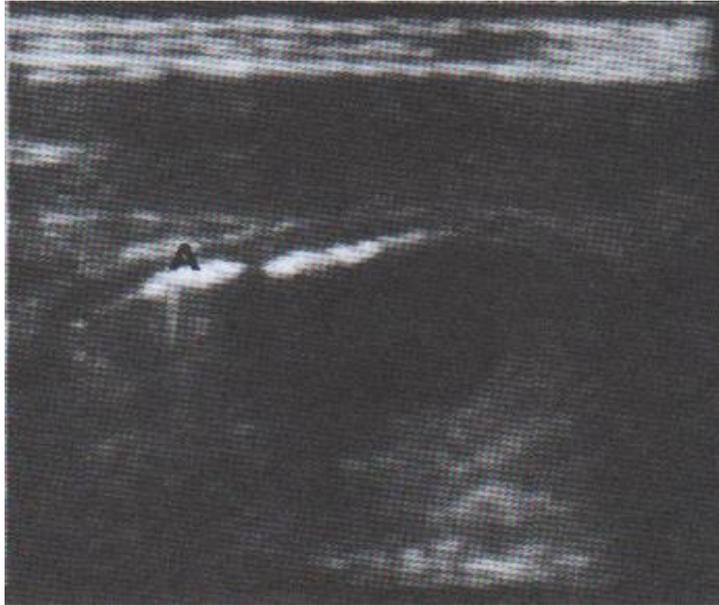


**Рисунок 4. - Высокое стояние правого купола диафрагмы**

В 7 (19,4%) наблюдениях из 36, рентгенологический метод исследования был неинформативным.

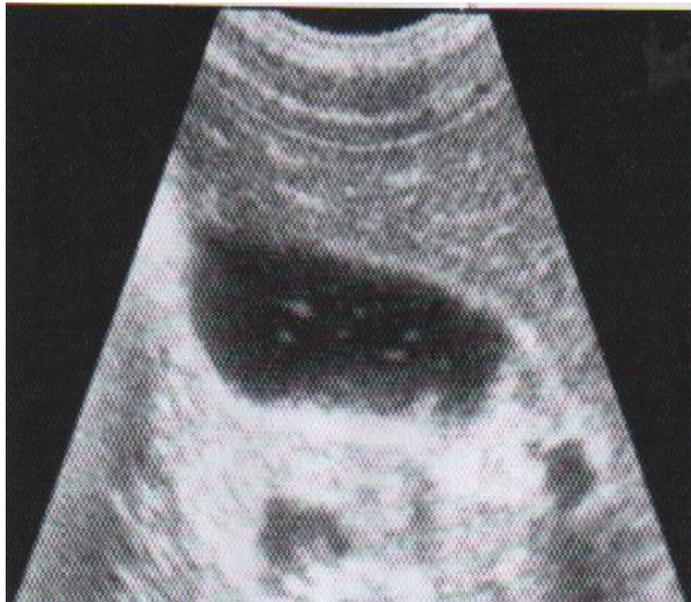
На сегодняшний день среди лучевых методов диагностики УЗИ является ведущим методом. Высокая разрешающая способность, возможность проведения многократных обследований, безопасность и в связи с этим отсутствие каких-либо противопоказаний, способствуют тому, что УЗИ получает все более широкое распространение в хирургических клиниках.

Комплексное УЗИ проведено 54 пациентам (94,7%) из 57. Во время УЗИ у 13 пациентов диагностировали наличие «пузырьков» воздуха в просвете желчного пузыря - симптом «шипучего» желчного пузыря (рис.5).



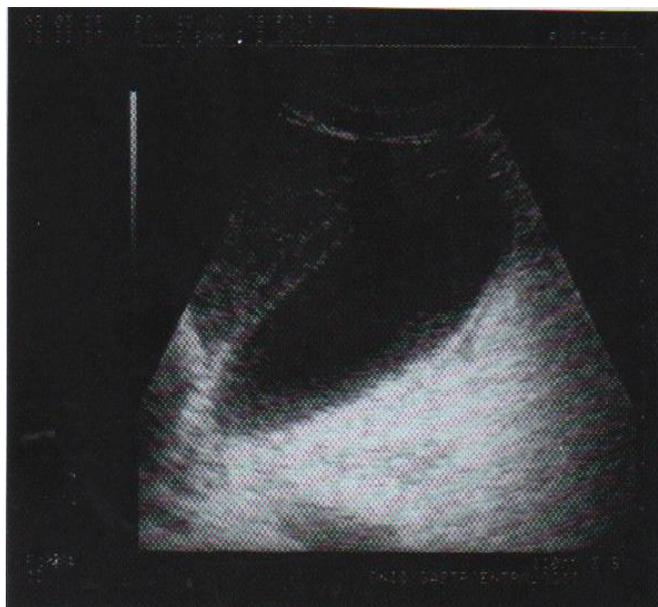
**Рисунок 5. - УЗИ. Пузырьки газа в просвете желчного пузыря**

Ультразвуковая семиотика при АХ во многом определялась объёмом газа находившимся в просвете желчного пузыря. Так, в 8 наблюдениях при небольшом скоплении газа визуализировали стенку пузыря в виде узкой эхогенной зоны с тонкими кольцеобразными порошкообразной, похожей на снег тенью (рис.6).



**Рисунок 6. - УЗИ. Наличие порошкообразной тени в проекции желчного пузыря**

При значительном скоплении газа в просвете желчного пузыря в 11 наблюдениях при УЗИ определялось широкая эхогенная зона с «снегообразными включениями» (рис.7).



**Рисунок 7. - УЗИ. Широкая эхогенная зона в проекции желчного пузыря**

Наряду с этим при проведении УЗИ у больных АХ диагностировали различные морфологические изменения в стенке желчного пузыря косвенно свидетельствующее об анаэробном поражении желчного пузыря (таблица 11).

**Таблица 11. - Ультразвуковые признаки анаэробного холецистита (n=54)**

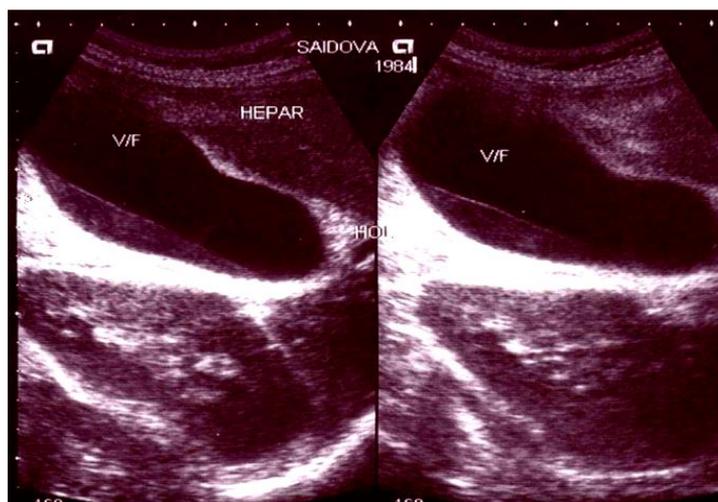
Ультразвуковые признаки	Количество	%
Симптом «шипучего» желчного пузыря	13	24,1
Симптом «снегообразного» включения в просвете желчного пузыря	11	20,4
Порошкообразные включения в проекции желчного пузыря	8	14,8
Увеличение размеров желчного пузыря (более 90х30мм)	14	25,9
Утолщение стенки желчного пузыря	12	22,2
Удвоение контура стенки желчного пузыря	10	18,5
Эхонегативные предпузырные образования	5	9,3
Зона повышенной эхогенности вокруг желчного пузыря	5	9,3
Наличие свободного газа под куполом диафрагмы	3	5,6

Как видно из представленной таблицы 11, при АХ наблюдались и другие УЗ признаки, как увеличение размеров желчного пузыря (n=14), утолщение стенок (n=12), удвоение контура (n=10) и т.д. (рис.8).



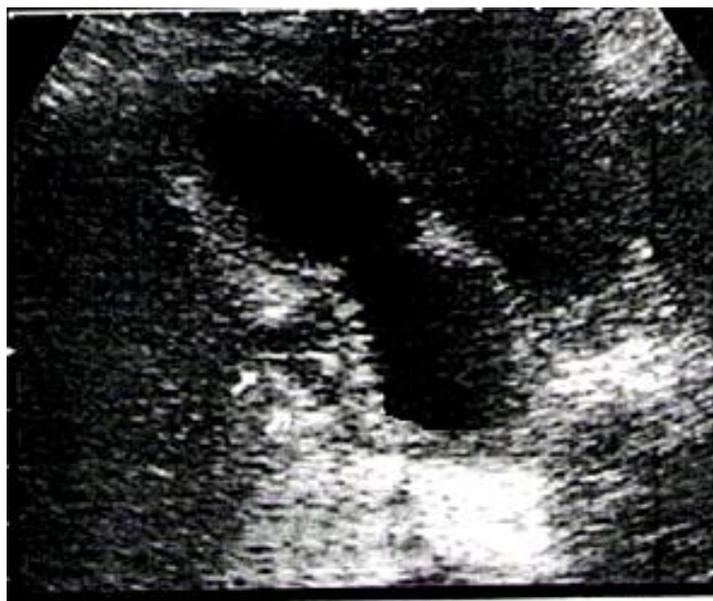
**Рисунок 8. - АХ. Выраженный отек желчного пузыря (А) и (Б)  
предпузырной клетчатки**

Необходимо отметить, что каждый отдельно взятый из перечисленных признаков АХ решающего значения при УЗИ не имеет. При АХ важное значение имеет сочетание более 2-3 признаков. УЗ- причина при АХ во многом зависела от степени морфологических изменений стенки желчного пузыря. При гангренозном холецистите (n=10) толщина его стенок превышало 4-5мм на всем протяжении достигая в ряде случаев 10мм. При этом контуры его становились не равными, сливаясь с окружающими тканями, нарушалась целостность слизистой оболочки (рис 9).



**Рисунок 9. - УЗИ. Анаэробный холецистит**

Надёжным симптомом деструкции считали удвоение контуров стенки желчного пузыря, ее утолщение (рис 10).



**Рисунок 10. - Гангренозный холецистит. А – В деструктивные изменения с расслоением стенки желчного пузыря**

Гангренозный холецистит характеризовался отслойкой и отторжением части слизистой желчного пузыря, образованием микроабсцессов, при этом толщина стенки достигал 10мм. Формирование околопузырного инфильтрата

в 7 наблюдениях рядом с желчным пузырем определялась зона повышенной эхогенности (рис.11).

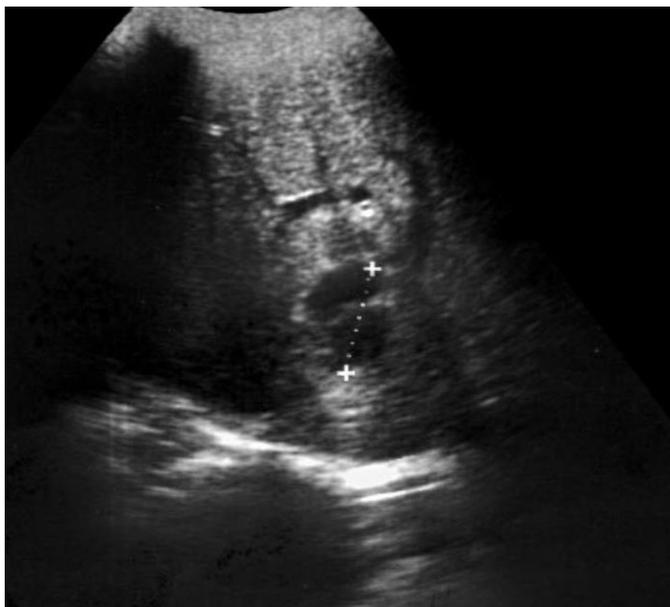


**Рисунок 11. - УЗИ. Перипузырный выпот**

При перфорации желчного пузыря (n=10) или при возникновении околопузырного абсцесса (n=4) на ультрасонограммах диагностировали наличие свободной жидкости в подпеченочном пространстве окруженной капсулой (рис.12), а также наличие свободного газа и жидкости в брюшной полости (рис. 13-14)



**Рисунок 12. - УЗИ. Перипузырный абсцесс**



**Рисунок 13. - УЗИ. Свободная жидкость в брюшной полости**



**Рисунок 14. - УЗИ. Свободный газ в брюшной полости.**

Из наблюдаемых нами 57 пациентов с АХ в 24 (42,1%) случаях в просвете желчного пузыря диагностировали конкременты (рис.15).



**Рисунок 15. - УЗИ.Наличие конкрементов в просвете желчного пузыря**

Кроме этого наряду с этим в 8 наблюдениях на фоне конкрементов в желчном пузыре, диагностировали холедохолитиаз (рис.16).



**Рисунок 16. - УЗИ. Холедохолитиаз**

При АХ ведущим предрасполагающим фактором его развития является нарушения кровообращения по пузырной артерии и ее ветвям. В клинике для диагностики деструктивных холециститов эффективно применяется УЗИ с ЦДК (патент РТ №102 от 17..12.2007г). Предложенную методику эффективно

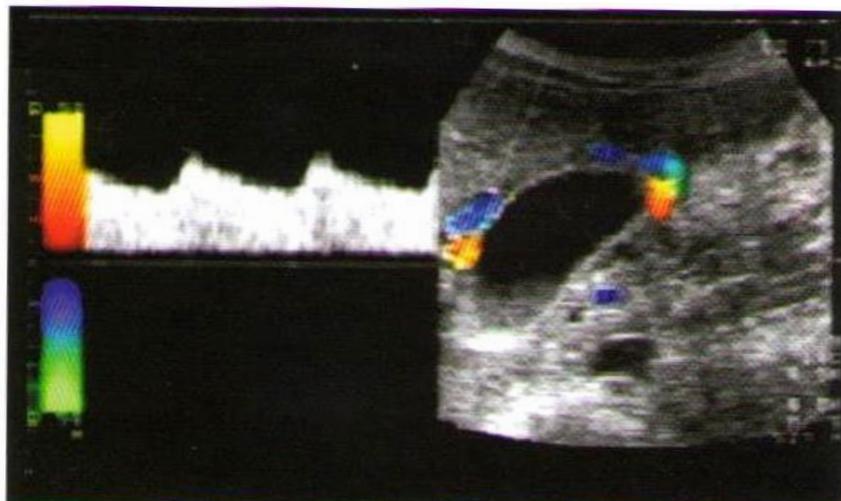
применяли для диагностики АХ в 12 случаях УЗИ с ЦДК на аппарате “Siemens” (Германия) с помощью конвексного датчика 7,0 Мгц. Далее полученную картину относили к 4 основным вариантам визуализации при АХ. Сравнивая частоту визуализации кровотока в сегментах стенки желчного пузыря при разных режимах цветового картирования была выявлена различия диагностическая ценность. Наиболее полную информацию о степени визуализации стенок желчного пузыря во всех его сегментах при АХ удавалось получить при ЦДК с увеличением (ZOOM- режим) «зоны интереса». Именно этот режим увеличивает информативность исследования III и IV сегментах стенки желчного пузыря. После стандартного осмотра в β-режиме начинали исследовать кровоснабжение стенки в режиме ЦДК + ZOOM, начиная с I и II – го сегментов передней стенки желчного пузыря. Затем последовательно изучали кровотоки в передней стенке III и IV сегментов. Из количественных параметров артериального кровотока оценены максимальная систолическая скорость (V-max), минимальная диастолическая скорость (V- min) и резистентный индекс (индекс периферического сопротивления RI) (таблица 12).

**Таблица 12. - Показатели УЗИ с ЦДК (M+m)**

Показатель	Норма (n=14)	Стенка желчного пузыря		ANOVA Краскелла-Уоллиса
		Критическая ишемия(n=12)	Некроз стенки (n=15)	
V- max	26,25±1,18	13,95±1,24 p <sub>1</sub> <0,001	8,4±0,20 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
V-min	6,86±0,86	6,84±0,84	5,12±0,37	>0,05
RI	0,75±0,02	0,63±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	0,62±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001

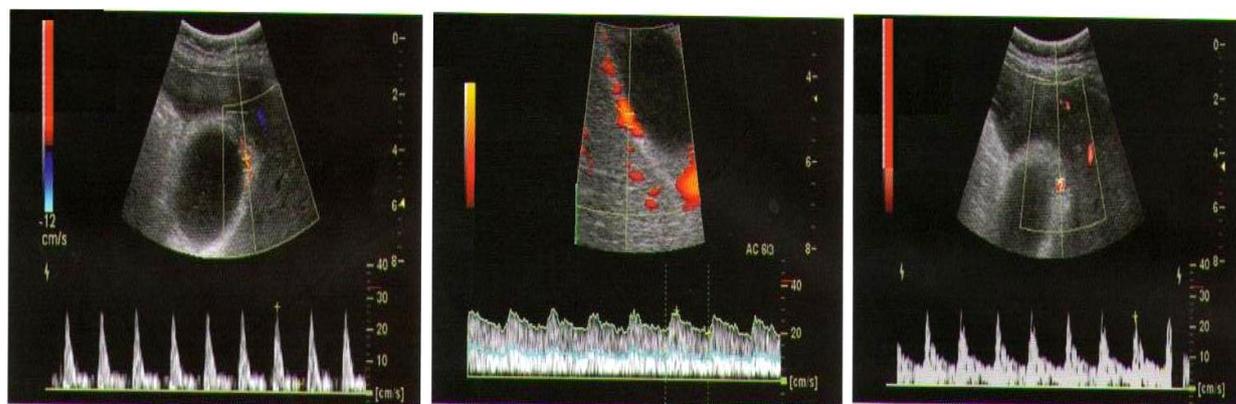
Примечание: p<sub>1</sub>–статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме; p<sub>2</sub>–статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при критической ишемии (по U-критерию Манна-Уитни)

При исследовании кровотока в стенке желчного пузыря у больных с АХ, частота визуализации сосудов превышало зарегистрированную и составило I-сегменте -63,8%, II-63,7%, в III- 79,6% и в IV -18,4% (Рис 17).



**Рисунок 17. - Изменение кровотока в стенке дна желчного пузыря при деструктивном холецистите**

При гангренозном АХ (n=10) ни в одном случае в стенке желчного пузыря кровотоков не визуализировался. Однако в 3 наблюдениях при наличии АХ УЗИ с ЦДК дало возможность предполагать гангренозный холецистит. При этом мелкие сосуды в стенке желчного пузыря имели неравномерный извитой ход и не часто визуализировались на протяжении, что значительно затрудняло корректировку угла между ультразвуковым лучом и направленном потоке, что дало основание ограничиваться индекса резистентности (RI) (рис. 18).



**Рисунок 18. - УЗИ с ЦДК. Регистрация локальных изменений кровотока в ветвях пузырной артерии при АХ: А-Б- В- различные показатели индекса резистентности (RI)**

При изучении кровотока в пузырной артерии установлено, что у пациентов без соответствующей патологии желчевыводящей системы величина RI составила  $0,75 \pm 0,02$ , тогда как при нарастании ишемии и имеющейся сопутствующей патологии у пациентов с гангренозным холециститом RI составило  $0,62 \pm 0,02$ . Следовательно, при деструктивных изменениях стенки желчного пузыря наблюдается тенденция к снижению индекса периферического сопротивления в пузырной артерии. При визуализации в  $\beta$ -режиме ультразвуковых признаков деструкции, стенки (утолщение ее более 4мм, неоднородность и «слоистость» с появлением анэхогенных (жидкостных) зон и участков внутри ее, размытый или неровный внутренней контур), устанавливали наличие АХ.

### 3.3. Магнитно-резонансная томография и видеолaparоскопия в диагностике анаэробного холецистите

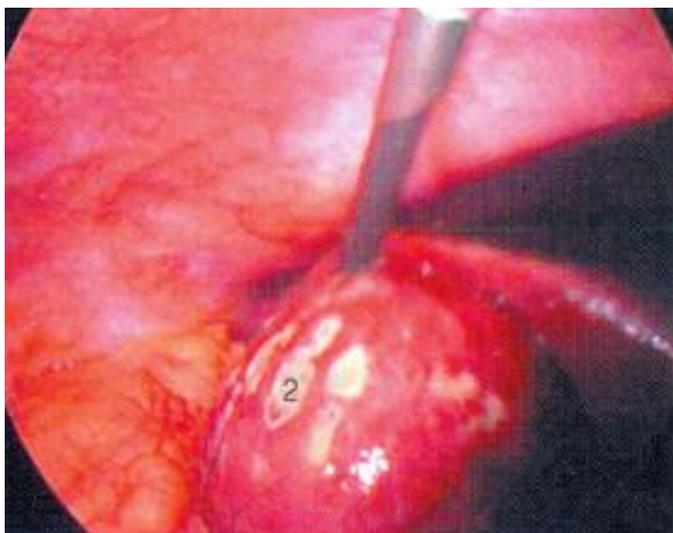
В настоящее время магнитно-резонансная томография (МРТ), является одним из высокоинформативных современным методом лучевой диагностики заболеваний печени и желчевыводящей системы. МРТ проведено 4 пациентам АХ с целью дифференциальной диагностики АХ с другими заболеваниями сопровождающейся перфораций или перитонитом (рис 19).



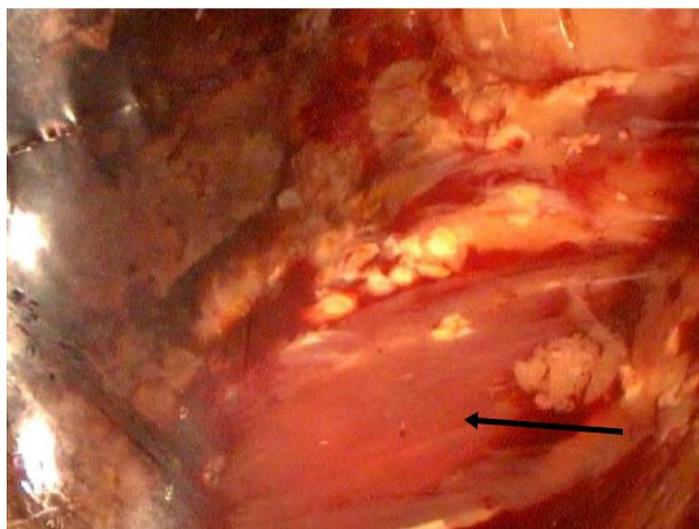
Рисунок 19. - МРТ. Анаэробный холецистит

Видеолапароскопия для диагностики АХ выполнена 14 больным. Во всех наблюдениях ургентная видеолапароскопия была информативной. Данный метод выполнялась с диагностической целью исключительно для дифференциальной диагностики отличить процессы требующие неотложного оперативного вмешательства от заболеваний, при которых применяют консервативную терапию. Из 14 наблюдений в 3 наблюдениях видеолапароскопия дало основание выполнить традиционную открытую холецистэктомию с санацией брюшной полости, а в 11 она была эффективно трансформирована в лечебное пособие.

При выполнении видеолапароскопии диагностировали различные морфологические виды деструктивного АХ (рис 20-21).

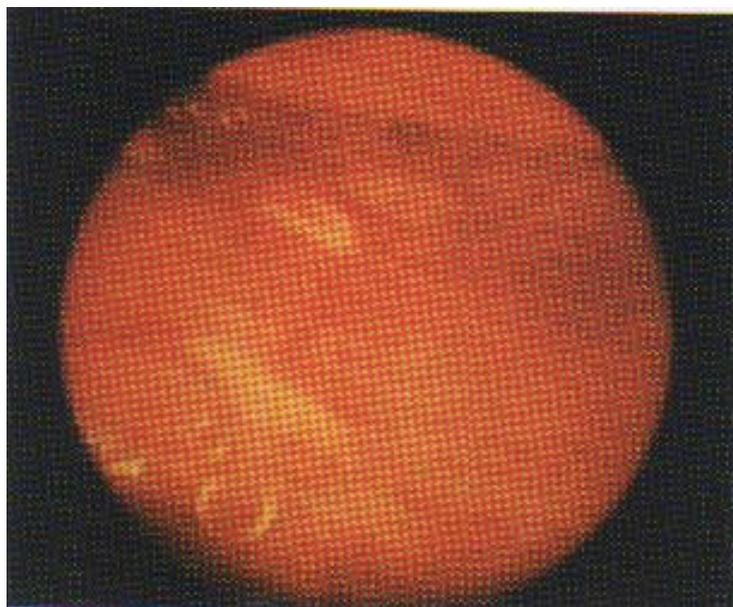


**Рисунок 20. - Эндофото. Острый гангренозный холецистит**



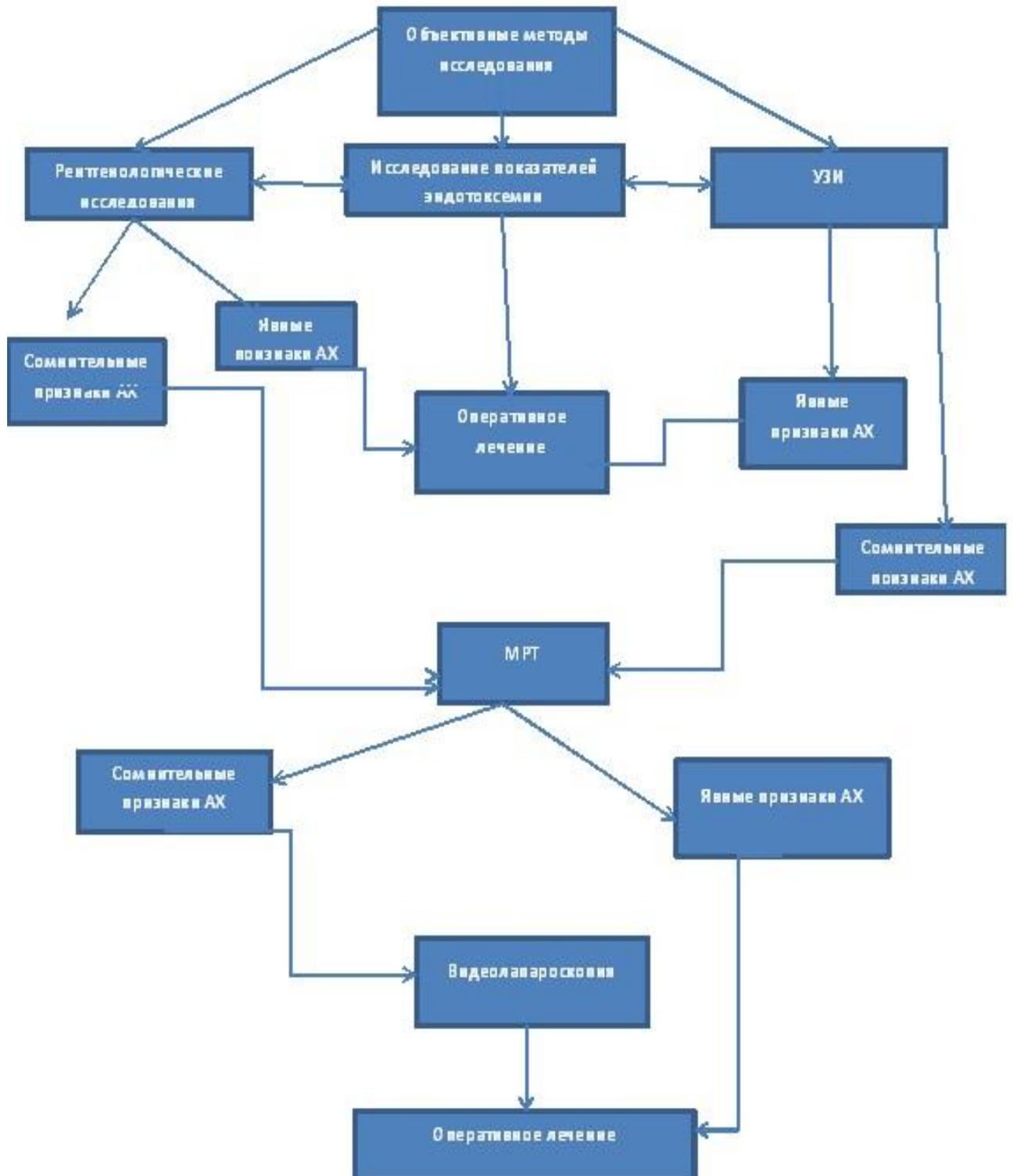
**Рисунок 21. - Эндофото. Острый гангренозно-перфоративный холецистит**

Наряду с пузырьными осложнениями видеолапароскопия позволила в 2 наблюдениях диагностировать внепузырные осложнения - желчный перитонит (рис 22).



**Рисунок 22. - Эндофото. Желчный перитонит. Пленкифибрина и пятна сальника**

Таким образом, МРТ и видеолапароскопия являются высокоинформативными методами диагностики и дифференциальной диагностики АХ. На основании проведенных нами комплексной диагностики 57 больных в клинике разработан алгоритм диагностики АХ (рис.23).



**Рисунок 23. - Алгоритм диагностики АХ**

Согласно разработанному алгоритму на основании жалоб и объективных методов исследований пациентов с АХ проводят обзорную рентгенографию, УЗИ и исследуют показатели эндотоксемии. При подтверждении диагноза

выполняют оперативны вмешательства. В сомнительных же ситуациях больным АХ назначают МРТ при подтверждении операция, а при сомнении выполняются видеолaparоскопия, которая позволяет ставить показания к традиционной открытой либо видеолaparоскопической холецистэктомии.

### **Резюме**

Результаты комплексного исследования больных с АХ, показали, что на современном этапе ведущим методом диагностики АХ является УЗИ и видеолaparоскопия с исследованием показателей маркеров интоксикации (СРБ и МСМ).

## ГЛАВА 4. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ И БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛЧИ И ЭКССУДАТА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ АНАЭРОБНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

Для подробного и всестороннего изучения этиологических форм АХ проведено исследование 46 посевов желчи из просвета желчного пузыря и 38 биоптатов стенки желчного пузыря для микробиологического исследования. Идентификация анаэробных микроорганизмов представляет значительные сложности. Особенно важное значение имеет выбор и транспортировка образцов в строгих анаэробных условиях. Наряду с бактериологическим методом (культуральный) идентификации анаэробов эффективно использовали быстрые методы диагностики. Важное значение придавали транспортировке сред для облигатных анаэробов (рис.24-25)



**Рисунок 24. - Транспортная среда для анаэробов**



**Рисунок 25. - Анаэробная камера**

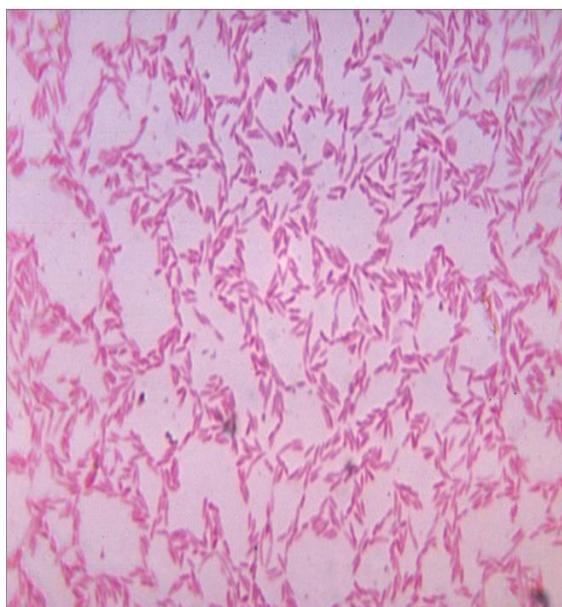
При этом выделено 8 штаммов и 31 ассоциация анаэробов с аэробами (таблица 13).

**Таблица 13. - Частота выделения анаэробных бактерий в желчи и биоптатах стенок желчного пузыря**

<b>Возбудитель</b>	<b>Количество случаев</b>	<b>Ассоциация с другими анаэробами</b>
<i>Peptostreptococcus niicros</i>	21	9
<i>Peptostreporococcus magnus</i>	18	8
<i>Eubacterium lentum</i>	10	4
<i>Bieferoides fecalis</i>	9	3
<i>Clostridium perfaringeus</i>	8	2
<i>Fusobacterium necroforum</i>	5	2
<i>Peptococcus anaerobius</i>	3	1
<i>Bacteroides fragaly</i>	2	1
<i>Veillonella</i>	2	1
<b>Всего</b>	<b>78</b>	<b>31</b>

Бактериологическое исследование пузырной желчи и биоптатов стенки желчного пузыря у больных с АХ (n=46). Наличие бактериохолии обнаружено у 39 из 46 обследованных пациентов.

Микробиологические исследования показали, что качественный и количественный микробный состав желчи и биоптатов стенок желчного пузыря при АХ зависело от степени деструктивных процессов в желчном пузыре, сроков заболевания и возраста больных и сопутствующих заболеваний. Микробный состав анаэробов наиболее разнообразен и агрессивен, когда отмечалась перфорация желчного пузыря с развитием распространенного перитонита. В этих случаях на среде эндо вырастали округлой формы фуксиново-красные колонии факультативного анаэроба *E. Coli* и бесцветные колонии *P. Velgaris*, на кровяном агаре зернистые колонии давали сплошной рост (рис.26).



**Рисунок 26. - Сплошной рост колоний на питательных средах при АХ**

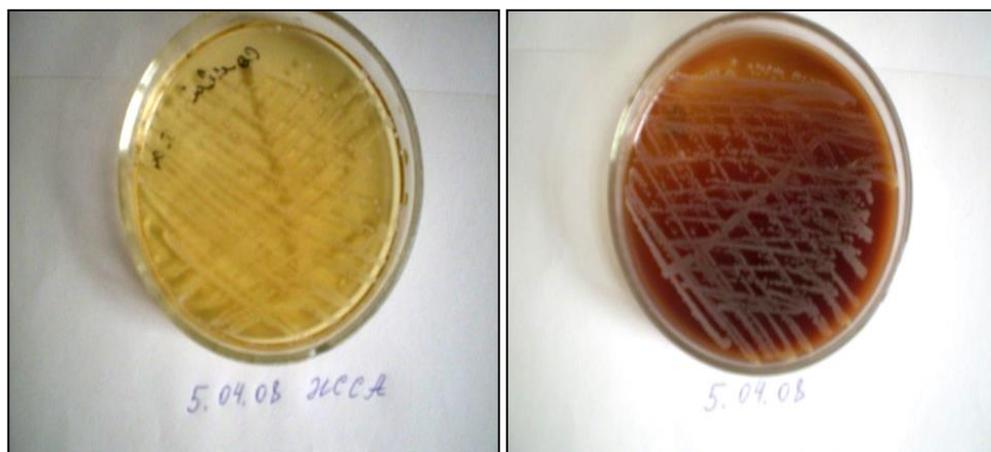
Наиболее часто высевались неклостридиальные анаэробные микроорганизмы: *Peptostreptococcus nicos* в 21 (36,8%) случаях, *Peptostreptococcus magnus*- 18 (31,6%), *Eubacterium lentum* -10, *Bieferoides fecalis*-9. В 9 (15,8%) наблюдениях высевались *Clostridium perfaringeus*.

Вариация числа бактериальных тел при этом составило от  $1,4 \times 10^3$  до  $1,36 \times 10^4$  КОЭ/г.

При гангренозном холецистите в 18 наблюдениях по мере возрастания деструктивных процессов в стенке желчного пузыря наблюдалось рост

бактериальных тел в желчи и биоптатах желчного пузыря, которое составило – от  $2,9 \times 10^3 \pm 0,75 \times 10^3$  КОЭ/г, а у пациентов с перфорацией желчного пузыря (n=7) до  $7,2 \times 10^8 \pm 3,1 \times 10^2$  КОЭ/г.

При посеве высевались грамотрицательные палочки с высокой степенью полиморфизма, которые в мазках располагаются по одиночке, реже парами.



**Рисунок 27. - Бактероиды чистая культура. Окраска по Грамму**

Для идентификации бактерий требовалось 48 часов в зависимости от среды выращивания (Рис.28).



**Рисунок 28. - Колонии *Bacteroides fragaly* растущем на агаре для бактериоидов с желчью и эскулином**

Комплексное микробиологическое исследование желчи, биоптатов стенки желчного пузыря показало, что аэробными компонентами

неклостридальной анаэробной инфекции являются различные ее штаммы и их ассоциации (табл. 14).

**Таблица 14. - Частота ассоциации аэробной микрофлоры (n=19)**

<b>Ассоциация возбудителей</b>	<b>Частота выявления (%) к общему количеству ассоциаций</b>
Staphilococcus Aureus+ E.Coli	10
Staphilococcus spp. +E. Coli	7
Streptococcus hemolitica+Staphilococcus spp.	2

Так, в 19 наблюдениях выделено ассоциация различных аэробных микроорганизмов. Кишечная палочка как факультативный анаэроб присутствовал в 17 случаях при ассоциации с аэробами.

Известно, что для транслокации кишечной микрофлоры в проксимальные отделы необходимо снижение резистентности слизистой дистальных отделов тонкой кишки. Наряду с многими факторами, одним и важным компонентом защиты и профилактики транслокации бактерий в проксимальные отделы пищеварительного тракта, являются желчные кислоты, которые весьма губительно действуют на микроорганизмы. Кроме этого влияют на синтез холестерина, при этом скорость синтеза холестерина в тонкой кишке зависит от концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Для понимания сущности патогенеза проксимального перемещения неклостридальной анаэробной инфекции и развития АХ у 24 пациентов было изучено содержание холестерина и желчных кислот в пузырной и печеночной желчи (таблица 15). Результаты исследования показали, что во всех 24 наблюдениях отмечалось статистически достоверное снижение уровня желчных кислот как в пузырной ( $728,1 \pm 62,5$  мг%), так и печеночной желчи ( $547,8 \pm 72,3$  мг%). Параллельно с этим наблюдали снижение уровня холестерина, за счет большого синтеза желчных кислот из холестерина.

**Таблица 15. - Уровень желчных кислот и холестерина у больных с анаэробным холециститом (n=24)**

Показатель	Норма (n=14)	Анаэробный холецистит (n=24)		ANOVA Краскела-Уоллиса
		Пузырная Желчь	Протоковая желчь	
Желчные кислоты, мг %	226,4±11,3	728,1±62,5 p <sub>1</sub> <0,001	547,8±72,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	<0,001
Холестерин, мг %	408,4±22,6	298,3±18,7 p <sub>1</sub> <0,001	246,7±21,4 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	<0,001
Холато-холестериновый коэффициент	9,4±0,81	4,5±0,24 p <sub>1</sub> <0,001	3,1±0,32 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001

Примечание: p<sub>1</sub>–статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме; p<sub>2</sub>–статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в пузырной желчи (по U-критерию Манна-Уитни)

Далее для более детального изучения влияния биохимического состава желчи на бактериальную транслокацию бактерий были изучены влияния степени выраженности билиарной недостаточности на количественные соотношения анаэробов в желчи (табл. 16).

**Таблица 16. - Степень билиарной недостаточности и бактериохолии при анаэробном холецистите (n=24)**

Степень билиарной недостаточности	Количество бактериальных тел в 1 г желчи
Легкая степень (дебит холевой кислоты 0,6-1,2 ммоль/г (n=6))	$1,4 \times 10^2 \pm 0,48 \times 10^3$
Средняя (дебит холевой кислоты 0,1-0,5 ммоль/г (n=9))	$2,9 \times 10^3 \pm 0,75 \times 10^3$
Тяжелая (дебит холевой кислоты менее 0,1 ммоль/г) (n=9)	$7,2 \times 10^8 \pm 3,1 \times 10^2$

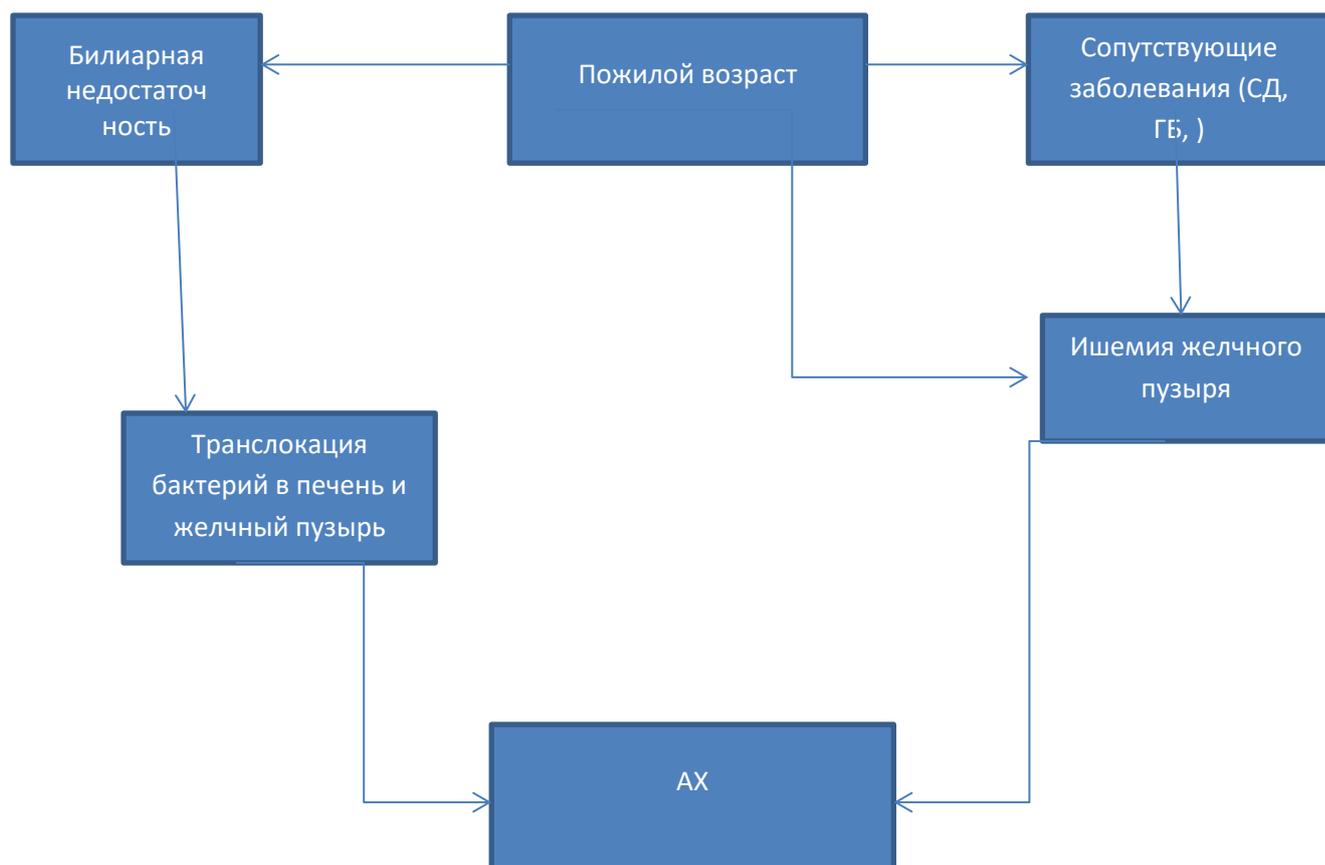
Как видно из представленной таблицы по мере прогрессирования билиарной недостаточности наблюдается проксимальное перемещение

некlostридалных анаэробов с последующем попаданием их в печень и желчь и развитием АХ.

Так, при билиарной недостаточности II-III степени количество бактериальных тел в 1 г желчи составляет  $2,9 \times 10^3 \pm 0,75 \times 10^3$  КОЭ и  $7,2 \times 10^8 \pm 3,1 \times 10^2$  КОЭ.

Таким образом, в результате снижения уровня концентрации желчных кислот в желчи происходит снижения бактерицидных свойств желчи. Это в свою очередь благоприятствует проксимальному перемещению анаэробов, попадание их в печень и последующем инфицированием желчи и развитием АХ.

Проведенное исследование дало основание разработать патогенетическую концепцию АХ (рис.29)



**Рисунок 29. - Патогенетическая концепция АХ**

## ГЛАВА 5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНАЭРОБНОГО ХОЛЕЦИСТИТА

Лечение больных с АХ только хирургическое, что обусловлено тем, что желчный пузырь деструктивно изменен, наблюдается внепузырные осложнения. Операцией выбора является холецистэктомия.

Необходимо отметить, что больные с АХ, как правило это пациенты пожилого и старческого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в связи с этим в зависимости от клинической ситуации возможны и выполнение миниинвазивных вмешательств.

### 5.1. Предоперационная подготовка больных АХ

При проведении комплексной предоперационной подготовки больных с АХ средняя продолжительность, которой составило 2-6 часов нуждались 34 из 57 больных. В остальных случаях необходимости к ней не было, т.к. пациенты были компенсированными на фоне выполняемой в послеоперационном периоде инфузионной и антибактериальной терапии.

Показанием к проведению предоперационной подготовки являюсь:

- Выраженный эндотоксикоз и септическое состояние
- Осложнение АХ перитонитом
- Печеночная недостаточность

Основными мероприятиями предоперационной подготовки были:

- катетеризация центральных вен, эпидурального пространства и мочевого пузыря;
- введение антигипоксических и антиоксидантных препаратов;
- введение препаратов улучшающее метаболизм печени;
- введение антибактериальных препаратов;
- медикаментозная коррекция нарушений сердечно-сосудистой, дыхательной и выделительной системы.

Для выбора наиболее патогенетически обоснованного метода лечения АХ в клинике на основании проведенных комплексных методов диагностики разработаны объективные критерии выбора способов оперативных вмешательств при АХ (таблица 17).

**Таблица 17. - Критерии выбора способа лечения АХ**

<b>Критерии</b>	<b>Традиционная холецистэктомия</b>	<b>Миниинвазивные вмешательства</b>
Возраст больных: от 18 до 50 лет старше 50 лет	+ -	+ +
Острый анаэробный холецистит: с перитонитом без перитонита	+ -	- +
Анаэробный холецистит с холедохолитиазом	+	-
Маркеры эндотоксемии: СРБ до 150 мг/л более 150 мг/л	- +	+ -
МСМ –до 0,450 усл.ед. более 0,450 усл.ед.	- +	+ -
Анестезиологический риск по ASA: P <sub>1</sub> -P <sub>2</sub> P <sub>3</sub> - P <sub>4</sub>	+ -	+ +

Для выбора способа и объёма предстоящей операции ориентировались по 6 критериям, которые позволяют выбрать наиболее оптимальный метод хирургического пособия.

## **5.2. Хирургическое лечение анаэробного холецистита**

При АХ выполняли самые разнообразные по характеру и объёму оперативные вмешательства (таблица 18).

**Таблица 18. - Характер оперативных вмешательств при АХ**

<b>Характер оперативных вмешательств</b>	<b>Количество</b>	<b>%</b>
Традиционная открытая холецистэктомия. Санация и дренирование брюшной полости	21	36,8
Холецистэктомия из мини –доступа. Санация и дренирование брюшной полости	10	17,5
Традиционная открытая холецистэктомия. Холедохолитотомия. Дренирование холедоха по Робсону	8	14,0
Видеолапароскопическая холецистэктомия. Санация и дренирование брюшной полости	11	19,3
Чрезкожная холецистостомия под УЗ- контролем. Санация и дренирования полости желчного пузыря	7	12,3
Всего	57	100,0

Согласно разработанным критериям в 29 наблюдениях выполняли: традиционные открытые вмешательства в сочетании с вмешательствами на внепеченочных желчных протоках (n=8). Кроме этого в 11 случаях производили видеолапароскопическую холецистэктомию, а в 7 чрезкожную холецистэктомию под УЗ – контролем и в 10 –холецистэктомию из мини доступа.

Холецистэктомию из мини-лапаротомного доступа (n=10) выполняли с использованием стандартного набора «Миниассистент» фирмы «Лига-7» (Россия) по методике М.И. Прудкова. Использовали правосторонний трансректальный доступ. Длина кожного разреза варьировала от 3 до 5 см. после введения в брюшную полость отграничивающих марлевых тампонов устанавливали 4-5 ретракторов, которые фиксировали к кольцу ранорасширителя. В дальнейшем ход операции соответствует открытой холецистэктомии.

Традиционная холецистэктомия выполнялась (n=21) при АХ и АХ с холедохолитиазом (n=8) по стандартной методике, через верхнесрединную лапаротомию (n=18) или выполняя косой разрез тканей передней брюшной стенки в правом подреберье по Кохеру. Мобилизацию желчного пузыря

выполняли от шейки или от дна, в зависимости от интраоперационных находок.

ЛХЭ выполняли (n=11) набором инструментов с использованием видеолапароскопической стойки фирмы “Lewton” (Германия) по стандартной 4 –портовой методике: два 10-мм порты вводили над пупком и под мечевидным отростком два 5 мм порта- на 2 см ниже края правой реберной дуги, один по среднеключичной линии, другой – по передней подмышечной . после визуальной ревизии органов брюшной полости желчный пузырь пунктировали и с помощью монополярной коагуляции выделяли зону треугольника Кало. После идентификации общего печеночного протока и общего желчного протоков, пузырьный проток и артерию отдельно клипировали и пересекли мобилизовав желчный пузырь после его коагулировали. Желчный пузырь извлекали через околопупочную троакарную рану по передней подмышечной линии.

Чрезкожные пункционные вмешательства под УЗ- контролем выполняли 7 пациентам с АХ в качестве первого этапа лечения. Производили пункционную микрохолецистостомию под УЗ –контролем под местной анестезией с помощью зонтиков стилет- катетеров. Как правило, микрохолецистостомию под УЗ-контролем проводилим у соматически ослабленных пациентов. Для достижения высокой точности дренирования желчного пузыря манипуляция проводилась под постоянным контролем на экране монитора ультразвукового прибора с помощью пункционного датчика по заданной фиксированной траектории. Оптимальная траектория проведения дренажа (стиллет-катетера) выбирались при перемене положения тела больного. При этом учитывалось несколько моментов:

- Проведение дренажа осуществлялось через край печени для исключения подтекания содержимого пузыря в свободную брюшную полость;
- Обязательный учет поперечного размеры желчного пузыря по траектории дренирования с расстоянием не менее 35 мм, что позволяет избежать

повреждения задней стенки желчного пузыря при проведении стилет-катетера;

- Предпочтение следует отдавать дренированию желчного пузыря стилет катетером в правом подреберье;
- После дренирования по катетеру в полость желчного пузыря вводится физиологический раствор с целью констатации факта наличия вихровой движения жидкости и правильного установления дренажа.
- Эвакуированную желчь отправляли на микробиологическое исследование;
- Полость желчного пузыря промывается антисептиком.

В дальнейшем для лечения АХ по установленному дренажу проводили чрезфистульную санацию желчного пузыря об эффективности которой судили по следующим критериям:

- По дренажу не поступала желчь;
- При УЗИ полость желчного пузыря не визуализировалась;
- При фистулографии контрастировалась только дренажная трубка;
- Результаты гистологических исследований-грануляционная ткань.

Во время выполнении оперативных вмешательств по поводу АХ производили забор желчи и биоптатов стенок желчного пузыря, для изучения характера анаэробной микрофлоры и определяли их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Бактериальное исследование биоматериалов проведено 46 больным в 39 наблюдениях результат посевов были положительными. При этом выделено 78 штаммов и 31 ассоциации анаэробов с аэробами. Грамотрицательные микроорганизмы высеивались в 28 (71,8%) наблюдениях, грамположительные в 11(28,2%) наблюдениях. После того как была получена антибиотикограмма определяли чувствительность микроорганизмов желчи и биоптатов стенки желчного пузыря к антибиотикам (таблица 19).

При определении чувствительности к антибиотикам микрофлоры желчи установлено, что грамотрицательная анаэробная флора в 27 случаев

была чувствительна ципрофлоксацину, цефтрибиолу, цефалотину и в 26 случаев цефтриаксону. Грамположительная флора в 10 наблюдениях к ципрофлоксацину и цефтрибиолу, а в 9 к цефтриаксону и цефалотину.

**Таблица 19. - Чувствительность к антибиотикам микрофлоры желчи и биоптатов стенки желчного пузыря**

Антибиотики	Грамотрицательная флора			Грамположительная флора		
	Число проб	Чувствительность		Число проб	Чувствительность	
		Абс.	%		Абс.	%
Гентамицин	20	11	55,0	8	4	50,0
Канамицин	19	13	68,4	9	5	55,6
Карбопенециллин	21	12	57,1	10	3	30,0
Левомецитин	21	15	71,4	10	6	60,0
Меропенем	25	14	56,0	10	7	70,0
Оксациллин	26	19	73,1	11	6	54,5
Цефтриаксон	28	26	92,9	11	9	81,8
Ципрофлоксацин	28	27	96,4	11	10	90,9
Цефтрибиол	28	27	96,4	11	10	90,9
Цефалотин	28	27	96,4	11	9	81,8

Наряду с хирургическими методами лечения АХ, важное значение придавали комплексной консервативной антибактериальной и дезинтоксикационной терапии заболевания.

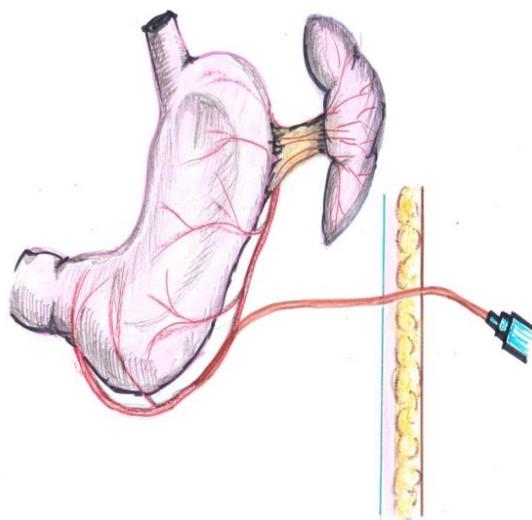
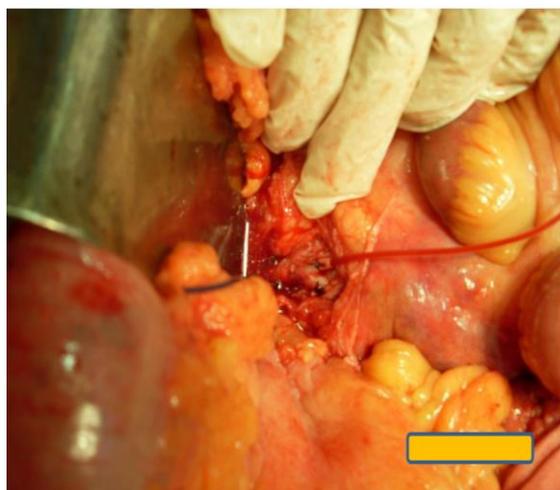
### **5.3. Разработка комплексной антибактериальной терапии АХ и профилактики послеоперационной печеночной недостаточности**

При АХ хирургическая санация, безусловно, имеет важное значение, однако известно, что источником эндотоксемии и микробной инвазии желчи является печень, куда из портального русла попадают анаэробные микроорганизмы и их токсины. Наличие портальной бактеремии и эндотоксемии в ряде случаев становятся причиной послеоперационной печеночной недостаточности и летальных исходов.

Повышение эффективности лечения АХ возможно введением лекарственных средств и антибиотиков непосредственно в печень через портальное русло. Это позволяет локально в печени создать высокую концентрацию препаратов и тем самым снизить бактериальную обсемененность и функциональное состояние печени.

В клинике разработана методика внутриворотального введения лекарственных средств при лечении АХ (рац. удост. №351/R672 от 02.05.2016)

По разработанной методике после выполнения оперативных вмешательств (традиционных, мини-лапаротомных и тд.) производят разрез кожи на 2-3 см выше пупка. После выделения круглой связки печени и идентификации пупочной вены с помощью пуговчатого зонда производят реканализацию пупочной вены и по ней в пупочной вене в проксимальном направлении вводится подключичный катетер и фиксируется к ней капроновыми швами. При выполнении традиционных открытых вмешательств осуществляли катетеризацию *v. gastroepiploicasinistra* (рис. 30).



**Рисунок 30. - Катетеризация *v. gastroepiploicasinistra***

В послеоперационном периоде через установленный катетер в портальное русло осуществляют инфузию антибиотиков согласно их чувствительности, а также препаратов улучшающие функциональное состояние печени и ремаксол по 200,0 капельно. После проведения внутриворотальной

антибактериальной терапии и введения лекарственных средств улучшающие метаболизм печени в значительной степени улучшились показатели эндотоксемии и функции печени (табл. 20).

**Таблица 20. - Показатели эндотоксемии и функционального состояния печени до- и после внутривенного введения лекарственных средств у больных АХ (n=12)**

Показатель	До введения лекарственных средств	После введения лекарственных средств	р
АсАт, ммоль/ л	1,12±0,21	0,39±0,05	<0,01
АлАт, ммоль/л	1,27±0,25	0,49±0,09	<0,05
ЛИИ усл. ед.	3,82±0,16	1,9±0,07	<0,001
СРБ, мг/л	172,4±11,2	42,3±3,9	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей до и после введения лекарственных средств (по Т-критерию Вилкоксона)

Так, на 3-4 сутки внутривенного введения лекарственных средств наблюдали снижение уровня цитолитических ферментов –АсАт (с 1,12±0,21ммоль/г/л до 0,39±0,05ммоль/г/л) и АлАт (с 1,27±0,25ммоль/г/л до 0,49±0,09ммоль/г/л). Подобные изменения отмечали в динамике параметров эндотоксемии -СРБ (с 172,4±11,2 мг/л до 42,3±3,9мг/л) и ЛИИ (с 3,82±0,16 усл.ед до 1,9±0,7 усл.ед.).

Предложенная методика эффективно использована у 12 пациентов с АХ.

**Пример:** Пациентка Л. 67 лет с диагнозом: ЖКБ. Острый анаэробный холецистит. В анамнезе болеет 9 лет. При биохимическом исследовании: АлАт - 1,23 ммоль/л, АсАт - 1,12 ммоль/л, СРБ - 167,2 мг/л и ЛИИ - 3,82 мг/л. Выполнено традиционная, открытая холецистэктомия с последующей катетеризацией v. gastroepiploicasinistra. В послеоперационном периоде через установленный катетер в водили капельно препарата Ремаксол по 400,0 мл в сутки. На 3-4-е сутки после операции - отмечалось положительная динамика, о чем свидетельствует улучшение биохимических показателей крови: АсАт - 0,41

ммоль/л, АсАт - 0,49ммоль/л и в показателях эндотоксемии: СРБ - 41,3мг/л, ЛИИ - 1,8 усл.ед. Послеоперационный период протекал гладко, осложнений не было.

### **5.3.1. Разработка способа профилактики внутрибрюшных гнойников при анаэробном холецистите**

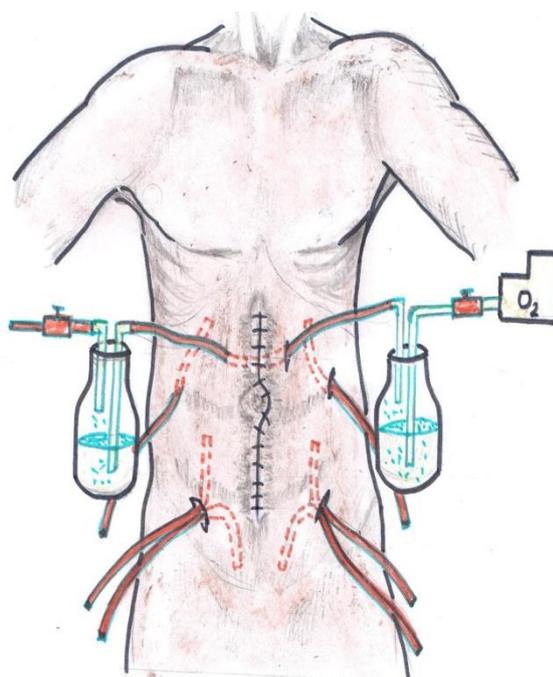
При лечении пациентов АХ в раннем послеоперационном периоде нередко наблюдаются гнойно-септические осложнения в виде над- и поддиафрагмальных и межкишечных абсцессов обусловленные анаэробной неклостридалной инфекцией.

Травматично выполнение операции, сопутствующие заболевания, возраст пациентов создают все благоприятные условия для прогрессирования гипоксии, нарушения микроциркуляции и развития гнойно-септических осложнений в результате агрессии неклостридалных микроорганизмов.

В этой связи в клинике разработана методика профилактики внутрибрюшных гнойно-септических осложнений (**рац. удост. №351/R671 от 02.05.2016**) путем подавления роста анаэробных микроорганизмов и устранения гипоксии.

Учитывая тот факт, что кислород под повышенным давлением действует губительно на анаэробную флору, позволяет устранить гипоксию в тканях в клинике разработано способ длительной интраоперационной оксигенотерапии под повышенным давлением.

По предложенной методике после выполнения холецистэктомии, любым способом, санации брюшной полости через контрапертуры в правом подреберье проводили дренаж в подпеченочное пространство, кроме этого дренажи укладывали в правом и левом поддиафрагмальном пространствах (рис.31).

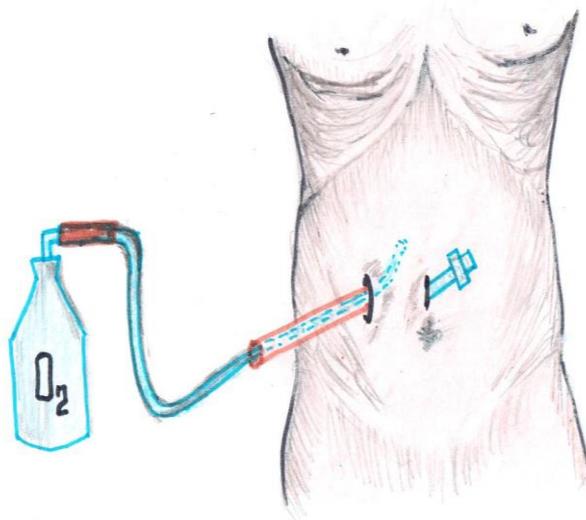


**Рисунок 31. - Схема проведения интраоперационной оксигенотерапии**

После чего через контрапертуры в правом подреберье проводили трубку и соединяли с емкостью Боброва. Далее кислород подавался из источника через вход предохранительный клапан, который рассчитан на 5-10 мм.рт.ст. На выходе установлен контрольный клапан рассчитанный на 5-10 мм.рт.ст., который сбрасывает в случае, когда создано искомое повышенное давление в брюшной полости. Интраперитонеальные сеансы оксигенотерапии проводились в течение 3-6 суток послеоперационного периода. Периодически продували дренажные трубки, чтобы не забивались фибриновыми пробками. Об эффективности предложенного способа судили по снижению уровня маркеров интоксикации (СРБ, МСМ, и ЛИИ), а также отделяемым из брюшной полости, УЗ признаками отсутствия жидкостных скоплений и гнойников. Предложенный способ успешно применяли у 8 больных с АХ.

Наряду с этим в клинике разработана методика профилактики гнойно-септических осложнений после видеолaparоскопических вмешательств. По разработанной методике после выполнения видеолaparоскопической холецистэктомии, санации брюшной полости к подпеченочному пространству через лапаропорт нагнетают кислород под давлением 5-10 мм.рт. ст. Далее в

подпеченочном пространстве оставляют дренажи для контроля, а выше пупка оставляют гильзу лапаропорта (рис.32.)



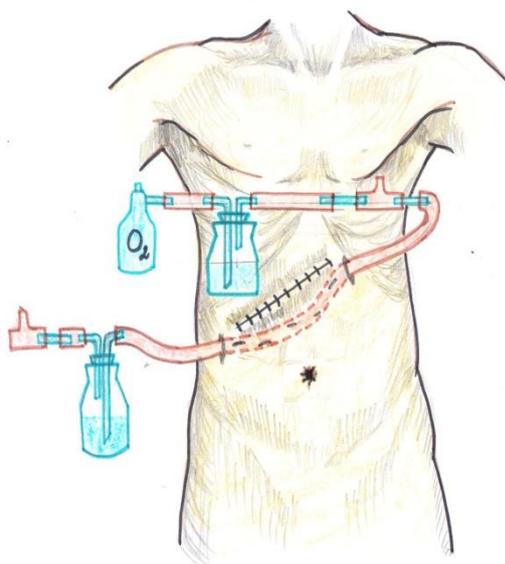
**Рисунок 32. - Видеолапароскопическая оксигенотерапия**

Сеансы видеолапароскопической оксигенотерапии осуществляют ещё в течение 3-5 дней. Снижение отделяемого из брюшной полости, эндотоксемии (ЛИИ, СРБ, МСМ), а также данные УЗИ свидетельствуют об эффективности лечения. По предложенной методике проведено успешное лечение 4 больных с АХ.

### **5.3.2. Разработка способа профилактики нагноений лапаротомных ран**

При деструктивных холециститах, а также при операциях по поводу АХ частота возникновения нагноений лапаротомных ран и развития послеоперационных грыж весьма повышено, так как имеются соответствующие условия для размножения анаэробной инфекции – наличие сгустков крови, гипоксия, сопутствующие заболевания. Для профилактики гнойно-воспалительных раневых осложнений в клинике разработана методика внутритканевой оксигенотерапии (**рац. удост. №3519/R674 от 04.06.2016**) Целью предложенного способа профилактики гнойно-воспалительных раневых осложнений является устранение гипоксии в тканях раны и максимальное удаление раневого детрита. Для достижения поставленной цели раневой

промежуток дренируется силиконовыми трубками со специальными прорезями длиной 2см в шахматном порядке по окружности в длину лапаротомной раны перед зашиванием последней. Данный вид прорезей не позволяет обтурировать просвет дренажа окружающими тканями, способ обеспечивает достаточную эвакуацию раневого детрита и равномерное распределение газообразного кислорода (рис.33).



**Рисунок 33. - Дренажирование лапаротомной раны и внутритканевой оксигенотерапии**

Способ осуществляется следующим образом. После ушивания апоневроза белой линии живота, накладывают швы на рану через все слои с захватом апоневроза. Дренажная трубка укладывается на апоневроз, концы которой выводятся наружу через контрапертуры в углах раны. Оба конца дренажной трубки через тройник соединяется с источником разряжения (груша-гармошка). Сеансы внутритканевой оксигенотерапии проводят через один из концов дренажной трубки соединяя через предохранительный клапан емкости Боброва соединяя с источником кислорода. Другой конец трубки соединяют через емкость Боброва с контрольным изьянклапаном. Предохранительный и контролирующий клапаны рассчитаны на 5-10 мм.рт. ст. сеансы

внутриклеточной оксигенотерапии проводится в течение 20-30 минут 2-3 раза в день. Между сеансами внутриклеточной оксигенотерапии дренаж соединялся к источнику разрежения. Дренаж удаляли через 3-5 дней.

Разработанная методика эффективно применялась в 9 наблюдениях.

Таким образом, разработанные методы профилактики послеоперационных осложнений у больных с АХ позволяют существенным образом улучшить результаты лечения этого тяжелого контингента больных.

#### **5.4. Непосредственные результаты лечения больных с анаэробным холециститом**

При хирургическом лечении АХ, как уже выше отмечали выполняли различные по характеру и объёму оперативные вмешательства, после выполнения которых, наблюдали следующие осложнения (табл. 21).

**Таблица 21. - Характер послеоперационных осложнений**

<b>Название осложнений</b>	<b>Количество</b>	<b>%</b>
Послеоперационные над- и подпеченочные абсцессы	6(4)	10,5 (7,0)
Послеоперационные желчеистечения	3(1)	5,3 (1,7)
Послеоперационные кровотечения	2	3,5
Печеночная недостаточность	3(2)	5,3 (3,5)
Флегмона передней брюшной стенки	3(2)	5,3 (3,5)
Послеоперационная эвентерация	2	3,5
Всего	19(9)	33,3

В зависимости от характера выполненных оперативных вмешательств послеоперационные осложнения были распределены таким образом (таблица 22).

**Таблица 22. - Характер послеоперационных осложнений**

Название осложнения	Традиционная открытая холецистэктомия (n=29)	Холецистэктомия из мини доступа (n=10)	Видеолапароскопическая холецистэктомия (n=11)	Черескожная холецистостомия под УЗ контролем (n=7)
Послеоперационные над- и подпеченочные абсцессы	3 (2)	1 (1)	1 (1)	1
Послеоперационные желчеистечения	-	1 (1)	2	-
Послеоперационные кровотечения	1	-	1	-
Печеночная недостаточность	2 (1)	-	-	1 (1)
Флегмона передней брюшной стенки	2 (2)	1	-	-
Послеоперационная эвентерация	2	-	-	-
Всего	10 (5)	3 (2)	4 (1)	2 (1)

Примечание: в скобках указано количество летальных исходов

Анализ результатов 29 традиционных открытых операций - холецистэктомии (n=21) и холециститэктомии с холедохолитотомией (n=7) по поводу АХ показало, что в 3 наблюдениях развились подпеченочные и надпеченочные послеоперационные абсцессы, которые были вскрыты и дренированы, из них в 2-х случаях понадобилось повторное и дренирование (рис.34).

**Рисунок 34. - Вскрытие и дренирование подпеченочного абсцесса**

В послеоперационном периоде от прогрессирующей интоксикации (n=1) и сердечно-сосудистой недостаточности (n=1) умерли 2 больных.

Послеоперационные внутрибрюшные абсцессы в наших наблюдениях характеризовались стертой клинической симптоматикой. Больные отмечали субфебрильную температуру, ноющие боли в животе лейкоцитоз не было. За счет того, что образующийся вокруг абсцесса инфильтрат бывает «рыхлым» его при пальпации определить не удавалось. Скудность клинических проявлений внутрибрюшных абсцессов привели к их поздней диагностике, иногда после их вскрытия в свободную брюшную полость. Лишь, комплексное рентгенологическое и ультразвуковое исследования позволили диагностировать внутрибрюшные абсцессы.

Послеоперационная печеночная недостаточность развилась у 2 пациентов, которое в 1 наблюдении закончилось летальным исходом. Весьма серьезным и опасным осложнением АХ, являлась флегмона передней брюшной стенки и лапаротомной раны (n=2). Послеоперационные эвентерации имели место в 2 наблюдениях (рис.35).



**Рисунок 35. - Тотальное нагноение лапаротомной раны с эвентерацией**

В 2 наблюдениях производили сшивание эвентерации по Савельеву-Савчуку с удовлетворительными результатами. Ещё в 2 наблюдениях

вследствие выраженной интоксикации и прогрессирования заболевания обусловленной анаэробной флегмоной передней брюшной стенки, отмечали летальные исходы. В 1 случае отмечали послеоперационное кровотечение из пузырной артерии, при этом выполняли релапаротомию и гемостаз. Гладкое послеоперационное течение.

После холецистэктомии из мини- доступа. Послеоперационные осложнения наблюдали в 3 случаях. При этом отмечали поддиафрагмальный абсцесс (n=1) и послеоперационное желчеистечение обусловленное повреждением гепатикохоледоха. Им выполнили вскрытие и дренирование абсцесса (n=1) и реконструктивное вмешательство, которые закончились летальными исходами. Ещё в одном наблюдении диагностировали анаэробную флегмону (рис.36).



**Рисунок 36. - Анаэробная флегмона передней брюшной стенки**

Необходимо отметить, что диагностика неклостридалной инфекции в послеоперационной ране часто затруднена из-за отсутствия классических признаков воспаления. Отсутствует гипертермия, лейкоцитоз со сдвигом влево. На 2-3 сутки после операции в области раны появляются признаки неклостридалной анаэробной инфекции: незначительная гипертермия, тестоватый отек без четкой ограниченности. В последующем тестоватый отек

нарастает, за счет чего кожные швы врезаются в ткани. Боли в ране носят постоянный ноющий характер и не бывают интенсивными. При ревизии раны кардинальным симптомом являлась выделение серозно-геморрагического бурого экссудата, с неприятным запахом, который при надавливании на края раны свободно стекало из мягких тканей на дно раны. Жировая клетчатка грязно-серого цвета, при манипуляции в ране отсутствует болезненность и капиллярное кровотечение. Характерным было наличие в экссудате капель жира, реже пузырьков газа. Крепитация тканей во всех случаях отсутствовала. В 2 наблюдениях мышцы, прилегающие к некротизированным фасциям также вовлекались в патологический процесс. При этом мышцы тусклого цвета напоминали «вареное мясо», пропитанное серозно-геморрагическим или серозно-гнойным экссудатом.

Только своевременное распускание швов лапаротомной раны, вскрытые и дренирование флегмоны с применением препаратов содержащих активные формы кислорода способны оказывать положительный эффект.

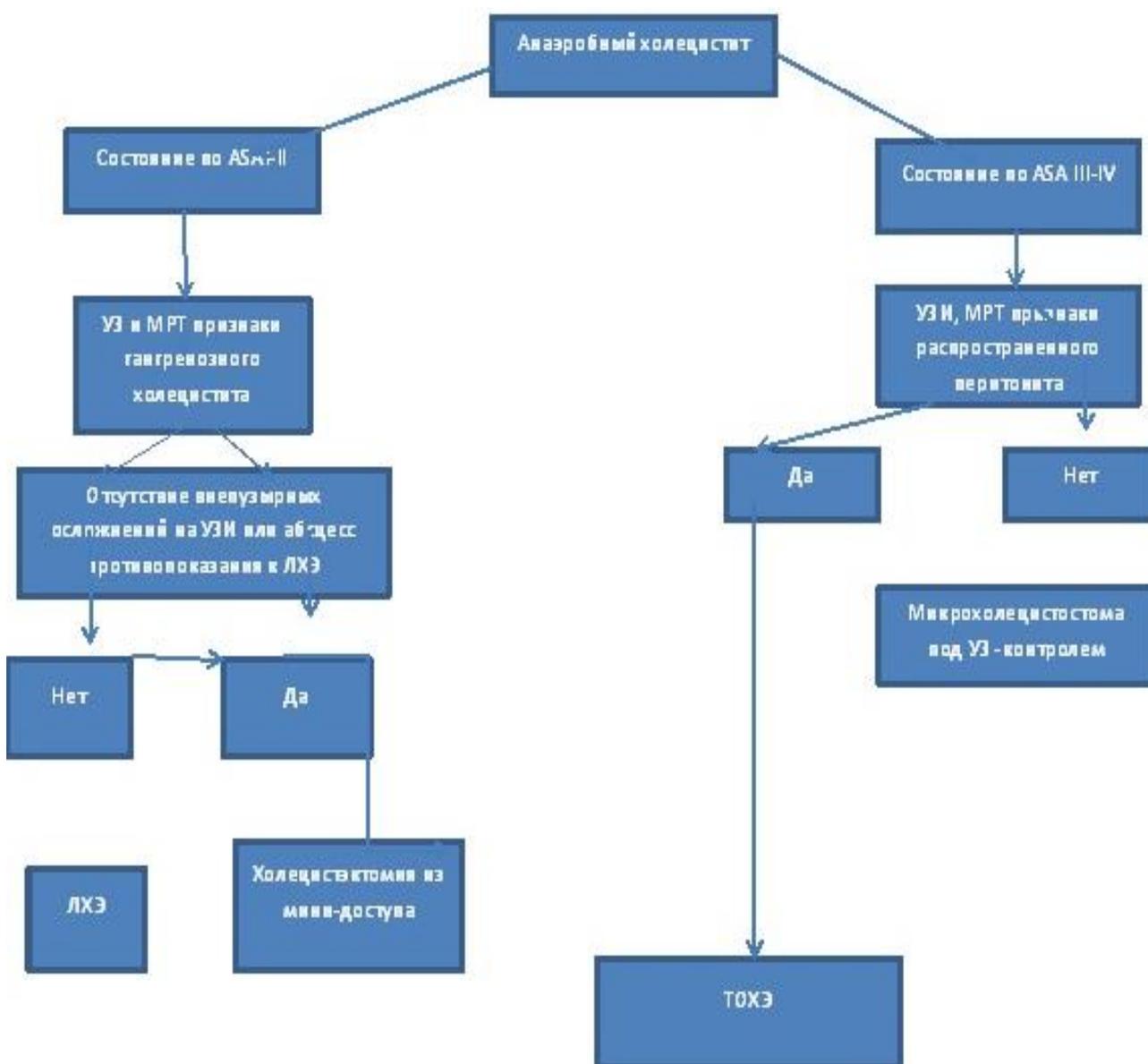
Комплексное лечение – вскрытые и дренирование флегмоны с местным лечением раны и антибактериальной терапии позволили вылечить больного.

Видеолапароскопические вмешательства были выполнены 11 пациентам с АХ. Послеоперационные осложнения имели места у 4 пациентов. В 2 случаях послеоперационные желчеистечения I-II степени, которые самостоятельно без консервативных мероприятий прекратились, в 1 послеоперационные кровотечения из ложа желчного пузыря, которое после релапароскопии и электрокоагуляции прекратились. В 1 наблюдении отмечали поддиафрагмальный абсцесс, который был вскрыт, больной, несмотря на это умер от острого инфаркта миокарда.

Самым тяжелым больным (n=7) с АХ выполняли чрезкожную холецистостомию под УЗ-контролем. В послеоперационном периоде в 2 случаях отмечали осложнения в виде подпеченочного абсцесса (n=1) и прогрессирующей печеночной недостаточности (n=1) от которой, больной и скончался.

Таким образом, после выполнения различных по объёму и характеру оперативных вмешательств в целом в 19 (33,3%) наблюдениях из 57 отмечали послеоперационные осложнения, которые в 9(15,8%) случаях сопровождались летальным исходом.

Проведенное комплексное обследование и лечение 57 пациентов с АХ позволило нами в клинике разработать алгоритм выбора метода лечения больных с АХ (рис.37).



**Рисунок 37. - Алгоритм выбора вида хирургического пособия при АХ**

При госпитализации больных с АХ вначале необходимо оценить тяжесть состояния по ASA при АХ с ASA I-II степени –показана радикальная

операция –холецистэктомия. Операция должна быть выполнена в срочном порядке. Все вмешательства, включая при остром холецистите с явлениями перитонита, должны выполняться в дневное время. При выборе варианта миниинвазивной холецистэктомии необходимо руководствоваться общими противопоказаниями к лапароскопии и визуализацией перивезикальных изменений на УЗИ. К ним относятся перивезикальные инфильтраты или абсцесс, большое количество свободного выпота не только в подпеченочном пространстве, но и в других отделах брюшной полости. При отсутствии таковых показано видеолапароскопическая холецистэктомия. Если у больного имеются общие противопоказания к лапароскопической холецистэктомии или при УЗИ определяется перивезикальные изменения предпочтительно выполнение холецистэктомии из мини-доступа.

Симптоматика распространенного перитонита требует экстренной открытой операции. В случае тяжелого состояния больного ASAIII-IV, без явлений механической желтухи, холангита показана установка микрохолецистостомы под УЗ-контролем с последующим решением вопроса о двухэтапном или окончательном варианте лечения. Если при выполнении видеолапароскопической холецистэктомии возникает показания к конверсии доступа, предпочтителен переход на минилапаротомию. Если во время выполнения минилапаротомной холецистэктомии возникает аналогичная ситуация переходят к открытой операции. При проявлении симптоматики заболевания внепеченочных желчных протоков на фоне АХ, в случае преобладания симптомов последнего, требуется выполнение холецистэктомии из мини-доступа с вмешательством на протоковой системе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении всей истории медицины проблема диагностики и лечения осложненных форм ОХ никогда не теряла своей актуальности. При воспалительных заболеваниях желчного пузыря анаэробной инфекции принадлежит особое место. Необходимо отметить, что анализ литературных данных убедительно показывают недостаточную освещенность данной проблеме значительного числа хирургов. Это диктует необходимость освещения знания по анаэробной инфекции в хирургии и в патологии желчевыводящей системы. Диагностика АХ представляет значительные сложности, что обусловлено сложностями обнаружения анаэробных микроорганизмов в биоматериалах. Неудовлетворительные результаты лечения больных с АХ во многом обусловлены тяжестью эндотоксемии характером осложнений и развития органной дисфункции.

В настоящей работе клинический материал включает результаты комплексного обследования и лечения 57 пациентов с АХ. Распределение больных с АХ показало, что наиболее часто заболевают пациенты старше 40 лет и преимущественно мужского пола. Так, пациентов старше 41 года составило 41(71,9%) больных, от 41 до 60 лет 14(24,6%) и лишь 5 пациентов (8,8%) с АХ были в возрасте до 40 лет. Количество мужчин с АХ составило 36(63,2%), женщин- 21(36,8%). В отличие от других видов острого холецистита АХ больше страдают мужчины. Сроки госпитализации больных с АХ имеет существенное значение т.к. у этого контингента больных деструктивные процессы в желчном пузыре происходят значительно быстрее, что обусловлено нарушением кровообращения по пузырной артерии и её ветвей. В сроки от 24 до 48 часов поступили 18 (31,6%) больных, а свыше 48 ч. - 16 (28,1%) пациентов, как ни парадоксально 25 пациента из этих групп были пожилого и старческого возраста и лишь 9 (15,8%) пациентов молодого (n=2) и зрелого (n=7) возраста. В сроки от 6 до 24 часов в клинику поступили 21 (36,8%) пациентов и в 2 наблюдениях больные поступали в сроки до 6 часов.

Анализ клинического материала показало, что из 57 пациентов лишь у 21(36,8%) имело место наличие конкрементов в желчном пузыре и в внепеченочных желчных протоках (n=8).

Кроме этого необходимо отметить, что кластридальная форма АХ наблюдали у 6 (10,5%) пациентов) из 57 и у 51 (89,5%) некластридальный анаэробный холецистит. Клиническое проявление кластридального и некластридального АХ, практически не отмечались друг от друга, лишь с той разницей, что при кластридальном АХ проявления эндотоксемии были значительно выражены. Полученные нами данные совпадают с данными Я.Х. Джалашев[40].

В клиническом проявлении заболевания присуще более тяжелое клиническое проявление. Начало заболевания в 87% наблюдений характеризовалась внезапным появлением болей различной интенсивности, которые чаще локализуются в правом подреберье. Их появление, как правило. Не связано с такими провоцирующими факторами как прием пищи или физическая нагрузка. Клиническое течение заболевания во многом зависит от выраженности воспаления стенок желчного пузыря, этиологических факторов (кластридальная или некластридальная) длительности заболевания, сопутствующих заболеваний и общего состояния больных. В комплексе жалоб наряду с болевым синдромом ведущее место занимает диспепсические расстройства. Главным из них следует считать тошноту и рвоту не приносящее облегчение и встречающейся у 54 (94,7%) больных. Нарастающая интоксикация вследствие гангрены желчного пузыря, которое у значительного числа больных осложняется перфорацией и развитием перитонита, являются причиной напряжения мышц передней брюшной стенки и парез тонкой кишки. Температурная реакция у 37 (64,9%) больных с АХ отражало истинное состояние пациентов. У 42 (73,7%) пациентов наблюдали тахикардию превышающее 100 уд в 1 мин. чем выраженное тахикардия, тем значительные оказались морфологические изменения в стенке желчного пузыря.

Клиническое проявление АХ во многом зависит от морфологических изменений в желчном пузыре и характера осложнений. Так, в 24 (42,1%) наблюдениях имело место гангренозный холецистит, в 8 (14,0%) гангренозный холецистит с местным перитонитом. Перфорация желчного пузыря имело место у 25(43,9%) пациентов осложненное перитонитом (n=18) и внутрибрюшными гнойниками (n=7).

Следует отметить, что для активной жизнедеятельности анаэробных микроорганизмов необходимы биологические среды, где наблюдается выраженное нарушение кровообращения и ишемии. При этом возраст пациентов и сопутствующие заболевания имеющейся у этого контингента больных в значительной степени благопрепятствуют условия для жизнедеятельности анаэробных микроорганизмов. Известно, что главным механизмом в развитии АХ является ишемия стенки желчного пузыря, обусловленная нарушением кровообращения. При сахарном диабете (n=21), общем атеросклерозе и гипертонической болезни (n=17) происходит сужение, а иногда полная облитерация желчного пузыря, что создают благоприятные условия для развития анаэробной инфекции.

Больные с АХ относят к самым тяжелым, что обусловлено выраженной эндотоксемией, возрастом больных и сопутствующими заболеваниями, требующих специального комплексного подхода. По степени операционно-анестезиологического риска в соответствии с дополненной классификацией Американской ассоциации анестезиологов (ASA), больные с АХ распределены следующим образом. Наибольшее количество больных - 43 составили лица с III-IV степенью риска, крайне высокой риском наблюдаются у 2 больных.

Анализ результатов клинико-лабораторных исследований крови и данных Колесов А.П. и соавт. [54] и Кочеровец В.И. и соавт. [58] показало, что у больных с АХ наблюдаются изменения характерные для интоксикационного синдрома. Значительные нарушения в показателях красной крови были обнаружены у больных с кластридальным АХ (n=6). У этих больных на фоне снижения уровня общего белка ( $53,4 \pm 1,5$  г/л) и альбуминов -  $43,4 \pm 1,1\%$ .

Причиной снижения этих показателей была обусловлена выраженной эндотоксемии и понижением процессов биосинтеза белка. Значительные изменения наблюдали в показателях эндогенной интоксикации у обеих групп больных. Исследование показателей маркеров эндотоксемии МСМ, СРБ и ЛИИ указывали на наличие выраженной эндотоксемии. Так, при некластридальной и кластридальной АХ показатели МСМ составило  $0,425 \pm 0,016$  усл.ед и  $0,610 \pm 0,018$  усл.ед, СРБ -  $174,2 \pm 10,2$  мг/л и  $210,3 \pm 8,2$  мг/л, а ЛИИ -  $3,9 \pm 1,1$  ед и  $5,0 \pm 0,6$  ед.

Следует отметить, что чем выражены деструктивные процессы в стенке желчного пузыря и характер осложнений, тем выше содержания уровня СРБ. Так, при гангренозном холецистите уровень СРБ достигало  $385,8 \pm 10,4$  м/г, МСМ -  $0,874 \pm 0,014$  усл.ед, а при перфорации желчного пузыря и развития перитонита СРБ -  $437,2 \pm 12,1$  мг/л, МСМ -  $0,921 \pm 0,017$  усл.ед.

Такие высокие показатели эндотоксемии у больных с АХ были обусловлены анаэробной интоксикацией, выделением токсинов, которые вызывают токсическое повреждение печени. Подтверждением сказанного является повышение уровня АЛат -  $0,83 \pm 0,011$  ммоль/л и АсАт -  $0,72 \pm 0,014$  ммоль/гл.

Следует отметить, что морфологические изменения в желчном пузыре и развитие осложнений в значительной степени негативно влияли на функциональное состояние печени у больных с АХ. Так, при гангренозном холецистите уровень билирубина ( $21,2 \pm 1,1$  мкмоль/л) значительно ниже, чем при перфоративном ( $26,3 \pm 1,3$  мкмоль/л) холецистите с явлением местного перитонита и больных перфоративным холециститом с распространенным перитонитом ( $27,1 \pm 1,1$  мкмоль/л). Из печеночных проб достоверных различий есть только по показателям АсАт ( $0,73 \pm 0,12$  ммоль/гл) при гангренозном холецистите значительно ниже при осложненных перфоративных холециститах с явлениями перитонита. Уровень АсАт при гангренозном холецистите с перфорацией занимал промежуточное место, но при этом достоверно отличаются от других форм. Поражение печени при морфологическом

исследовании биоптатов печени у этого контингента больных были выявлены различной степени выраженности токсического гепатита. Токсическое поражение печени при АХ зависит от тяжести деструктивных изменений в желчном пузыре, характера анаэробной микрофлоры, а также внепузырных осложнений, которые в целом могут стать причиной печеночной недостаточности.

Как уже неоднократно отметили анаэробные микроорганизмы активно развиваются в органах и тканях, где имеется гипоксия и нарушение микроциркуляции. Для прогрессирования нарушения микроциркуляции важное значение имеет заболевания способствующие нарушению кровообращения, а также пожилой и старческий возраст. У пациентов с АХ наблюдаются значительные сдвиги в показателях свёртываемости крови (время свертывания  $4,12 \pm 0,1$  мин., тромбопластиновая активность  $-85,1 \pm 6,4\%$ , фибриноген  $-2,43 \pm 0,42$  г/л) Наряду с этим отмечалась снижение уровня гепарина ( $4,8 \pm 0,7$  ед/мл) антитромбина III ( $61,4 \pm 5,1\%$ ), снижение вязкости крови и агрегации тромбоцитов ( $5,2 \pm 0,8$  мин.). эти изменения подчеркивают тот факт, что для развития и прогрессирования анаэробных микроорганизмов созданы все благоприятные условия.

Для диагностики АХ в 32(56,1%) наблюдениях больным проводили рентгенологическое исследование. Так, при проведении обзорной рентгеноскопии у 12(21,1%) пациентов из 35 выявляли газ в проекции желчного пузыря. В полости желчного пузыря скопление газа определялось в виде овального просветления с горизонтальным уровнем жидкости - симптом газового покрывало. В 17 случаях при перфорации желчного пузыря наличие свободного газа определяли в брюшной полости и поддиафрагмальном пространстве. Кроме специфических рентгенологических признаков АХ (наличие газа в желчном пузыре, свободный газ в брюшной полости) в 3 наблюдениях определяли косвенные признаки - высокое стояние и ограничение подвижности правого купола диафрагмы. В 7 (19,4%) наблюдениях из 36 рентгенологический метод исследования был неоинформативным.

Комплексное УЗИ проведено 54 пациентам (94,7%) из 57. Во время УЗИ у 13 пациентов диагностировали наличие «пузырьков» воздуха в просвете желчного пузыря напоминающее таковое пузырьков в бокале с шампанское-симптом «шипучего» желчного пузыря. Ультразвуковая семиотика при АХ во многом определялась объёмом газа находившимся в просвете желчного пузыря. Так, в 8 наблюдениях при небольшом скоплении газа визуализировали стенку пузыря в виде узкой эхогенной зоны с тонкими кольцеобразными порошкообразной, похожей на снег тенью. При значительном скоплении газа в просвете желчного пузыря в 11 наблюдениях при УЗИ определялось широкая эхогенная зона с «снегообразными включениями». Наряду с этим при проведении УЗИ у больных АХ диагностировали различные морфологические изменения в стенке желчного пузыря косвенно свидетельствующее об анаэробном поражении желчного пузыря. При АХ ведущим предрасполагающим фактором его развития является нарушения кровообращения по пузырной артерии и ее ветвям. В клинике для диагностики деструктивных холециститов эффективно применяется УЗИ с ЦДК (патент РФ №102 от 17.12.2007г). При исследовании кровотока в стенке желчного пузыря у больных с АХ, частота визуализации сосудов превышало зарегистрированную и составило I- сегменте -63,8%, II-63,7%, в III- 79,6% и в IV -18,4%. При гангренозном АХ (n=10) ни в одном случае в стенке желчного пузыря кровотока не визуализировался. Однако в 3 наблюдениях при наличии АХ УЗИ с ЦДК дало возможность предполагать гангренозный холецистит. При изучении кровотока в пузырной артерии установлено, что у пациентов без соответствующей патологии желчевыводящей системы величина RI составила  $0,75 \pm 0,02$ , тогда как при нарастании ишемии и имеющейся сопутствующей патологии у пациентов с гангренозным холециститом RI составило  $0,62 \pm 0,2$ . Из этого сделать заключение, что при деструктивных изменениях в стенке желчного пузыря наблюдается тенденция к снижению индекса периферического сопротивления в пузырной артерии.

МРТ проведено 4 пациентам АХ с целью дифференциальной диагностики АХ с другими заболеваниями сопровождающейся перфораций или перитонитом.

Видеолапароскопия для диагностики АХ выполнена 14 больным. Во всех наблюдениях ургентная видеолапароскопия была высокоинформативной. Данный метод выполнялась с диагностической целью исключительно для дифференциальной диагностики отличить процессы требующие неотложного оперативного вмешательства от заболеваний, при которых применяют консервативная терапия. Из 14 наблюдений в 3 наблюдениях видеолапароскопия дало основания выполнить традиционную открытую холецистэктомию с санацией брюшной полости, а в 11 она была эффективно трансформирована в лечебное пособие.

При выполнении видеолапароскопии диагностировали различные морфологические виды деструктивного АХ. Наряду с пузырьными осложнениями видеолапароскопия позволила в 2 наблюдениях диагностировать внепузырные осложнения - желчный перитонит.

Таким образом, МРТ и видеолапароскопия являются высокоинформативными методами диагностики и дифференциальной диагностики АХ. На основании проведенных нами комплексной диагностики 57 больных с АХ в клинике разработан алгоритм диагностики. Согласно разработанному алгоритму на основании жалоб и объективных методов исследований пациентов с АХ проводят обзорную рентгеноскопию, УЗИ и исследуют показатели эндотоксемии. При подтверждении диагноза выполняют оперативное вмешательства. В сомнительных же ситуациях больным АХ назначают МРТ при подтверждении – операция, а при сомнении выполняются видеолапароскопия, которая позволяет ставить показания к традиционной открытой либо видеолапароскопической холецистэктомии.

Для подробного и всестороннего изучения этиологических форм АХ проведено исследованию 46 посевов желчи из просвета желчного пузыря и 38 биоптатов стенки желчного пузыря для микробиологического

исследования. Выделено при этом 8 штаммов и 31 ассоциация анаэробов с аэробами. Наличие бактериохлолии обнаружено у 39 из 46 обследованных пациентов. Микробиологические исследования показали, что качественный и количественный микробный состав желчи и биоптатов стенок желчного пузыря при АХ зависело от степени деструктивных процессов в желчном пузыре, сроков заболевания и возраста больных и сопутствующих заболеваний. Микробный состав анаэробов наиболее разнообразен и агрессивен, когда отмечалась перфорация желчного пузыря с развитием распространенного перитонита. В этих случаях на среде эндо вырастали округлой формы фуксиново-красные колонии факультативного анаэроба *E. Coli* и бесцветные колонии *P. Velgaris*, на кровяном агаре зернистые колонии давали сплошной рост. Наиболее часто высевались неклостридиальные анаэробные микроорганизмы: *Peptostreptococcus nieros* в 21 (36,8%) случаях, *Peptostreptococcus magnus*- 18 (31,6%), *Eubacterium lentum* -10, *Bieferoides fecalis*- 9. В 9 (15,8%) наблюдениях высевались *Clostridium perfaringeus*. Вариация числа бактериальных тел при этом составило от  $1,4 \times 10^3$  до  $1,36 \times 10^4$  КОЭ/г. При гангренозном холецистите в 18 наблюдениях по мере возрастания деструктивных процессов в стенке желчного пузыря наблюдалось рост бактериальных тел в желчи и биоптатах желчного пузыря, которое составило – от  $2,9 \times 10^3 \pm 0,75 \times 10^3$  КОЭ/г, а у пациентов с перфорацией желчного пузыря (n=7) до  $7,2 \times 10^8 \pm 3,1 \times 10^2$  КОЭ/г. При посеве высевались грамотрицательные палочки с высокой степенью полиморфизма, которые в мазках располагаются по одиночке, реже парами. Для идентификации бактерий необходимо 48 часов в зависимости от среды выращивания.

Комплексное микробиологическое исследование желчи, биоптатов стенки желчного пузыря показало, что аэробными компонентами неклостридаальной анаэробной инфекции являются различные ее штаммы и их ассоциации. Так, в 19 наблюдениях выделено ассоциация различных аэробных микроорганизмов. Кишечная палочка как факультативный анаэроб присутствовал в 17 случаях при ассоциации с аэробами.

Для понимания сущности патогенеза проксимального перемещения неклостридалной анаэробной инфекции и развития АХ у 24 пациентов было изучено содержание холестерина и желчных кислот в пузырной и печеночной желчи. Результаты исследования показали, что во всех 24 наблюдениях отмечалось статистически достоверное снижение уровня желчных кислот как в пузырной ( $728,1 \pm 62,5$  мг%), так и печеночной желчи ( $547,8 \pm 72,3$  мг%). Параллельно с этим наблюдали и снижения уровня холестерина, за счет большого синтеза желчных кислот из холестерина.

Далее для более детального изучения влияние биохимического состава желчи на бактериальную транслокацию бактерий были изучены влияния степени выраженности билиарной недостаточности на количественные соотношения анаэробов в желчи. По мере прогрессирования билиарной недостаточности наблюдается проксимальные перемещения неклостридалных анаэробов споследующем попаданием их в печень и желчь и развитием АХ. Так, при билиарной недостаточности II-III степени количество бактериальных тел в 1 г желчи составляет  $2,9 \times 10^3 \pm 0,75 \times 10^3$  КОЭ и  $7,2 \times 10^8 \pm 3,1 \times 10^2$  КОЭ.

Таким образом, в результате снижения уровня концентрации желчных кислот в желчи происходит снижения бактерицидных свойств желчи. Это в свою очередь благопрепятствует проксимальному перемещению анаэробов, попадание ее в печень и последующем инфицированием желчи и развитием АХ. Проведенное исследование дало основание разработать патогенетическую концепцию АХ.

По данным опытом Мидленко О.В. [70] и собственных опытов лечение больных с АХ только хирургическое, это обусловлено тем, что желчный пузырь деструктивно изменен, наблюдается внепузырные осложнения. Операцией выбора является холецистэктомия. Необходимо отметить, что больные с АХ, как правило, это пациенты пожилого и старческого возраста с массой сопутствующими заболеваниями в связи с этим в зависимости от клинической ситуации возможны и выполнение миниинвазивных вмешательств. При

проведении комплексной предоперационной подготовки больных с АХ средняя продолжительность, которой составило 2-6 часов нуждались 34 из 57 больных. В остальных случаях необходимости к ней не было, т.к. пациенты были компенсированными на фоне выполняемой в послеоперационном периоде инфузионной и антибактериальной терапии.

Показанием к проведению предоперационной подготовки являюсь:

- Выраженный эндотоксикоз с септическим состоянием
- Осложнения АХ перитонитом
- Печеночная недостаточность

Основными мероприятиями предоперационной подготовки были:

- катетеризация центральных вен, эпидурального пространства и мочевого пузыря;
- введение антигипоксических и антиоксидантных препаратов;
- введение препаратов улучшающее метаболизм печени;
- введение антибактериальных препаратов;
- медикаментозная коррекция нарушений сердечно-сосудистой, дыхательной и выделительной системы.

Для выбора наиболее патогенетически обоснованного метода лечения АХ в клинике на основании проведенных комплексных методов диагностики разработаны объективные критерии выбора способов оперативных вмешательств при АХ. Для выбора способа и объёма операции предстоящей операции ориентировались по 5 критериям, которые позволяют выбрать наиболее оптимальный метод хирургического пособия. При АХ выполняли самые разнообразные по характеру и объёму оперативные вмешательства. Согласно разработанным критериям в 29 наблюдениях выполняли: традиционные открытые вмешательства в сочетании с вмешательствами на внепеченочные желчные протоки (n=8). Кроме этого в 11 случаях производили видеолапароскопическую холецистэктомию, а в 7 чрескожную холецистэктомию подУЗ – контролем и в 10 – холецистэктомию из мини доступа. Холецистэктомию из мини-лапаротомного доступа (n=10).

Использовали правосторонний трансректальный доступ. Длина кожного разреза варьировала от 3 до 5 см. после введения в брюшную полость отграничивающих марлевых тампонов устанавливали 4-5 ретракторов, которые фиксировали к кольцу ранорасширителя. В дальнейшем ход операции соответствует открытой холецистэктомии.

Традиционная холецистэктомия выполнялась (n=21) при АХ и АХ с холедохолитиазом (n=8) и ЛХЭ выполняли (n=11). Чрезкожные пункционные вмешательства под УЗ- контролем выполняли 7 пациентам с АХ в качестве первого этапа лечения. Производили пункционную микрохолецистостомию под УЗ –контролем под местной анестезии с помощью зонтиков стилет-катетеров. Как правило, микрохолецистостомию под УЗ-контролем проводилим у соматически отягощенных пациентов.

Во время выполнение оперативных вмешательств по поводу АХ производили забор желчи и биоптатов стенок желчного пузыря, для изучения характера анаэробной микрофлоры и определяли их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Бактериальное исследование биоматериалов проведено 46 больным в 39 наблюдениях результат посевов были положительными. При этом выделено 78 штаммов и 31 ассоциации анаэробов с аэробами. Грамотрицательные микроорганизмы высеивались в 28 (71,8%) наблюдениях, грамположительные в 11(28,2%) наблюдениях. После того как была получена антибиотикограмма определяли чувствительность микроорганизмов желчи и биоптатов стенки желчного пузыря к антибиотикам. При определении чувствительности к антибиотикам микрофлоры желчи установлено, что грамотрицательная анаэробная флора в 27 случаев была чувствительна ципрофлоксацину, цефтриаксону, цефалотину и в 26 случаев цефтриаксону. Грамположительная флора в 10 наблюдениях к ципрофлоксацину и цефтриаксону, а в 9 к цефтриаксону и цефалотину.

Наряду с хирургическими методами лечения АХ важное значение придавали комплексной консервативной антибактериальной и дезинтоксикационной терапии заболевания.

При АХ хирургическая санация, безусловно, имеет важное значение, однако известно, что источником эндотоксемии и микробной инвазии желчи является печень, куда из портального русла попадают анаэробные микроорганизмы и их токсины. Наличие портальной бактеремии и эндотоксемии в ряде случаев становятся причиной послеоперационной недостаточности и летальных исходов.

Повышение эффективности лечения АХ возможно введением лекарственных средств и антибиотиков непосредственно в печень через портальное русло. Это позволяет локально в печени создать высокую концентрацию препаратов и тем самым снизить бактериальную обсемененность и функциональное состояние печени.

В клинике разработана методика внутриворотального введения лекарственных средств при лечении АХ (рац. удост. №351/R672 от 02.05.2016)

По разработанной методике после выполнения оперативных вмешательств (традиционных, мини-лапаротомных и тд.) производят разрез кожи на 2-3 см выше пупка. После выделения круглой связки печени и идентификации пупочной вены с помощью пуговчатого зонда производят реканализацию пупочной вены и по ней в пупочной вене в проксимальном направлении вводится подключичный катетер и фиксируется к ней капроновыми швами. При выполнении традиционных открытых вмешательств осуществляли катетеризацию v. gastroepiploicasinistra. В послеоперационном периоде через установленный катетер в портальное русло осуществляют инфузию антибиотиков согласно их чувствительности, а также препаратов улучшающие функциональное состояние печени и ремаксол по 200,0 капельно. После проведения внутриворотальной антибактериальной терапии и введения лекарственных средств улучшающие метаболизм печени в значительной степени улучшились показатели эндотоксемии и функции печени. Так, на 3-4

сутки внутривенного введения лекарственных средств наблюдали снижение уровня цитолитических ферментов – АсАт (с  $1,12 \pm 0,21$  ммоль/г/л до  $0,39 \pm 0,05$  ммоль/г/л) и АсАт (с  $1,27 \pm 0,25$  ммоль/г/л до  $0,49 \pm 0,09$  ммоль/г/л). Подобные изменения отмечали в динамике параметров эндотоксемии - СРБ (с  $172,4 \pm 11,2$  мг/л до  $42,3 \pm 3,9$  мг/л) и ЛИИ (с  $3,82 \pm 0,16$  усл.ед до  $1,9 \pm 0,7$  усл.ед.). Предложенная методика эффективно использована у 12 пациентов с АХ.

При лечении пациентов АХ в раннем послеоперационном периоде нередко наблюдаются гнойно-септические осложнения в виде над- и поддиафрагмальных и межкишечных абсцессов за счет анаэробной неклостридалной инфекции главного этиологического АХ.

Травматичные выполнение операции, сопутствующие заболевания, возраст пациентов, создают все благоприятные условия для прогрессирования гипоксии, нарушения микроциркуляции и развития гнойно-септических осложнений в результате агрессии неклостридалных микроорганизмов.

В этой связи в клинике разработана методика профилактиким внутрибрюшных гнойно-септических осложнений (**рац. удост. №351/R671 от 02.05.2016**) путем подавления роста анаэробных микроорганизмов и устранения гипоксии. Учитывая тот факт, что кислород под повышенным давлением действует губительно на анаэробную флору, позволяет устранить гипоксию в тканях в клинике разработано способ длительной интраоперационной оксигенотерапии под повышенным давлением. По предложенной методике после выполнения холецистэктомии, любым способом, санации брюшной полости через контрпертуры в правом подреберье проводили дренаж в подпеченочное пространство, кроме этого дренажи укладывали в правом и левом поддиафрагмальном пространствах. После чего через контрпертуры в правом подреберье проводили трубку и соединяли с емкостью Боброва. Далее кислород подавался из источника через вход предохранительный клапан, который рассчитан на 5-10 мм.рт.ст. На выходе установлен контрольный клапан рассчитанный на 5-10 мм.рт.ст., который

сбрасывает в случае, когда создано искомое повышенное давление в брюшной полости. Интраперитонеальные сеансы оксигенотерапии проводились в течение 3-6 суток послеоперационного периода. Периодически продували дренажные трубки, чтобы не забивались фибриновыми пробками. Об эффективности предложенного способа судили по снижению уровня маркеров интоксикации (СРБ, МСМ, и ЛИИ), а также отделяемым из брюшной полости, УЗ признаками отсутствия жидкостных скоплений и гнойников. Предложенный способ успешно применяли у 8 больных с АХ.

Наряду с этим в клинике разработана также методика профилактики гнойно-септических осложнений после видеолапароскопических вмешательств. По разработанной методике после выполнения видеолапароскопической холецистэктомии, санации брюшной полости к подпеченочному пространству через лапаропорт нагнетают кислород под давлением 5-10 мм.рт. ст. Далее в подпеченочном пространстве оставляют дренажи для контроля, а выше пупка оставляют гильзу лапаропорта. Сеансы видеолапароскопической оксигенотерапии осуществляют ещё в течение 3-5 дней. Снижение отделяемого из брюшной полости, эндотоксемии (ЛИИ, СРБ, МСМ), а также данные УЗИ свидетельствуют об эффективности лечения. По предложенной методике проведено лечение 4 больных с АХ.

При деструктивных холециститах, а также при операциях по поводу АХ частота возникновения нагноений лапаротомных ран и развития послеоперационных грыж весьма повышено. Имеющейся при этом адекватные условия для размножения анаэробной инфекции – наличие сгустков крови, гипоксия, сопутствующие заболевания. Для профилактики гнойно-воспалительных раневых осложнений в клинике разработана методика внутритканевой оксигенотерапии (**рац. удост. №3519/R674 от 04.06.2016**) Целью предложенного способа профилактики гнойно-воспалительных осложнений является устранение гипоксии в тканях раны и максимальное удаление раневого детрита. Для достижения поставленной цели раневой промежуток дренируется силиконовыми трубками со специальными прорезями длиной 2см

в шахматном порядке по окружности в длину лапаротомной раны перед зашиванием последней. Данный вид прорезей не позволяет обтурировать просвет дренажа окружающими тканями, способ следует достаточной эвакуации раневого детрита и равномерному распределению газообразного кислорода. Способ осуществляется следующим образом. После ушивания апоневроза белой линии живота, накладывают швы на рану через все слои с захватом апоневроза. Дренажная трубка укладывается на апоневроз, концы которой выводятся наружу через контрапертуры в углах раны. Оба конца дренажной трубки через тройник соединяется с источником разряжения (груша-гармошка). Сеансы внутритканевой оксигенотерапии проводят через один из концов дренажной трубки соединяя через предохранительный клапан емкость Боброва соединяя с источником кислорода. Другой конец трубки соединяют через емкость Боброва с контрольную изянклапаном. Предохранительный и контролирующий клапаны рассчитаны на 5-10 мм.рт.ст. сеансы внутритканевой оксигенотерапии проводится в течение 20-30 минут 2-3 раза в день. Между сеансами внутритканевой оксигенотерапии дренаж соединялся к источнику разрежения. Дренаж удерживали через 3-5 дней.

Разработанная методика эффективно применяли в 9 наблюдениях.

Анализ результатов 29 традиционных открытых операций - холецистэктомии (n=21) и холециститэктомии с холедохолитотомией по поводу АХ показало, что в 3 наблюдениях диагностировали подпеченочные и надпеченочные послеоперационные абсцессы, которые были вскрыты и дренированы 5 раз. В послеоперационном периоде от прогрессирующих интоксикаций (n=1) и сердечно-сосудистой недостаточности умерли 2 больных. Послеоперационная печеночная недостаточность развилась у 2 пациентов, которое в 1 наблюдений закончилось летальным исходом. Весьма серьезным и опасным осложнением АХ, являлась флегмона передней брюшной стенки и лапаротомной раны (n=2) и послеоперационные эвентерации имеющее место в 2 наблюдениях. В 2 наблюдениях производили ушивание эвентерации по Савельеву-Савчуку с удовлетворительными результатами. Ещё в 2

наблюдениях вследствие выраженной интоксикации и прогрессирования заболевания обусловленной анаэробной флегмоной передней брюшной стенки, отмечали летальные исходы. В 1 случае отмечали послеоперационное кровотечение из пузырной артерии, при этом выполняли релапаротомию и гемостаз. Гладкое послеоперационное течение. В 10 наблюдениях выполняли холецистэктомию из мини- доступа. Послеоперационных осложнений наблюдали в 3 случаях. При этом в 2 случае отмечали поддиафрагмальные абсцессы (n=1) и послеоперационные желчеистечения обусловленной повреждением гепатикохоледоха в обоих случаях выполняли вскрытые и дренирование абсцесса (n=1) и реконструктивные вмешательства, которые закончились летальными исходами. Ещё в одном наблюдении диагностировали анаэробную флегмону. Необходимо отметить, что диагностика неклостридалной инфекции в послеоперационной ране часто затруднена из-за отсутствия классических признаков воспаления. Отсутствует гипертермия, лейкоцитоз со сдвигом влево. На 2-3 сутки после операции в области раны появляются характерные признаки неклостридалной анаэробной: незначительная гипертермия, тестоватый отек без четкой ограниченности. В последующем тестоватый отек нарастает за счет, чего кожные швы врезаются в ткани. Боли в ране носят постоянный ноющий характер и не бывают интенсивными. При ревизии раны кардинальным симптомом являлась выделение серозно-геморрагического бурого экссудата, с неприятным запахом, который при надавливании на края раны свободно стекало из мягких тканей на дно раны. Жировая клетчатка грязно-серого цвета, при манипуляции в ране отсутствует болезненность и капиллярное кровотечение. Характерным было наличие в экссудате капель жира, реже пузырьков газа. Крепитация тканей во всех случаях отсутствовала. В 2 наблюдениях мышцы, прилегающие к некротизированным фасциям также вовлекались в патологический процесс. При этом мышцы тусклого цвета напоминали «вареное мясо», пропитанное серозно-геморрагическим или серозно-гнойным экссудатом.

Комплексное лечение – вскрытие и дренирование флегмоны с местным лечением раны и антибактериальной терапии позволили вылечить больного.

Видеолапароскопические вмешательства были выполнены 11 пациентам с АХ. Послеоперационные осложнения имели места у 4 пациентов. В 2 случаях послеоперационные желчеистечения I-II степени, которые самостоятельно без консервативных мероприятий прекратились, в 1 послеоперационные кровотечения из ложа желчного пузыря, которое после релапароскопии и электрокоагуляции прекратились. В 1 наблюдении отмечали поддиафрагмальный абсцесс, который был вскрыть, больной, несмотря на это от острого инфаркта миокарда умер.

Самым тяжелым больным (n=7) с АХ выполняли чрезкожную холецистэктомию под УЗ-контролем. В послеоперационном периоде в 2 случаях отмечали осложнения в виде подпеченочного абсцесса (n=1) и прогрессирующей печеночной недостаточности (n=1) от которого, больной и скончался.

Таким образом, после выполнения различных по объёму и характеру оперативных вмешательств в целом в 19 (33,3%) наблюдениях из 57 отмечали послеоперационные осложнения, которые сопровождались летальным исходом в 9 (15,8%) случаях.

Проведенное комплексное обследование и лечение 57 пациентов с АХ позволило нами в клинике разработать алгоритм выбора метода лечения больных с АХ. При госпитализации больных с АХ вначале необходимо оценить тяжесть состояния по ASA при АХ с ASA I-II степени – показана радикальная операция – холецистэктомия. Операция должна быть выполнена в срочном порядке. Все вмешательства, включая при остром холецистите с явлениями перитонита, должны выполняться в дневное время. При выборе варианта миниинвазивной холецистэктомии необходимо руководствоваться общими противопоказаниями к лапароскопии и визуализацией перивезикальных изменений на УЗИ. Если у больного имеются общие противопоказания к лапароскопической холецистэктомии или при УЗИ

определяются перивезикальные изменения предпочтительно выполнения холецистэктомии из мини-доступа.

Симптоматика распространенного перитонита требует экстренной открытой операции. В случае тяжелого состояния больного ASAIII-IV, без явлений механической желтухи, холангита показана установка микрохолецистостомы под УЗ-контролем с последующим решением вопроса о двухэтапном или окончательном варианте лечения. Если при выполнении видеолапароскопической холецистэктомии возникает показания к конверсии доступа, предпочтителен переход на минилапаротомию. Если во время выполнения минилапаротомной холецистэктомии возникает аналогичная ситуация переходят к открытой операции. При проявлении симптоматики заболевания внепеченочных желчных протоков на фоне АХ, в случае преобладания симптомов последнего, требуется выполнения холецистэктомии из мини-доступа с вмешательством на протоковой системе.

## ВЫВОДЫ

1. Клинически проявления анаэробного холецистита характеризуется стертым и атипичным течением с преобладанием эндотоксемии. Предрасполагающими факторами развития анаэробного холецистита являются: пожилой и старческий возраст, сопутствующие соматические заболевания, билиарная недостаточность ишемия стенки желчного пузыря и транслокация бактерии в печень и желчного пузырь
2. В патогенезе проксимального перемещения анаэробов т развития анаэробного холецистита важное значение имеет билиарная недостаточность. По мере прогрессирования билиарной недостаточности (II-III степени) наблюдается увеличение количество микробных тел в желчи и уровня эндотоксинов в крови.
3. Комплексное ультразвуковое исследование с цветным доплеровским картированием желчного пузыря и его сосудов, а также МРТ и бактериоскопия с идентификацией возбудителей в питательных средах являются высокоинформативными методам диагностики анаэробного холецистита.
4. Разработанные и усовершенствованные методы внутрибрюшной и внутритканевой оксигенотерапии при выполнении холецистэктомии по поводу анаэробного холецистита в значительной степени снижают частоту послеоперационных гнойно-септических осложнений и летальность.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики анаэробного холецистита и его осложнений рекомендуется проведение ультразвукового исследования с дуплексным ангиосканированием пузырной артерии в режиме 6-10 МГц.
2. При анаэробном холецистите на фоне отсутствия распространенного перитонита, и показателей ASA-I-II степени целесообразно выполнение видеолапароскопической холецистэктомии и холецистэктомии из мини-доступа.
3. При анаэробном холецистите и тяжести состояния по ASA-III-IV степени рекомендуется выполнении холецистостомии под УЗ-контролем, а при наличие перитонита-традиционная открытая холецистэктомия.
4. С целью профилактики послеоперационных внутрибрюшных и раневых гнойно-септических осложнений рекомендуется применение разработанных методик внутрибрюшной и внутритканевой оксигенотерапии.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдоминальная хирургия / под ред. И.И. Затевахина, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. - М., - 2016. - 914 с.
2. Алексеев, А.М. Использование системы монодоступа при остром холецистите / А.М.Алексеев, А.А.Фаев, В.А. Замятин // Материалы XVI съезда Российского общества эндоскопических хирургов. - М., 2013. - С. 422 -423.
3. Алексеев, А.М. Обоснование тактики лечения больных острым холециститом сприоритетным использованием малоинвазивных технологий: автореф. дис. ...канд. мед.наук: 14.01.17 / А.М. Алексеев. – Кемерово. - 2012. - 22 с.
4. Алиев, Ю.Г. Факторы риска перехода на лапаротомию при лапароскопической холецистэктомии / Ю.Г. Алиев // Хирургия. – 2013. – № 7. – С. 71-74.
5. Анаэробная инфекция в хирургии печени и желчных путей. / Арикьянц М.С., Тышко А.Г., Захараш М.П. Киев Науково Думка: - 1991. - 111 стр.
6. Анаэробные инфекции в хирургии. / Колесов А.П., Столбовой А.В., Кочеровец В.И. Ленинград «Медицина». - 1989г., - 157стр.
7. Анаэробный холецистит // Курбонов К.М. Методические рекомендации. Душанбе. – 2015. - 10 стр.
8. Бабичев, С.И. Инфекция при воспалительных заболеваниях желчевыводящих путей / С.И. Бабичев, А.В. Филонов, А.А.Яценко // Хирургия.-1984.-№11.-С.58-60.
9. Башилов, В.П. Дифференцированный подход к выбору метода лечения острого калькулезного холецистита у пациентов старшей возрастной группы / В.П. Башилов, О.Ю. Василенко, Б.В. Харламов // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2011. – № 4. – С. 19-23
10. Бебуришвили, А.Г. Перфоративный холецистит. Классификация и «атипичные» клинические формы / А.Г. Бебуришвили, С.И. Панин,

- Е.Н.Зюбина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2018. - №1. - С. 10-13.
11. Безручко, Н.В. Биохимическая оценка эндотоксикоза при холецистите по соотношению уровней составляющих пула молекул средней массы в крови и моче / Н.В. Безручко [и др.] // Известия ПГПУ им. В.Г. Белинского. Естественные науки. – 2012. – № 29. – С. 12-16.
  12. Безручко, Н.В. Критерии клинико-биохимической оценки эндогенной интоксикации при остром и хроническом холецистите / Н.В. Безручко, В.Г. Васильков, Г.К. Рубцов // Известия ПГПУ им. В.Г. Белинского. Естественные науки. – 2012. – № 29. – С. 17-24.
  13. Беловолова, Е.В. Особенности диагностики острого деструктивного калькулезного холецистита / Е.В. [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 66-70.
  14. Бондаренко, В. М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека / В. М. Бондаренко. – Москва: Тверь :Триада. - 2007. – 63 с.
  15. Борисов, А.Е. Пути оптимизации стандартов лечения острого холецистита / А.Е. Борисов, В.А. Кащенко, К.Г. Кубачев // Вестник хирургии. – 2012. – Т. 171, № 6. – С. 80-85.
  16. Бородач А.В. Возможные факторы патогенеза острого калькулезного холецистита / А.В.Бородач, В.А. Бородач // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. - № 15 (3). – С. 41 – 47.
  17. Бударин, В.Н. Экстренная лапароскопическая холецистэктомия (особенности, результаты) // Эндоскопическая хирургия. - 2001. - №3.- С. 11-12.
  18. Быков, А.В. Острый холецистит у мужчин: актуальность проблемы / А.В. Быков, А.Ю. Орешкин // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №2. – С. 42.
  19. Быков, А.В. Скрытая форма деструктивного холецистита / А.В. Быков, А.Ю. Орешкин. - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ. - 2011. - 176с.

20. Быстров С.А. Миниинвазивные операции в лечении желчекаменной болезни у пациентов с повышенным операционным риском / С.А.Быстров, Б.Н.Жуков, В.О. Бизярин // Хирургия. - 2010. - №7.- С. 55-59.
21. Валиев, А.С. Эндовидеохирургия острого деструктивного холецистита и его осложнений / А.С. Валиев, Б.А. Туйчиев, Х.М. Хожиев //Вестник экстренной медицины. – 2009. – №3. – С. 5-8.
22. Васильев, А.Ю. Компьютерная томография в диагностике острого и хронического холецистита / А.Ю. Васильев, Н.А. Кузнецов, Н.К. Витько // Лечащий врач. – 2000. – №7. – С. 62-64.
23. Веденин, Ю.И. Диагностика и лечение интраабдоминальных осложнений послеопераций на желчных путях: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.27 / Ю. И.Веденин. – Волгоград. - 2009. - 31 с.
24. Винник, Ю.С. Значение микробного фактора в развитии остроуголькелезного холецистита / Ю.С. Винник [и др.] // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 2. – С. 20-24.
25. Вишневский В.А. Неклостридиальная анаэробная инфекция при гнойном холангите и холангиогенных абсцессах печени / Вишневский В.А. Вишневский, А.Д. Джоробеков, М.В. Павлова // Тез. Докл. II Всесоюз. Конф. Раны и раневая инфекция. – М: Б, и., 1986. – с. 212-214.
26. Власов, А.П. Диагностика острых заболеваний живота: руководство / А.П. Власов, М.В. Кукош, В.В. Сараев// М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2014. – 448 с.
27. Власов, А.П. Роль нарушений липидного гомеостаза в патогенезе перитонита / А.П. Власов, В.А. Трофимов, Р.З. Аширов. // Саранск: Изд-во Мордов. ун-та. – 2000. – 208 с.
28. Власов, А.П. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии / А.П. Власов, В.А. Трофимов, В.Г. Крылов – М.: Наука, 2009. – 224 с.
29. Вовк, Е.И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: что нового? / Е. И. Вовк // Лечащий врач. – 2011. – №2. – С. 58-65.

30. Выбор рациональной хирургической тактики у больных с желчекаменной болезнью пожилого и старческого возраста / Н.А. Майстренко [и др.] // Вестн. хирургии. - 2010. - №3.-С.71-77.
31. Гавриленко, Г.А. Эндотоксикоз и токсические вещества в крови и жёлчи при холецистите, осложнённом механической желтухой / Г.А. Гавриленко, Н.В. Стулин, Н.Ш. Юльметов // Всероссийская конференция хирургов. – Ессентуки. – 1994. – С. 135– 136.
32. Галкин Е.В. Случай острого газового холецистита / Е.В. Галкин, В.Ф. Лохман, Е.О. Торопов // Вестн. Рентгенологии. – 1985. - №2. - С. 80-83.
33. Гальперин Э.И. Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева.- М.: Видар, 2011. – 40 с.
34. Гальперин, Э.И. Особенности клинического течения и организации хирургического лечения острого холецистита (дискуссия) /Э.И. Гальперин // Хирургия. – 1983. - №11.- С. 114-116.
35. Гальперин. Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей.- М.: Видар.- 2006.- 568 с.
36. Гольбрайх, В.А. Морфологические изменения желчного пузыря и микрофлора желчи при первичном холецистите / Гольбрайх В.А., К.С. Житников, В.Б. Писарев // 1986. - №2. – С. 28-32.
37. Гостищев, В.К. Перфоративный холецистит / В. К. Гостищев, В.И. Мисник// Хирургия. - 1985. - №2. - С. 23-26.
38. Гринев, М.В. Эмфизематозный холецистит /М.В.Гринев, В.С.Веселов, Ю.Н.Ульянов // Хирургия. - 1987. - №2.- С.26.
39. Данзанов, Б.С. Сравнительное исследование бактерий из желчного пузыря и конкрементов при остром холецистите и окружающих водоемов и почв / Б.С. Данзанов, М.И. Бальхаев, Б.В. Дармаева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 3 (67). – С. 63-65.
40. Джалашев, Я.Х. Клиника, диагностика и лечение неклостридиальной анаэробной инфекции желчевыводящих путей в военных лечебных учреждениях. автор. дис. канд.мед.наук. Санкт-Петербург. - 1992. - 21 с.

41. Джалашев, Я.Х. Клинико-микробиологическая диагностика неклостридиальной анаэробной инфекции при заболеваниях желчных путей и абсцессе печени / Я.Х. Джалашев, В.И.Кочеровец, В.А. Тарасов // Вестн. Хирургии. – 1986. - №8. - С. 27-30.
42. Жидков С.А. Возвратные особенности течения оперативного лечения острого холецистита / С.А.Жидков, И.А. Елин // Военная медицина. - 2009. - № 2. - С. 51 - 55.
43. Жумакаева Г.К. Выбор доступа в хирургическом лечении острого калькулезного холецистита у больных пожилого и старческого возраста: Автореф... дис. канд. мед.наук. – Новосибирск: НГМУ, 2008 – 22 с.
44. Завершающий этап лапароскопической холецистэктомии при перивезикальных осложнениях гангренозного холецистита / А.Г. Бебуришвили [и др.]// Эндоскопическая хирургия. - 2010. - №6. - С. 7-11.
45. Заривчатский, М. Ф. Антимикробные препараты при лечении абдоминальных хирургических инфекций / М. Ф. Заривчатский, А. Г. Волков, В. П. Коробов // Пермский медицинский журнал. – 2013. – №2.– С. 130–140.
46. Затевахин, И.И. Острый холецистит: диагностика и лечение / И.И.Затевахин, М.Ш. Цициашвили, Г.Ж. Дзарасова// Вестн. РГМУ. - 2000. - №3.- С. 21-26.
47. Земсков, В.С. Неклостридиальная анаэробная инфекция при осложненном холецистите / В.С. Земсков, Е.Б.Колесников, М.С. Арикьянц // Вестн. Хирургии. – 1986. - №9. – С.35-38.
48. Золотухина, В.Н. Хронический бескаменный холецистит и желчнокаменная болезнь у женщин: автореф. дис. ... канд. мед.наук / В.Н. Золотухина. – Барнаул. - 2012. – 23 с.
49. Использование лапароскопической холецистэктомии в лечении деструктивных форм острого холецистита / А.П. Уханов [и др.] // Вестник хирургии. - 2010. - № 2.- С.15-19.

50. Капшитарь, А.В. Дренирование брюшной полости после холецистэктомии из минидоступа при остром холецистите у лиц старше 60 лет / А.В. Капшитарь // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Том 15. – №2. – С.98-100.
51. Касумьян С.А. Безгазовая лапароскопическая холецистэктомия у лиц пожилого и старческого возраста / С.А.Касумьян, А.Ю.Некрасов, В.В. Зубарев // Всб.: Пироговская хирургическая неделя.- СПб.- 2010.- С. 262.
52. Кашкин Е.Т. Бактериологическое исследования при остром холецистите / Е.Т.Кашкин, А.П. Резниченко // Вестн.хирургии. – 1968. – 100. - №1. – С. 55-56.
53. Кибизова, А.Э. Хирургическая тактика при деструктивных формах острого холецистита у больных пожилого и старческого возраста: Дис. ... канд.мед. наук / А.Э. Кибизова. – Нальчик. - 2005. – 150 с.
54. Колесов А.П., Столбовой А.В., Кочетков А.В. Неклостридиальные анаэробные инфекции // Неклостридиальная анаэробная инфекция. – Л: Медицина. -1982. - С. 5-10.
55. Королев Б.А., Пиковский Д.Л. Экстренная хирургия желчных путей.- М.: Медицина. - 1990. – 305. - 93 с.
56. Коррекция функционального состояния печени при эндотоксикозе / А.П. Власов, [и др.] // Саранск. – 2008. – 116с.
57. Кочеровец, В.И. Методические основы выделения неспорообразующих анаэробов при гнойно-септических заболеваниях /В.И. Кочеровец, А.В. Столбовой // Лаб.дело. – 1982. - №11. - С. 40-43.
58. Кочеровец, В.И. Неклостридиальная анаэробная инфекция при заболеваниях печени и желчных путей /В.И.Кочерец, А.В.Столбовой, Я.Х.Джалашев // Вестник хирургии. - 1984.- №4. - С.133-138.
59. Краковский, А.И. Хирургическая тактика при остром холецистите / А.И. Краковский //Хирургия. - 1983. - №8. - С. 3-7.
60. Кригер, А.Г. Лапароскопические операции в неотложной хирургии.- М : Внешторгиздат. - 1997. - 152 с.

61. Кригер, Андрей Германович. Анаэробный неклостридиальный перитонит: (Диагностика, лечение) : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.27.- Москва, 1989.- 38 с.
62. Кулиев, С.А. Использование малоинвазивных вмешательств в лечении осложненных форм желчнокаменной болезни у пациентов старших возрастных групп / С.А. Кулиев//В сб.: Пироговская хирургическая неделя.- СПб.- 2010.- С.268-269.
63. Кулиш, В.А. Малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении осложненного деструктивного холецистита // Эндоскопическая хирургия. - 2009. - № 1.- С. 106.
64. Кулиш, В.А. Миниинвазивное комплексное лечение осложненного острого холецистита: автореф. дис. ... докт. мед.наук: 14.00.17 / В.А. Кулиш. – Волгоград. - 2012. - 44 с.
65. Курбонов, К.М. Диагностика и хирургическая тактика при остром холецистите у больных с циррозом печени / К.М. Курбонов, К.Р. Назирбоев // Здравоохранение Таджикистана. – 2013. – № 3. – С. 48-53.
66. Лапароскопическая холецистэктомия при остром деструктивном холецистите / Э.А. Воскоян [и др.] // Эндоскоп.хирургия. - 2009. - №1.- С.81.
67. Луцевич, О.Э. Послеоперационные осложнения при остром холецистите и его осложненных формах у больных пожилого и старческого возраста / О.Э. Луцевич, А.С. Урбанович, А.А. Амирханов // Московский хирургический журнал. – 2012. – № 6. – С. 17-23.
68. Малоинвазивные технологии в лечении острогодеструктивного калькулезного холецистита у лиц среднего, пожилого и старческого возраста / В.А. Лазаренко [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 2. – С. 56-59.
69. Мамсуров М.Э. Лечение острого холецистита с больных с повышенным операционным риском: Автореф... дис. канд. мед.наук. - СПб: СПб ГМУ им. Павлова, 2009. – 16 с.

70. Мидленко, О.В. Система комплексного лечения больных осложненными формами острого холецистита. автореф.дис. док. мед.наук. Ульяновск. - 2010. – 43 с.
71. Микрофлора пищеварительного тракта / ред. А. И. Хавкин. – Москва: Фонд социальной педиатрии. - 2006. – 416 с.
72. Миниинвазивные технологии в лечении острого холецистита у больных с высоким операционно-анестезиологическим риском / А.С. Ермолов [и др.]// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2014. - №8. - С.4-8.
73. Мишалов, В. Г. Результаты лечения осложненного острого холецистита у лиц пожилого и старческого возраста / В. Г. Мишалов // Хірургія України. – 2015. – № 4. – С. 49–53.
74. Морфологическое и функциональное состояние желчного пузыря после резекции желудка и ваготомии / М.П.Постолов [и др.] // Хирургия.-1983.- №10.-С.85-89.
75. Орешкин, А.Ю. Атипичное течение острого деструктивного холецистита /А. Ю. Орешкин, А. В. Быков // Вестник ВолгГМУ. – 2011. – №3(39). – С. 113-116.
76. Особенности клинической картины и лабораторного обследования у геронтологических больных острым холециститом / И.В. Суздальцев [и др.] // Качество жизни пожилого и старческого возраста – зеркало здоровья населения: материалы 2-й конференции гериатров Северо-Кавказского федерального округа. - Пятигорск, 2011. – С. 56.
77. Особенности хирургической тактики, профилактика и лечение осложнений при остром холецистите у лиц старческого возраста М.Д. Дибиров [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2010. – Т. 8. - № 2. – С. 12 - 15.
78. Острый деструктивный холецистит у больных старческого возраста / О.Э. Луцевич [и др.] // Хирург. - 2013. - №5. - С. 19-26.
79. Поздеев, О.К. Микрофлора желчевыводящих путей больных некалькулезным холециститом / О.К. Поздеев, Ю.В. Валеева, А.О. Поздеева // Медицинский альманах. – 2011. – № 4 (17). – С. 133-136.

80. Пономарев А.А. Острый эмфизематозный холецистит/А.А.Пономарев// Клин.хирургия.-1987.-№4.-С.49-51.
81. Применение воздушно-плазменного потока монооксида азота в санации желчного пузыря при двухэтапном лечении острого холецистита у геронтологических больных / И.В. Суздальцев [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2013. - №9 (4). – С. 157-160.
82. Профиль цитокинов у больных при остром калькулезном холецистите и коррекция его нарушений / Дж. Н. Гаджиев [и др.] // Клінічна Хірургія. – 2013. – № 4. – С. 17-19.
83. Пути повышения эффективности эндоскопических методов лечения острого холецистита и его осложнений / Назаренко П.М. [и др.] // Хирургия. - 2010. - № 9 .- С. 42 – 46.
84. Ранние послеоперационные осложнения у больных калькулезным холециститом и холедохолитиазом / Д.М. Красильников [и др.] // Казань: Медицина. - 2008. – 176 с.
85. Рачкевис, С.Л. Микрофлора в патологии билиарной системы и принципы антибактериальной терапии после операций на желчных путях: автореф. дис. канд.мед.наук. – Киев. - 1980. – 32с.
86. Результаты лечения деструктивного холецистита у пациентов пожилого старческого возраста / В.З. Тотиков [и др.] // В сб.: Пироговская хирургическая неделя.- 2010. - С. 297.
87. Релапаротомия в ургентной хирургии острого калькулезного холецистита /Н.А. Никитин [и др.] //Вятский медицинский вестник. – 2006. – №2. – С. 97-98.
88. Рукоосуева, Т.В. Микробиологический аспект желчнокаменной болезни и ее осложнений воспалительного характера / Т.В. Рукоосуева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №4(80). – С. 325-330.
89. Савельев В.С. (ред.) Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. - М.: Медицина. - 1986. - 478 с.

90. Серова, Е.В. Особенности микробного пейзажа желчного пузыря при остром калькулезном холецистите / Е.В. Серова // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 2. – С. 59-61.
91. Совцов, С.А. Холецистит у больных высокого риска / С.А. Совцов, Е.В. Прилепина // Хирургия. Журнал им. Пирогова. - 2013. - №12. - С.18-23.
92. Сравнительный анализ осложнений после традиционных и лапароскопических операций при желчекаменной болезни /А.Ц. Буткевич [и др.] // Эндоскопическая хирургия. - 2009. - №1. - С. 37.
93. Страчунский, Л. С. Политика применения антибиотиков в хирургии /Л. С. Страчунский, Ж. К. Пешере, П. Э. Деллинжер // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т. 5(4). – С. 302–317.
94. Тамм, Т.И. Возможности метода ультразвукового исследования в диагностике формы воспаления желчного пузыря / Т.И. Тамм, Хамам Аббуд/ Хирургия. Восточная Европа. – 2013. – № 2 (06). – С. 93-99.
95. Трунин, М.А. Острый эмфизематозный холецистит /М.А.Трунин, В.Е.Волков, О.С.Кочнев // Вестник хирургии.-1969.-№6.-С.130-132.
96. Факторы риска, особенности клинического течения и распространенность желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста в Москве / М.Е. Дорофеенков // Клиническая геронтология. – 2013. - №3 - 4. - С. 48-57.
97. Хатуев, А.Г. Стандартизация оперативного доступа для холецистэктомии у больных желчнокаменной болезнью и ее осложнениями / А.Г. Хатуев, Р.Т. Меджидов, Р.А. Койчуев // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 1. – С. 104-107.
98. Хоконов, М.А. Острый калькулезный холецистит (диагностика и лечение- 25 лет поиска): дис. ... докт. мед.наук / М.А. Хоканов. – Москва. - 2011. – 170 с.
99. Холецистэктомия из малотравматических доступов в лечении острого холецистита / А.И. Черепанин [и др.] // Хирургия.-2010.-№ 12. -С.31-37.

100. Цитокины как маркеры воспалительного и компенсаторного процессов при различных формах острого калькулезного холецистита / Б.С. Данзанов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 3 (67) – С. 59-62.
101. Чрескожные ультразвуковые вмешательства у больных острым холециститом с высоким операционным риском / С.М. Чудных [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиология. 2012. Т. 6, № 4. С. 51-58.
102. Шапошников, В.И. К вопросу микробного загрязнения желчи и целесообразности применения мочегонных препаратов при остром холецистите / В.И. Шапошников // РЖГГК.-2007.-№1.-С.55.
103. Швецов С.А. Клиническое значение персистентных характеристик аэробной условно-патогенной микрофлоры у больных холециститом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 1994. 31 с.
104. Шулутко, А.М. Прогнозирование риска операции и выбор тактики хирургического лечения у больных с осложненными формами желчнокаменной болезни: автореф. дис. докт.-М.-1990. - 28с.
105. Шумихин П.Ю. Влияние периоперационной антибиотикопрофилактики при видеолaparоскопической холецистэктомии по поводу хронического калькулезного холецистита на бактериальную контаминацию желчи и троакарных ран / П.Ю. Шумихин, Е.И. Коваленко // В сб.: Актуальные вопросы миниинвазивной хирургии. - Барнаул. - 2006. - С.193-194.
106. Эволюция подходов к хирургическому лечению осложненного холецистита / А.Г. Бебуришвили [и др.] // Хирургия. - 2005. - №1. -С. 58-64.
107. Эндовидеохирургия острого холецистита: Достижения и упущения / Н.А. Майстренко [и др.] // Эндоскопическая хирургия. - 2009. - №1.- С. 33.
108. Ahmad, F. Role of Laparoscopic Cholecystectomy in the Management of Acute Cholecystitis / F.Ahmad, I.Soomroo, M.Maher // Annals.- 2007. - V. 13.- №4.- P.238-241.
109. Al-Mulhim, Abdulmohsen A. Timing of early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. // Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons.- 2008.- № 12. -P. 282-287.

110. An atypical presentation of intrahepatic perforated cholecystitis: a modern indication to open cholecystectomy Report of a case / M. Donati [et al.] // *BMC Surg.* - 2014. - Режимдоступа: <http://doi: 10.1186/1471-2482-14-6>.
111. Analysis of perioperative factors and cost comparison of single incision and traditional multi incision laparoscopic cholecystectomy / C.Beck [et al.]// *Surg. Endosc.* - 2013. - Vol. 27(1). - P. 104 - 108.
112. Anderson, C.B. Anaerobic infections in surgery: clinical review / C.D. Anderson, J.J.Marr // *Surgery.*-1986.-Vol.79,No.3.-P.313-324.
113. Andreas S., Wolfgang W. Current status of laparoscopic therapy of cholecystolithiasis and common bile duct stones // *Dig. Dis.* - 2005.- V. 23,- №2.-P.119-122.
114. *Bacteroides fragilis* resistance to clindamycin in vitro / A.Sosa [et al.] // *Antimicrob agents and chemother.* – 1982. – 22, N5. – p. 771-774.
115. Baldry, M. Norlichexanthone reduces virulence gene expression and biofilm formation in *Staphylococcus aureus* / M. Baldry A. Nielsen M.S. Bojer, Y. // *PLoS One.* – 2016. – Dec. 22. – P.11-12.
116. Barcelo, M. Advantages of early cholecystectomy in clinical practice of a terciary care center / M. Barcelo, D.M. Cruz-Santamaria, C. Alba-Lopez // *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International.* – 2013. – Vol. 12, No 1. – p. 87-93.
117. Bartlett J/G. Anaerobic infections of the lower airways // *Drugs Exptl. Clin. Res.* – 1984. – 10, N3. – P. 161-164.
118. Bharathy, K.G.S. Acute calculous cholecystitis with intrahepatic gallbladder perforation / K.G.S. Bharathy, D. Borle, N. Kumar // *JAMA Surg.* - 2017. - №4.-P.403-404.
119. Billenkamp G., Haes H. Cholecystitis emphisematosa // *Chirurgie.* – 1974. – 45. - N9. – p. 430-431.
120. Biswas, S.K. Laparoscopic Cholecystectomy in Acute Calculus Cholecystitis / S.K. Biswas, J.C. Saha, M.M. Rahman // *Experience at District Level Hospital Faridpur Med. Coll. J.* - 2010.- V. 5.- № 1. - P. 3-6.

121. Bresler, L. Deux cas de cholecistite enphysemateuse./ L.Bresler J. Nesseier //- 1985,82,№2, v.121-123.
122. Bush, K. Investigational Agents for the Treatment of Gram-Negative Bacterial Infections: A Reality Check // ACS Infectious Diseases. – 2015 Nov. – 13. – 1(11). – P. 509-511.
123. Chou, C.K. Early Percutaneous Cholecystostomy in Severe Acute Cholecystitis Reduces the Complication Rate and Duration of Hospital Stay. / C.K. Chou, K.C. Lee, C.C. Chan // Medicine (Baltimore). – 2015. – Jul. – Vol. 94.–Iss.27. – P. 1096.
124. Churpiï, I.K. The nature of postoperative complications in patients with peritonitis / I.K. Churpiï // Lik Sprava. – 2014 May. – 5. – P. 105-108.
125. Colomb-Cotinat, M. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. / M. Colomb-Cotinat, J. Lacoste, C. Brun-Buisson // Antimicrobial Resistance & Infection Control. – 2016. – 12. – P.5-61.
126. Cristea, VC. Mechanisms of resistance to Ciprofloxacin and genetic diversity of Escherichia coli strains originating from urine cultures performed for Romanian adults / V.C.Cristea, M. Oprea, G. Neacșu // Roum Arch Microbiol Immunol. – 2015. – 74(3-4). – P. 73-78.
127. Csikesz, N.G. Trends in surgical management for acute cholecystitis / N.G. Csikesz, J.F. Tseng, S.A. Shah // Surgery.- 2008.- V. 144. - P. 283-289.
128. Dash, N. Successful laparoscopic management of four cases of cholecystoduodenal fistula / N. Dash // Med J Armed Forces India. - 2012. - № 68(1). - P. 88-89.
129. De C Ferreira L.E. Acute biliary conditions / L.E. de C Ferreira, T.H. Baron // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2013. – Oct. – Vol. 27. – Iss. 5. – P.745-756.
130. Diagnosis and treatment of gallbladder perforation / H. Deric [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2006. - № 12. - P. 7832–7836.

131. Didbaridze, T. Bacteriological examination of the Abdominal effusion in bacterial peritonitis / T. Didbaridze, L. Saginashvili, L. Akhmeteli, B.Iremashvili, N. Gogokhia // Georgian Med News. – 2016 Sep. – 258. – P. 47-49.
132. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.A.Clavien // Ann Surg. - 2004. - № 240(2). - P. 205-213.
133. Drainage after cholecystectomy. A prospective randomized clinical trial / A.L. Al-Arfaj [et al.] // Int. Surg. – 1992. – Vol. 77. – № 4. – P. 274– 276.
134. Dubois, F. Complications of celioscopic cholecystectomy in 2006 patients / Dubois F. [et al.] // J. Chir. (Paris). - 1992. - V. 129.- №11.- P. 490-511.
135. Dufour, N. Morphologically distinct Escherichia coli bacteriophages differ in their efficacy and ability to stimulate cytokine release in vitro / N. Dufour, M. Henry, J.D. Ricard // Frontiers Microbiology -2017 Jan. – 4. – P.2145.
136. Early laparoscopic cholecystectomy is the appropriate management for acute gangrenous cholecystitis / Choi S.B. [et al.] // Am. Surg. - 2011. - Vol. 77(4). - P. 401-406.
137. Economic Implications of Providing Emergency Cholecystectomy for All Patients With Biliary Pathology: A Retrospective Analysis / A. Seager [et al.] // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2015. – Aug. – Vol. 25. – Iss. 4. – P. 337-342.
138. Exposure of rat peritoneal macrophages to acetylated low density lipoprotein results in release of plasma membrane cholesterol. An efficient substrate for esterification by acyl-CoA: cholesterol acyltransferase / M. Shinohara [et al.] // Biol. Chem. – 1992. – Vol. 267. – №3. – P. 1603– 1608.
139. Finegold S.M. Treatment of anaerobic infections: an overview / S.M. Finegold // Scand. Ration systems // Arch. Surg. – 1979. – 114. – p. 790-792.

140. Finegold SM, Goldstein EJC, Mulligan ME. Proceedings of the 1994 Meeting of the Anaerobe Society of the Americas, Marina del Rey, CA. Clin Infect Dis. 1995;20 (Suppl.2):S111–383.
141. Friedrich, K. Microbiology and resistance in first episodes of spontaneous bacterial peritonitis: implications for management and prognosis. / K. Friedrich, S. Nüsse, T. Rehlen // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2016 Jun. – 31(6). –P. 1191-1195.121.
142. Gabriélian, N.I. Study of sensitivity of microflora isolated from biosubstrates of surgical profile patients to bacteriophage [Text] / N.I.Gabriélian, L.I.Arefeva, E.M. Gorskaia, T.C. Spirina, L.I. Romashkina, O.S.Darbeeveva//Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, i immunobiologii. – 2014. – (2). – P.30-35.
143. Graham S.M. Laparoscopic cholecystectomy and common bile duct stones. The utility of planned peri-operative endoscopic retrograde cholangiopancreatography and sphincterotomy: experience with 63 patients / S.M.Graham, J.L.Flowers, T.R. Scott //Ann. Surg. - 1993. - № 218 (1). - P. 61-67.
144. Hepato-pancreato-biliary emergencies for the acute care surgeon: etiology, diagnosis and treatment / J.M. Butte [et al.] // World J. Emerg. Surg. – 2015. – Mar 8. – P. 10-13.
145. Hisaka, S. Lipid hydroperoxide– derived adduction to amino– phospholipidin biomembrane / S. Hisaka, T, Osawa // Subcell Biochem. – 2014. – Vol. 77. – P.41– 48.
146. Howard, R.J. Acute acalculous cholecystitis / R.J.Howard // Amer.J.Surg.- 1981.-Vol.141,No.2.-P.194-198.
147. Is there is an optimal time for laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis? / Soffer D. [et al.] // Surg Endosc.-2007.- № 27.- P. 805-809.
148. Jain, B.K Gallbladder Perforation: Early Diagnosis Improves Survival / B.K. Jain, P.K. Garg, D. Mohanty // Indian J Surg. - 2015. - № 3. - P. 1497.

149. Jayasinghe, G. Unusual presentation of gallbladder perforation / G. Jayasinghe, J. Adam, Y. Abdul-Aal // *Int J Surg Case Rep.* - 2016. - № 18. - P. 42-44.
150. Kasper D.L. Virulence factors of anaerobic bacteria: an overview. – *Rev.Infect. Dis.*, 1979, vol.1., N2, p. 246-247.
151. Kasper DL, Finegold SM. Virulence factors of anaerobic bacteria (symposium) *Rev Infect Dis.*1979;1:1–400.
152. Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results / B.Giuseppe [et al.] // *Surg. Endosc.*- 2008.- V. 22.- P. 8-15.
153. Livingston, E.H. A nationwide study of conversion from Laparoscopic to open cholecystomy / E.H.L ivingston, R.V. Rege // *Am. J. Surf.*- 2004.- V. 188.- P. 205-211.
154. Lutz, P. Antibiotic resistance in healthcare-related and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. / P. Lutz, H.D. Nischalke, B. Krämer // *European journal of clinical investigation.*. -2017.–47(1). – P. 44-52.
155. Ma, Q. Enhancement of the direct antimicrobial activity of Lysep3 against *Escherichia coli* by inserting cationic peptides into its C terminus /Q. Ma, Z. Guo, C. Gao // *Antonie Van Leeuwenhoek.* –2017. – 110 (3). – P.347-355.
156. Makeda, J.T. Acute cholecystitis in the elderly / J.T. Makeda, H. Kiviniemi, S. Laitinen // *Hepatogastroenterology.* – 2005. – Vol. 52. – № 64. – P.999 – 1004.
157. Management of gall bladder perforation evaluation on ultrasonography: report of six rare cases with review of literature / R. Singal [et al.] // *J Med Life.* - 2011. -№4(4). - P. 364-371.
158. Minimally invasive management of intrahepatic type II gallbladder perforation:a case report / D. Alshammari [et al.] // *Hepatobiliary Surg Nutr.* - 2016.-№5(1).P.79-82.
159. Munro, N. Antimicrobial Resistance: Thinking Outside the Box [Text] // *AACN Advanced Critical Care.* – 2015. – 26(3). P. 225-230.

160. Nwokoro, E. An assessment of the future impact of alternative technologies on antibiotics markets / E. Nwokoro, R. Leach, C. Årdal // *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. –2016. – 9. – P. 34.
161. Opal, S.M. Non-antibiotic treatments for bacterial diseases in an era of progressive antibiotic resistance // *Critical care*. – 2016. – 20(1). – P. 397.
162. Outcome analysis of laparoscopic cholecystectomy in patients aged 80 years and older with complicated gallstone disease /Leandros E. [et al.] // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Nech. A.*- 2007.- V.17.-N6.-P. 731-735.
163. Outcome of acute perforated cholecystitis: a register study of over 5000 cases from a quality control database in Germany / S. Jansen [et al.] // *Surg Endosc.*- 2017. - № 4. - P. 1896-1900.
164. Perforation of the gallbladder: a rare cause of acute abdominal pain / J. B. Ponten [et al.] // *J Surg Case Rep*. - 2015. -:doi:10.1093/jscr/rju160.
165. Randomized clinical trial of day-care versus overnight-stay laparoscopic cholecystectomy /Johansson M. [et al.] // *Br. J. Surg.*- 2006-V93.- P. 40-45.
166. Ring, E.F. The historical development of thermometry and thermal imaging in medicine / E.F.Ring// *Journal of medical engineering & technology*. –2006. – Vol. 30. – № 4. – P. 192–198.
167. Risk factors for acute gangrenous cholecystitis in emergency general surgery patients / S. Bourikian [et al.] // *Am. J. Surg.* –2015. – Jun 27.
168. Risk factors for gallbladder perforation / J.J. Roslyn [et al.] / *Am J Gastroenterol*. - 1987. - № 82(7). - P. 636–640.
169. Role of sonography in the diagnosis of gallbladder perforation / B.P. Sood [et al.] // *J Clin Ultrasound*. - 2002. - №30(5). - P. 270-274.
170. Singer, J.A. Laparoscopic cholecystectomy for acute or gangrenous cholecystitis / J.A. Singer, R.V. McKeen // *Am. Surg.* - 1994. -V. 80. - P. 326 - 328.
171. Single-port laparoscopic cholecystectomy (SILS) using non-articulating instruments and conventional trocars-single experience / Chaudhary S. [et al.] // *J. Gastrointest surg.* – 2013. - Vol. 17(4). - P. 809 -813.

172. Sjodahl, R. On the pathogenesis of acute cholecystitis / Sjodahl R., J. Wetterfors // Surg.Gynec.Obstet.-1978.-Vol.146.-P.199-202.
173. Skurnik, M. Possibilities of bacteriophage therapy / M. Skurnik,S. Kiljunen // Duodecim. – 2016. – 132(8)P. 712-719.
174. Spontaneous Perforation of Gallbladder: Case Report / S. K. Sheoran [et al.] //Gastroenterology Res. - 2016. - № 9(2-3). - P. 61-63.
175. Strasberg, S.M. Laparoscopic biliary surgery / S.M. Strasberg // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. - 1999. - № 28.- P. 117 - 132.
176. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis / T. Takada [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. - 2013. - № 20(1). - P. 1-7.
177. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis/K.Okamoto [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. - 2018. - №25 (1). - P. 55 -72.
178. Waseh, S. Orally administered P22 phage tailspike protein reduces salmonella colonization in chickens: prospects of a novel therapy against bacterial infections / S. Waseh, P. Hanifi-Moghaddam, R. Coleman //PLoS One. – 2010. – 5(11). – P. 1-9.