

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ИНСТИТУТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН»**

*На правах рукописи*

**НАЗАРОВ ХУСРАВ ФАЙЗАЛИЕВИЧ**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОСТРОМ  
КАЛЬКУЛЕЗНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ, ОСЛОЖНЁННОМ  
НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ РЕАКТИВНЫМ ГЕПАТИТОМ И ЖЕЛТУХОЙ**

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 3.1.9. – Хирургия

**Научный руководитель**

**доктор медицинских наук, профессор**

**Мухиддинов Нуриддин Давлаталиевич**

Душанбе – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ</b> .....	5
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	11
1.1. Современные тенденции встречаемости острого калькулезного холецистита, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой .....	11
1.2. Диагностика острого калькулезного холецистита, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой .....	15
1.3. Современные подходы к хирургическому лечению острого калькулезного холецистита, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой .....	23
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	36
2.1. Общая характеристика больных с острым калькулезным холециститом, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой .....	36
2.2. Методы исследования .....	42
<b>Глава 3. КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА, ОСЛОЖНЕННОЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ РЕАКТИВНЫМ ГЕПАТИТОМ И ЖЕЛТУХОЙ</b> .....	45
3.1. Результаты клинико-лабораторных методов исследования больных с острым калькулезным холециститом, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой .....	45
3.2. Результаты лучевых методов исследования .....	53
3.3. Магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная холангиопанкреатография в верификации генеза желтухи у больных с острым калькулезным холециститом, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой .....	59

3.4. Место лапароскопии в диагностике острого калькулезного холецистита, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой .....	65
<b>Глава 4. Хирургическое лечение острого калькулезного холецистита, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой .....</b>	<b>76</b>
4.1. Предоперационная подготовка больных с острым калькулезным холециститом, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой .....	76
4.2. Хирургическая тактика при с острым калькулезном холецистите, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой .....	81
4.3. Разработка способа интраоперационной лапароскопической холангиографии при невозможности дифференциации гепатодуоденальной зоны и окончательной верификации генеза желтухи .....	91
4.4. Традиционная холецистэктомия у больных с острым калькулезным холециститом, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой (контрольная группа). Сравнительный анализ непосредственных результатов .....	96
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>102</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>117</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>118</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>119</b>

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
БДС – большой дуоденальный сосочек  
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения  
ДПК – двенадцатиперстная кишка  
ЖКБ – желчнокаменная болезнь  
КЖ – качество жизни  
КТ – компьютерная томография  
ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия  
МЖ – механическая желтуха  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография  
НРГ – неспецифический реактивный гепатит  
ОКХ – острый калькулезный холецистит  
ПН – печеночная недостаточность  
ПДР – панкреатодуоденальная резекция  
ПХЭС – постхолецистэктомический синдром  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия  
ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия  
ЧЧХГ – чрескожная чреспеченочная холангиография  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия  
ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

## **ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность исследования.** Вопросы лечения пациентов с острым калькулёзным холециститом (ОКХ), а также его осложнённых вариантов по-прежнему остаются одной из существенных медико-социальных задач не только для здравоохранения Таджикистана, но и всего мирового сообщества [Амонов Ш.Ш., 2020; Багненко С.Ф. и др., 2024; MA. Khafaji et al., 2023]. Известно, что при развитии ОКХ патологические изменения затрагивают не только паренхиму печени, но и желчные протоки как внутри, так и вне печени. Такие нарушения нередко становятся причиной формирования неспецифического реактивного гепатита (НРГ), для которого характерны изменения физико-химических свойств жёлчи, развитие признаков холестаза и прогрессирование цирротических процессов. Выраженность этих осложнений, как показывают наблюдения, напрямую связана с тяжестью и длительностью течения исходного заболевания [Тимербулатов Ш.В. и соавт., 2017; Ahmed M. et al., 2023; Trujillo-Guerrero L. et al., 2023]. В научной литературе существует точка зрения, что более 90% пациентов с ЖКБ демонстрируют морфологические изменения в печёночной паренхиме: у 25-50% таких больных определяется жировая дистрофия печени, у 18-27,3% отмечаются признаки персистирующего гепатита [Сажин В.П. и соавт., 2015; Addissouky TA. et al., 2024]. Вместе с тем у 88% пациентов с данной патологией выявляются воспалительные, дегенеративные либо фиброзные процессы в ткани печени; кроме того, частота развития билиарного цирроза среди этой категории больных достигает 4% [Натрошвили И.Г. и соавт., 2017; Махмадов Ф.И. и соавт., 2019; Bugajska J. et al., 2023].

В данном контексте ранняя диагностика НРГ у пациентов с ОКХ и их своевременная и целенаправленная коррекция рассматриваются как ключевые факторы благоприятного исхода лечения этой тяжёлой категории больных.

### **Степень разработанности темы исследования**

Механическая желтуха (МЖ) на фоне НРГ у пациентов с ОКХ может

приводить к диагностическим ошибкам и, порой, неоправданным вмешательствам в билиарном дереве [Махмадов Ф.И. и соавт., 2019; Ramser V. et al., 2024; Alessa MY. et al., 2025]. В этой связи дооперационная верификация генеза МЖ и отдельных лабораторных отклонений, в частности со стороны билирубина и печёночных ферментов, является принципиально важной, определяя патогенетически обоснованный подход к ведению пациентов. Проведение хирургических вмешательств в период выраженной желтухи характеризуется значительно более высоким риском послеоперационных осложнений, а уровень летальности при таких операциях достигает 15–30%. Данный показатель превышает аналогичные значения у пациентов, которым внутрипротоковую гипертензию устраняют до операции, в несколько раз [Кадыров Д.М. и соавт., 2018; Гулов М.К. и соавт., 2019; Gong J. et al., 2024]. Следовательно, вопрос своевременной диагностики и оптимального выбора тактики лечения больных с ОКХ, осложнённым НРГ и желтухой, сохраняет актуальность и представляет значительные трудности для специалистов в области клинической хирургии [Балаян Г.С. и соавт., 2016; Lee JM. et al., 2023; Uche-Anya E. et al., 2024].

В этой связи анализ современных литературных данных, рассматривающих клинические проявления, особенности диагностики и комплекс лечения ОКХ, осложнённого НРГ и желтухой, представляется крайне важным для формирования практических навыков и расширения возможностей применения данных технологий в широкой клинической работе, чему и посвящена настоящая диссертационная работа.

**Цель исследования.** Улучшение результатов лечения больных с острым калькулёзным холециститом, осложнённым неспецифическим реактивным гепатитом с желтухой, путём совершенствования диагностической и хирургической тактики с применением малоинвазивных технологий.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту и клинические особенности острого калькулёзного холецистита, осложнённого неспецифическим реактивным гепатитом с

желтухой.

2. Определить современные подходы к диагностике острого калькулёзного холецистита, осложнённого неспецифическим реактивным гепатитом с желтухой, и разработать рациональные диагностические алгоритмы с использованием новых технологий.
3. Разработать принципы хирургической тактики при остром калькулёзном холецистите, осложнённом неспецифическим реактивным гепатитом с желтухой различной степени тяжести, с применением минимально инвазивных технологий.
4. Оценить непосредственные результаты хирургического лечения острого калькулёзного холецистита, осложнённого неспецифическим реактивным гепатитом с желтухой, в зависимости от выбранного метода вмешательства.

### **Научная новизна**

Предложена усовершенствованная концепция патогенеза возникновения неспецифического реактивного гепатита, основанная на закономерных патогенетических последовательных процессах, возникающее вследствие деструктивных форм ОКХ. Установлена прямая корреляционная зависимость между степенью и формы деструкции стенки желчного пузыря и функциональных изменений в паренхиме. Доказано, при ОКХ, особое значение в изменениях системы гемостаза, имеют как НРГ, так и желтуха, что отражаются в виде изменения сосудисто-тромбоцитарных, коагуляционных и фибринолитических звеньев гемостаза. Установлено, что активность печеночных ферментов в крови совместно с повышенным содержанием билирубина представляет ключевой критерий для установления причин желтушного синдрома при ОКХ с сопутствующим НРГ.

Показано, что при различных вариантах ОКХ и его осложнениях, включая присоединение бактериальной инфекции, у пациентов с реактивным гепатитом происходит накопление продуктов ПОЛ. Степень такого накопления зависит от выраженности печеночной дисфункции.

Разработан алгоритм диагностики и лечения острого калкулезного

холецистита, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой. Дифференцирован выбор способа лапароскопической холецистэктомии при различных формах деструкции стенки желчного пузыря. Разработан лапароскопический способ верификации гепатикохоледоха, на фоне неспецифического реактивного гепатита.

Разработана схема предоперационной подготовки больных с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Рассмотрены возможные патогенетические механизмы развития неспецифического реактивного гепатита на фоне различных морфологических форм острого калькулезного холецистита. Представлена развернутая современная клинико-лабораторная характеристика НРГ при ОКХ, что имеет значительное теоретическое значение для более глубокого понимания осложненного течения калькулезного холецистита с неспецифическими проявлениями. Предложенный лечебно-диагностический алгоритм включает современные и оригинальные методы диагностики и терапии, обеспечивая рациональный подход к ведению больных с деструктивными формами ОКХ, осложненными НРГ и механической желтухой.

Предложена доступная для общих хирургов усовершенствованная концепция патогенеза возникновения неспецифического реактивного гепатита у больных с ОКХ. Разработанный усовершенствованный алгоритм диагностики и лечения ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, своевременно верифицировать генез желтухи и выбрать адекватный метод холецистэктомии.

### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Разработанная концепция механизмов формирования неспецифического реактивного гепатита при деструктивных вариантах острого калькулёзного холецистита базируется на выявленных закономерных этапных патогенетических процессах, запускаемых повреждением желчепузырной

стенки.

2. Исследование больных с острым калькулёзным холециститом, осложненным неспецифическим реактивным гепатитом и желтушным синдромом, позволило выявить четкую прямую взаимосвязь между характером и глубиной деструктивных процессов в стенке желчного пузыря и тяжестью функциональных расстройств печеночной ткани.
3. На фоне ОКХ, развитие неспецифического реактивного гепатита и холестатического синдрома, оказывает существенное влияние на состояние системы гемостаза, проявляясь изменениями в сосудисто-тромбоцитарном, коагуляционном и фибринолитическом звеньях.
4. Осложнённое течение ОКХ, в том числе при бактериальной контаминации, у пациентов с НРГ в зависимости от степени печёночной дисфункции выражаются повышением уровня продуктов перекисного окисления липидов.
5. Оригинальный лапароскопический приём визуальной верификации гепатикохоледоха на фоне неспецифического реактивного гепатита, позволяет снизить риск повреждений и ошибок в диагностике интраоперационно.
6. Дифференцированный подход к выбору метода лапароскопической холецистэктомии, в зависимости от формы деструкции стенки желчного пузыря, позволяет повысить безопасность и эффективность оперативного вмешательства.

### **Апробация работы**

Основные результаты исследования, выводы и практические рекомендации доложены и обсуждены на ежегодных научно-практических конференциях ГОУ « Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан (ИПО в СЗ РТ) » (Душанбе, 2021,2022,2023,2024,2025), 73-я годичная научно-практическая конференция ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» с международным участием «Наука и образование для здоровья нации» (Душанбе, 2025), на Национальном

хирургическом конгрессе совместно с XX юбилейным Съездом Российского общества эндоскопических хирургов (Москва, 2023), международной научно-практической конференции Института гастроэнтерологии Республики Таджикистан, посвященной 100-летию академика Мансурова Х.Х. (Душанбе, 2025), заседании межкафедральной комиссии по хирургическим дисциплинам ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» (протокол №6/2, от 27.12.2025 г.).

### **Внедрение в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность клиник хирургии и эндохирургии ГОУ «ИПО в СЗ РТ» и хирургических болезней №1 им. академика Курбонова К.М. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибн Сино», включены в программу обучения студентов и последипломного образования медицинских кадров.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 150 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора научной литературы, материалов и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 275 источников: 95 отечественных и 180 зарубежных. Представлено 10 таблицами, 37 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные тенденции встречаемости острого калькулезного холецистита, осложненное реактивным гепатитом и желтухой

В течение последних 25–30 лет наблюдается устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и частоты её осложнённых вариантов, при этом существенного снижения этих показателей отмечено не было [5,35,58,121,179]. Согласно данным мировой статистики, распространённость ЖКБ среди населения индустриально развитых стран достигает 10–15%, причём количество больных удваивается примерно каждые десять лет [11,43,82,115,157]. Эти демографические изменения находят отражение в большом количестве публикаций как отечественных, так и зарубежных исследователей, где подчёркивается преобладание именно острых и осложнённых форм калькулёзного холецистита [19,54,100,195,265].

Острый калькулёзный холецистит (КХ) занимает ведущие позиции среди наиболее часто встречающихся заболеваний во всем мире, уступая по распространённости только болезням сердечно-сосудистой системы и сахарному диабету [3,37,73,141,202]. Следует подчеркнуть, что в 11–31% случаев острый КХ сочетается с ДЗП, что значительно осложняет как диагностический процесс, так и выбор наиболее эффективного лечебного подхода [2,25,80,110,207]. На фоне приступа печёночной колики ДЗП усугубляет и без того нарастающий эндотоксикоз, тем самым ускоряя развитие воспалительного процесса в паренхиме печени. Перечисленные обстоятельства являются ключевыми факторами повышения операционного риска, который, по сути, имеет прямую корреляционную зависимость от характера и степени выраженности морфофункциональных нарушений паренхимы печени [42,64,109,112].

НРГ рассматривается как одно из наиболее сложных и недостаточно изученных осложнений при остром калькулёзном холецистите.

Несвоевременная диагностика этого состояния нередко приводит к развитию выраженных нарушений физико-химических параметров желчи, а

также способствует возникновению холестатических и даже цирротических изменений. Тяжесть подобных осложнений во многом определяется длительностью патологического процесса и выраженностью морфологических изменений стенки желчного пузыря [120,153,156,262].

НРГ с желтухой, по сути, не является редким проявлением ОКХ [26,128,224,272]. Тем не менее, НРГ с желтухой на фоне ОКХ требует тщательной оценки и верификации, поскольку как клинические, так и морфологические её признаки зачастую нивелируют характерные особенности механического генеза желтухи, что приводит к значительному совпадению проявлений между этими двумя различными состояниями. Это, безусловно, существенно осложняет постановку окончательного диагноза и выбор адекватного метода коррекции, особенно в условиях отсутствия соответствующих диагностических технологий [6,18,105,161,186]. Важно до операции исключить механическую или инфекционную этиологию при верификации генеза желтухи, поскольку диагностические ошибки могут привести к необоснованным вмешательствам на билиарном дереве, что, несомненно, негативно сказывается на прогнозе заболевания [44,97,149,205].

Дооперационная комплексная верификация НРГ окончательно дополняется результатами интраоперационной биопсии ткани печени, что считается завершающим этапом в разрешении диагностической дилеммы при ОКХ, осложнённом НРГ и желтухой. Всё это лишний раз подчёркивает значимость междисциплинарного подхода в контексте мультисистемного характера осложнений ОКХ для достижения наилучших результатов лечения [33,91,134,213].

В структуре интра- и послеоперационных осложнений у пациентов с острым калькулёзным холециститом, осложнённым неспецифическим реактивным гепатитом, проведённых различными методами холецистэктомии, преобладают кровотечения из ложа желчного пузыря и области подпечёчного пространства, что напрямую связано с описанными выше нарушениями паренхимы печени [7,15,123,235]. По мнению большинства

специалистов, как при традиционной, так и при лапароскопической холецистэктомии основным механизмом возникновения интра- и послеоперационных кровотечений из ложа жёлчного пузыря служит местное расстройство гомеостаза, обусловленное нарушением баланса между факторами коагуляции, антикоагулянтными белками и компонентами системы фибринолиза на фоне НРГ [16,19,25,146].

Таким образом, проведение холецистэктомии у больных с наличием НРГ в большинстве случаев обуславливает необходимость одновременного выполнения процедур, направленных на коррекцию патологических изменений в печени, а также назначения комплексной медикаментозной терапии, ориентированной на восстановление и поддержание её функциональных резервов [27,47,64,152,209].

Следует отметить, что ОКХ на фоне НРГ сопровождается развитием желтухи, что, будучи проявлением при ЖКБ, нивелирует картину механического генеза. Это является ключевым моментом дооперационной дифференцировки и позволяет избежать необоснованных вмешательств на билиарном дереве [44,65,132,189].

В исследовании, выполненном С.А. Бычковым (2007) на базе Харьковского Национального Университета им. В.Н. Каразина в 2007 году, были проанализированы патоморфологические особенности у 53 пациентов с желчнокаменной болезнью с акцентом на наличие НРГ [26]. Среди всех участников хронический калькулёзный холецистит был диагностирован у 29 человек (54,7%), тогда как у 24 больных (45,3%) выявлен острый калькулёзный холецистит различных форм. В структуре острых форм ОКХ встречались острый катаральный холецистит (10 наблюдений), флегмонозный вариант (8 случаев) и гангренозная форма (6 пациентов).

С.А. Бычков подчёркивает, что выполнение биопсии печени оправдано у пациентов, у которых отсутствуют данные за перенесённые вирусные гепатиты, отсутствуют их серологические маркеры, а также другие выявленные заболевания печени. Такой подход позволяет более точно установить, что

морфологические изменения в печени обусловлены исключительно желчнокаменной болезнью, исключая влияние других причин.

В современной медицинской практике, по мнению большинства зарубежных и отечественных специалистов, наиболее эффективной стратегией лечения пациентов с холестазом признан двухэтапный подход [20,36,48,162,180]. На первом этапе обычно используют малоинвазивные методы для временной декомпрессии билиарного тракта, а второй этап направлен на радикальную коррекцию причины, приведшей к развитию холестатического синдрома [59,133,238,273].

Как уже отмечалось выше, ключевым моментом при НРГ у пациентов с ОКХ, осложнённым желтухой, является своевременная верификация генеза желтухи, что и определяет дальнейшую обоснованную тактику ведения этой тяжёлой категории больных. В этом контексте индонезийские учёные Bonflio Neltio Ariobimo с соавторами (2023) [128] описали редкий клинический случай желтухи на фоне острого холецистита. Двадцатилетняя пациентка с острым холециститом, осложнённым желтухой, обратилась с острой болью в эпигастрии, лихорадкой и повышенными показателями функции печени; выявлено, что причиной желтухи явился гепатит А. Компьютерная томография выявила диффузное утолщение стенки желчного пузыря (8 мм) и наличие перихолецистической жидкости без конкрементов, а серологическое исследование на вирусные гепатиты подтвердило острую инфекцию гепатита А с положительным иммуноглобулином против вируса гепатита А (HAV).

При этом авторы, ссылаясь на данные ведущих клиник, отмечают, что в случаях неэффективности медикаментозного лечения острого холецистита целесообразно проведение так называемой «ранней» холецистэктомии или перкутанной холецистостомии, которые рекомендуется осуществлять в течение 7 дней с момента появления клинических симптомов заболевания.

По прогнозам специалистов, в течение ближайших 15–20 лет ожидается значительный — на 30–50% — рост глобальной заболеваемости патологиями желчевыводящих путей. Основными причинами этих изменений называют

особенности современного образа жизни, нерациональное питание, нарастающую распространённость ожирения, а также наследственную предрасположенность [51,83,106,147,222].

За последние годы в научной литературе неоднократно подчёркивалась устойчивая тенденция к увеличению числа заболеваний, связанных с развитием внепечёночного холестаза. В частности, в Российской Федерации ежегодно фиксируется прирост пациентов с желтухой различной этиологии примерно на 800 000 случаев [60,65,81,92].

При обзоре современной мировой литературы можно выявить множество метаанализов и обзоров, подготовленных ведущими специализированными клиниками, в которых освещаются вопросы причинности и распространённости синдрома механической желтухи [8,28,34,142,250]. Вместе с тем, представленные работы зачастую ограничены исследованием лишь отдельных аспектов — таких, как сравнение одного или двух лечебно-диагностических методов, а также не обладают достаточным объёмом клинических наблюдений. Кроме того, в большинстве публикаций отсутствует анализ динамики распространения синдрома на протяжении 15–20 лет, нет достаточной информации о структуре нозологических форм обтурационного холестаза неспецифического происхождения, включая случаи НРГ на фоне ОКХ. С учётом этих обстоятельств, возникает очевидная необходимость в проведении комплексных исследований, посвящённых острым калькулёзным холециститам, осложнённым НРГ и желтухой, что приобретает особую значимость для совершенствования экстренной хирургии патологии желчевыводящих путей.

## **1.2. Диагностика острого калькулёзного холецистита, осложнённое неспецифическим реактивным холециститом и желтухой**

В течение последних двух десятилетий в Республике Таджикистан, аналогично мировой тенденции, наблюдается неуклонное увеличение числа заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ), причём отмечается смещение дебюта подобных патологий к более молодому возрасту. С позиций молекулярной медицины развитие любого морфогенетического

патологического состояния обусловлено воздействием многочисленных генов, объединённых в сложную генетическую сеть. Среди них ключевую патогенетическую роль играют онкогены и гены-супрессоры, тогда как другие гены, включая гены, ответственные за процессы биотрансформации ксенобиотиков, выполняют функцию модификаторов, влияющих на экспрессию и функциональную активность ведущих генов [62,108,165,203].

В отношении диагностики ОКХ, который по-прежнему остаётся одной из наиболее распространённых патологий желчевыводящей системы среди населения, наличие ряда нерешённых вопросов наряду с появлением новых доказательных данных послужило основанием для актуализации Руководства WSES (Всемирного общества неотложной хирургии). В рамках усовершенствования проекта (2020) [97] президент WSES назначил четыре члена в качестве научного секретариата, четыре — в организационный комитет и ещё четыре — в научный комитет, отобрав их из числа экспертов, связанных с WSES, под руководством профессора Michele Pisano (Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Бергамо, Италия). Комиссией были сформулированы ключевые вопросы, а целевая группа подготовила проекты каждого раздела на основе лучших научных данных из баз PubMed и EMBASE. Для каждого ключевого вопроса были разработаны рекомендации, качество доказательств и сила рекомендаций оценивались с применением критериев системы GRADE.

Все положения были представлены, обсуждены и вынесены на голосование в ходе Консенсусной конференции на 6-м Всемирном конгрессе Всемирного общества неотложной хирургии, состоявшемся в Неймегене (Нидерланды) в мае 2019 года. Пересмотренная версия заявлений была вынесена на повторное голосование с использованием онлайн-опроса до достижения консенсуса.

Таким образом, была подтверждена ключевая роль хирургического лечения острого калькулёзного холецистита, в том числе у пациентов с высоким риском. По сравнению с рекомендациями WSES 2016 года значение холецистостомии было снижено, несмотря на существенные технические

усовершенствования. Принято решение, что ранняя лапароскопическая холецистэктомия должна быть стандартом лечения, когда это возможно, даже у пациентов из подгрупп с повышенным риском, таких как лица пожилого возраста, а также пациенты с заболеваниями сердца, почек и неспецифическими диффузными заболеваниями печени.

В рамках данного направления научных исследований коллектив авторов во главе с Мейрбеком Ж. Аймагамбетовым и соавторами (2019) [80] осуществил обстоятельный литературный анализ, посвящённый вопросам диагностики и хирургического вмешательства при осложнённой доброкачественной калькулёзной холангиопатии у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Для сбора информации были использованы современные электронные базы данных, включая PubMed, Google Академию, eLibrary.ru, а также применялся ручной поиск публикаций. При этом ограничения по срокам публикаций в перечисленных источниках не устанавливались, что позволило максимально полно охватить существующие данные по данной проблеме.

В ходе проведённого анализа было установлено, что такими существенными факторами риска возникновения ОКХ, как ожирение, избыточная масса тела, гиперхолестеринемия, неблагоприятная семейная наследственность и женский пол, формируется предрасположенность к заболеванию. Между индексом массы тела и вероятностью развития ОКХ прослеживается выраженная положительная и дозозависимая корреляция. Вместе с тем, влияние объёма висцеральной и подкожной жировой ткани на перспективы пациентов с ОКХ остаётся предметом противоречивых выводов в научной литературе. Особенности обмена, ассоциированные с избытком массы тела и ожирением, во многом способствуют росту частоты интра- и послеоперационных осложнений, а также тяжёлых неблагоприятных исходов. Среди лиц пожилого возраста с избыточным весом распространённость послеоперационных осложнений превышает 44%, а уровень летальности по некоторым данным достигает 27%, при этом отдельные авторы отмечают

частоту летальных исходов до 62% даже при использовании современных хирургических технологий.

В результате проведённого анализа авторы обосновали, что высокая распространённость калькулёзного холецистита, частота его осложнённого течения и множественность предрасполагающих факторов требуют разработки и внедрения максимально эффективных подходов к своевременной диагностике и терапии данной сложной группы пациентов. При этом остаются не до конца решёнными ключевые вопросы, связанные с ранней диагностикой и клиническим подтверждением заболевания, определением тяжести структурных изменений печёночной паренхимы при ОКХ, а также с выявлением сроков развития и ведущих прогностических признаков печёночной недостаточности. Кроме того, уточнения требует и вопрос оценки компенсаторных возможностей печени при формировании желтухи на фоне НРГ [39,94,148,204,231].

Индийскими учёными Kundan Rai, Kulwant Singh и Chirag Dausage (2025) [229] проведено исследование по прогнозированию тяжести ОКХ на основании уровня плазменного СРБ и СОЭ. Проспективное когортное исследование было выполнено в клинике общей хирургии Peoples Hospital (Бхопал) в период с ноября 2022 года по февраль 2024 года. Исследования проводились в соответствии с рекомендациями, принятыми в Токио (2018). Результаты исследования показали значимую связь между повышенным уровнем СРБ и тяжёлым течением острого холецистита: уровень СРБ превышал 6 мг/л у 100% пациентов с тяжёлой формой заболевания и у 40% пациентов со среднетяжёлым течением. Дополнительно установлено, что скорость оседания эритроцитов демонстрирует значительную связь с тяжестью воспалительного процесса в желчном пузыре - данный параметр во всех изученных наблюдениях достигал значений выше 39 мм/ч.

Анализ полученных данных позволил исследователям заключить, что легкое течение острого холецистита регистрировалось у 60% больных, при этом основную долю данной группы (57,8%) представляли пациенты молодого

возраста. Хотя в общей выборке преобладали лица мужского пола, среди больных с легкой формой заболевания женщины составили 62,2%. Работа не обнаружила достоверной взаимосвязи между тяжестью острого холецистита и предшествующими хирургическими вмешательствами на органах верхних отделов брюшной полости, а также наличием панкреатита в медицинской истории пациентов. Вместе с тем наличие диффузных изменений паренхимы печени было достоверно связано с умеренной и тяжелой формами острого холецистита.

Большинство исследователей в диагностике ОКХ, осложнённого НРГ и желтухой, основной акцент делают на характеристике болевого синдрома и его иррадиации, что обусловлено особенностями осложнённых форм заболевания [10,41,103,177]. Вместе с тем, как отмечают ряд других авторов [30,85,144,188], при развитии гангрены желчного пузыря болевой синдром существенно ослабевает или полностью исчезает, а при атипичной, например, внутripечёночной, локализации желчного пузыря болевые ощущения могут быть слабо выражены или вовсе отсутствовать.

Изучение печеночных функциональных тестов занимает важное место в выявлении ОКХ, сопровождающегося неспецифическим реактивным гепатитом и желтушным синдромом, дополняя возможности визуализирующих методов исследования [12,40,53,259]. Стандартные диагностические процедуры, применяемые в отделениях экстренной абдоминальной хирургии при подозрении на ОКХ - ультразвуковое сканирование желчного пузыря и КТ органов брюшной полости по показаниям. Задержки в принятии окончательного решения и проведении лечения данной категории пациентов зачастую связаны с необходимостью дополнительных исследований, таких как МРХПГ и/или ЭРХПГ, которые отличаются высокой чувствительностью и специфичностью в отношении обструктивных поражений билиарного дерева, однако являются дорогостоящими и не всегда доступны в районных и сельских медицинских учреждениях [32,57,109, 155,221]. В этой связи определение показателей печёночных проб считается доступным и эффективным методом

лабораторной диагностики, который, несомненно, может служить индикатором наличия НРГ и определения генеза желтухи у пациентов с ОКХ [9,63,140,252].

Значительные колебания показателей печёночных проб при ОКХ могут быть обусловлены такими его осложнениями, как НРГ, воспаление портального тракта и прямое давление на желчевыводящую систему. Ранее было установлено, что повышение печёночных проб существенно и независимо связано с наличием холедохолитиаза [46,79,95,137,235].

Результаты ранних исследований показали, что такие показатели, как щелочная фосфатаза (ЩФ), аланинаминотрансфераза (АлАТ) и общий билирубин, являются наиболее информативными предикторами диагностики холедохолитиаза [38,88,181,212]. Однако чувствительность этих показателей в прогнозировании наличия холедохолитиаза была поставлена под сомнение рядом других исследований [69,102,174,240].

Американскими учёными Nady Zgheib и соавт. (2019) [259] проведено исследование по изучению эффективности печёночных тестов для прогнозирования наличия ХЛ у 32'839 пациентов. Пациенты были разделены на две группы: ОКХ без ХЛ (АС-) и с ХЛ (АС+). Из них 8'801 (26,8%) с АС+ и 24'038 (73,2%) с АС-. Средний возраст больных составил  $52,4 \pm 18,6$  года, и более половины (59,1%) были женщинами. Результаты печёночных проб, а именно общий билирубин, SGOT и ALP, были собраны и классифицированы на нормальные и ненормальные с пороговыми значениями 1,2 мг/дл для общего билирубина, 40 U/л для SGOT и 120 IU/л для ALP. Были рассчитаны меры диагностической точности для отдельных и комбинаций печеночных проб.

Средние результаты печёночных проб были значительно выше в группе АС+ для общего билирубина (1,82 против 0,97), SGOT (110,9 против 53,3) и ALP (164,4 против 102,3) ( $p < 0,001$ ). Доли аномальных печёночных проб были значительно выше в группе АС+ для общего билирубина (47,7% против 20,2%), SGOT (62,8% против 27,1%) и ALP (56,6% против 21,0%) ( $p < 0,001$ ). Среди АС+ шансы получить аномальные результаты для билирубина, SGOT и ALP были в 3,61, 4,54 и 4,90 раза выше, чем среди АС-, соответственно.

Следовательно, по мнению авторов, высокие показатели печёночных проб являются наиболее объективными предикторами наличия ХЛ у пациентов с ОКХ. Нормальные показатели печёночных проб, следует интерпретировать с осторожностью, так как некоторые пациенты с ОКХ и ХЛ могут не иметь характерных отклонений в результатах [56,93,117,159,244].

В случаях осложнённого ОКХ, сопровождающегося развитием РНГ и желтухи, не исключается формирование печёночной недостаточности разной степени выраженности [61,107,163,269]. В этом контексте определение стадии печёночной недостаточности при сочетании РНГ и желтухи становится важнейшей составляющей комплексной терапии данной категории пациентов [50,72,125,197,267]. Следует отметить, что за последние десятилетия был предложен ряд авторских классификаций печёночной недостаточности, однако до настоящего времени универсальной и признанной системы градации принято не было [75,122,185,211,261].

В научной практике для определения тяжести печёночной недостаточности предложены различные биохимические классификации, основанные преимущественно на анализе концентрации билирубина в сыворотке крови. В частности, широко используется схема, разработанная В.П. Зиневичем в 1986 году, согласно которой выделяют четыре стадии процесса: первая стадия (компенсированная) характеризуется уровнем общего билирубина от 21 до 50 мкмоль/л; вторая (субкомпенсированная) соответствует значениям 51–100 мкмоль/л; третья стадия (декомпенсированная) представлена диапазоном 101–200 мкмоль/л; терминальная, четвёртая стадия, диагностируется при билирубине в пределах 201–360 мкмоль/л и выше. Такая градация облегчает оценку выраженности дисфункции печени и выбор клинической тактики.

В соответствии с позицией большинства исследователей [67,129, 191,271], можно отметить, что разработанная В.Г. Астапенко и коллегами ещё в 1985 году система градации печёночной недостаточности, модифицированная для оценки состояния при механической желтухе, хроническом гепатите с

холестаазом, а также при первичном билиарном и портальном циррозе, остаётся востребованной и практически применимой до настоящего времени. Существенное значение для диагностики степени печёночной недостаточности имеют также классификации, предложенные профессором С.Г. Шаповальянцом (1992) и Э.И. Гальпериным (1995). Эти системы позволяют более точно оценивать функциональные резервы печени у пациентов с желтухой, что важно для выбора индивидуальных подходов к лечению [52,70,71,77].

С начала 2000-х годов внедрение в практику современных лучевых методов исследования способствовало значительному повышению эффективности диагностики острого калькулёзного холецистита, осложнённого НРГ и желтухой [96,135,220,251]. Следует отметить, что ультразвуковое сканирование при ОКХ, осложнённом НРГ и желтухой, позволяет не только качественно оценить состояние органов брюшной полости, включая морфологические изменения желчного пузыря и перивезикального пространства, но и провести тщательную верификацию генеза желтухи, исключая в 80–85% случаев её механический характер [90, 124,160,232].

При возникновении трудностей в диагностике и ведении пациентов с ОКХ, осложнённым НРГ и желтухой, а также при необходимости дифференцировать данную патологию от других острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, широкое применение находят методы КТ и МРТ [86,99,151,184]. Современные визуализационные технологии, включая такие методы, как МРХПГ, позволяют создать трёхмерные реконструкции органов и сосудистых структур, а также выявить патологические образования, что существенно облегчает диагностику и даёт возможность подтвердить либо исключить механическую природу развития желтухи у пациентов с ОКХ, отягощённым НРГ [98,131,187].

Учитывая сложности верификации генеза желтухи у пациентов с ОКХ, осложнённым НРГ и желтухой, нередко возникает необходимость применения инвазивных методов диагностики, среди которых в последние годы широкое распространение получили лапароскопические вмешательства [119,206].

Анализ литературы [139,201,257] свидетельствует о том, что использование диагностической лапароскопии предоставляет возможность максимально подробно оценить состояние печени (включая такие параметры, как структура, размер, цвет и другие характеристики), а также жёлчного пузыря. В случаях выявления патологических изменений данный метод позволяет определить степень распространённости процесса и осуществить инструментальную пальпацию органов, что существенно расширяет диагностические возможности. Кроме того, лапароскопическое исследование характеризуется низкой травматичностью и высокой переносимостью, что особенно важно при обследовании пациентов пожилого возраста.

### **1.3. Современные подходы к хирургическому лечению острого калькулезного холецистита, осложненного неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой**

В современных условиях основным и не имеющим альтернативы методом терапии острого калькулёзного холецистита, осложнённого неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой, признаётся оперативное вмешательство с удалением желчного пузыря [55,113,145]. При выборе конкретной хирургической тактики и определении объёма операции учитывают ряд факторов, включая характер и разновидность осложнений основного заболевания, общее состояние пациента, функциональную активность печени на фоне желтухи, а также сопутствующую соматическую патологию [136,154,270]. Для объективизации тяжести состояния используются различные оценочные шкалы, однако при применении этих систем у пациентов с данной формой патологии встают вопросы об их информативности и необходимости использования в конкретной клинической ситуации. Возникает задача выбора наиболее подходящей шкалы и анализа её преимуществ. На сегодня наиболее часто используют такие системы, как APACHE II-III, SAPS, LODS, POSSUM и ряд других, каждая из которых имеет свои особенности и ограничения [246,274].

Следует подчеркнуть, что до настоящего времени многие хирурги,

определяя оптимальные сроки оперативного вмешательства, продолжают ориентироваться на рекомендации академика АМН СССР Б.А. Петрова, разработанные более полувека назад [61]. Данная систематизация предусматривает разделение хирургических вмешательств на три категории в зависимости от временных рамок их выполнения. Первую группу составляют «вынужденные» операции, которые производятся при витальных показаниях в ближайшие часы с момента доставки больного в стационар. Ко второй категории относятся «экстренные» хирургические вмешательства, реализуемые на протяжении первых 24–48 часов госпитализации пациента. Третий тип представлен «ранними» операциями, выполнение которых предусматривается через 7–10 часов после купирования активной фазы воспалительной реакции. В то же время в свете современных подходов к тактике хирургии при остром калькулёзном холецистите, осложнённом НРГ и желтухой, остаётся нерешённым вопрос унификации терминологии и критериев отнесения операций к тому или иному типу. Это обстоятельство объясняет продолжающиеся дискуссии и разногласия в научной литературе по данным вопросам [49,87,178].

В результате коллективной работы ведущих экспертов в сфере гепатобилиарной хирургии были сформулированы стандарты оказания помощи при ОКХ [66,89,172,200]. Тем не менее, отсутствие согласованности в терминологии существенно затрудняет выработку унифицированных подходов к ведению пациентов с осложнёнными формами заболевания, такими как НРГ и желтуха. Следует отметить, что по вопросам тактики лечения данной категории больных до настоящего времени сохраняются значительные разногласия среди специалистов данной области [31,150].

Ряд авторов [176,194] приводят веские доводы в пользу применения активной хирургической стратегии у больных с ОКХ, который протекает на фоне неспецифического реактивного гепатита и желтушного синдрома. Основным аргументом служит то, что повышенное давление в билиарной системе провоцирует развитие серьёзных морфологических нарушений как в

стенке жёлчного пузыря, так и в паренхиме печени. Подобные воспалительные структурные повреждения характеризуются отсутствием тенденции к самостоятельному обратному развитию и в дальнейшем приводят к возникновению многочисленных специфических осложнений. Во-вторых, даже при временных положительных сдвигах и субъективном улучшении состояния под влиянием инфузионно-трансфузионной терапии, отмечаемые признаки благополучия зачастую оказываются кратковременными и не свидетельствуют о полном устранении воспалительных изменений.

Продолжительное ведение пациентов с ОКХ, осложнённым НРГ и желтухой, исключительно консервативными методами, особенно при наличии деструктивных изменений, сопряжено с существенным риском неблагоприятных последствий [13,29,84,111,226]. В подобных клинических ситуациях целесообразно более широко рассматривать показания к осуществлению экстренных или неотложных хирургических вмешательств, поскольку задержка операции значительно увеличивает вероятность развития тяжёлых инфекционных осложнений, вплоть до формирования стремительно прогрессирующего билиарного сепсиса [23,78,127,249].

На основании обобщения данных по результатам оперативных вмешательств, выполненных в рамках «активной» хирургической тактики при остром калькулёзном холецистите, отмечается значительный разброс послеоперационной летальности — от 0,2% до 15,3% [74,143,208,225].

При этом следует обратить внимание на эволюцию взглядов сторонников «выжидательного» подхода к лечению ОКХ, осложнённого неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой [45,76,116]. Представители этой школы считают, что в течение первых трёх суток с момента начала заболевания тяжёлые деструктивные варианты ОКХ развиваются не более чем у 3% пациентов.

Следует отметить, что при своевременном лечении раннего флегмонозного ОКХ у большинства пациентов удаётся добиться регрессии воспалительного процесса, тогда как осложнения в виде эмпиемы жёлчного

пузыря или иных неблагоприятных исходов фиксируются лишь примерно в 5% наблюдений. Существенным аргументом, который приводят сторонники ожидающей тактики, является высокая частота летальных исходов при выполнении экстренных холецистэктомий — до 25%, а после проведения срочных вмешательств — до 16%. В связи с этим вопросы, связанные с обоснованием выбора оптимальной медицинской тактики у пациентов с ОКХ, осложнённым развитием НРГ и желтухи, сохраняют своё значение в современной клинической практике. Использование современных высокотехнологичных методов оснащения позволяет врачам подбирать наиболее оптимальную хирургическую стратегию для каждого отдельного пациента, что способствует получению удовлетворительных как ближайших, так и отдалённых клинических результатов при лечении ОКХ, осложнённого НРГ и желтухой [14,68,104,168,247]. За последние два десятилетия в хирургической практике, наряду с традиционным открытым доступом, всё более широкое распространение получили миниинвазивные вмешательства, позволяющие существенно снизить степень операционной травмы у данной категории больных [17,101,167,230,254]. Внедрение миниинвазивных технологий привело к заметному снижению числа традиционных холецистэктомий (ТХЭ) у пациентов с ОКХ, осложнённым НРГ и желтухой, а также способствовало совершенствованию подходов к периоперационной анестезиологической поддержке, включая интенсификацию до- и послеоперационного ведения [183,210,228,258].

В исследовании, проведённом академиком Багненко С.Ф. и соавторами (2024) [21], был проанализирован опыт лечения 253 пациентов с осложнёнными формами ОКХ. Для этой группы применялись различные гибридные хирургические методики, включая одномоментную лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ) в сочетании с эндоскопической папиллосфинктеротомией (ЭПСТ), а также совмещённые вмешательства по технологии «Рандеву» — одномоментное выполнение ЛХЭ и ЭПСТ, либо комбинация ЛХЭ с лапароскопической холедохолитотомией. У пациентов с

лёгкой или умеренной степенью острого билиарного панкреатита (ОБП) преимущественно проводились либо одноэтапные операции — ЛХЭ и ЭПСТ, либо использовались двухэтапные подходы, предусматривающие первоначальное выполнение ЭПСТ с последующим отсроченным удалением желчного пузыря. В случаях тяжёлых форм ОБП тактика включала выполнение ЭПСТ с одновременным стентированием общего жёлчного и главного панкреатического протоков.

В ходе статистического анализа были выявлены конкретные показания к применению каждой гибридной операционной методики: сочетания ЛХЭ с ЭПСТ и ЛХЭ с рендеву-ЭПСТ оптимальны для удаления одиночных конкрементов диаметром менее 1,5 см, тогда как использование комбинации ЛХЭ с лапароскопической холедохолитотомией (ЛХЛТ) оправдано при наличии множественных или крупных (свыше 1,5 см) конкрементов. Для комплексной оценки эффективности проведённых вмешательств был осуществлён повторный анализ результатов. Отмечено, что для групп пациентов, перенёвших ЛХЭ+ЭПСТ и ЛХЭ+Р-ЭПСТ, характерно достоверное сокращение времени оперативного вмешательства, уменьшение частоты послеоперационных осложнений и смертности, а также снижение экономических расходов на лечение. В случаях, когда у пациентов наблюдался множественный холедохолитиаз или присутствовали крупные камни размером более 1,5 см, одномоментная ЛХЭ в сочетании с ЛХЛТ оказывалась наиболее результативной, что проявлялось снижением вероятности необходимости перехода на открытую операцию, уменьшением риска осложнений и летальных исходов, а также сокращением продолжительности госпитализации и связанных с этим расходов.

Анализ результатов показал, что применение техники «Рандеву» значительно снижает риск развития острого панкреатита в послеоперационном периоде и уменьшает летальность, обусловленную тяжёлыми формами этого осложнения. Среди пациентов с ОБП были выделены группы по степени тяжести процесса. К первой группе отнесены больные с лёгкой и средней

степенью тяжести ОБП. В подгруппу Ia включались пациенты, которым проводились одномоментные операции (ЛХЭ в сочетании с ЭПСТ), тогда как в подгруппу Ib вошли лица, перенесшие двухэтапные вмешательства — первичное выполнение ЭПСТ с последующей отсроченной ЛХЭ. При сравнении лечебных исходов установлено, что в Ia подгруппе отмечались меньшая длительность госпитализации и более низкие затраты на лечение. Между тем, у 38,7% пациентов из Ib подгруппы в ожидании выполнения холецистэктомии возникали такие осложнения ЖКБ, как рецидив панкреатита, острый калькулёзный холецистит, холедохолитиаз и холангит. У больных со второй группы, при анализе результатов терапии, выявлено, что подгруппа Ib характеризуется меньшим койко-днём и финансовыми расходами в сравнении с Ia, где у 52,9% пациентов фиксировались осложнения, связанные с ЖКБ (ОКХ, холедохолитиаз, холангит).

Таким образом, авторы пришли к выводу, что при осложнённом течении ОКХ показано выполнение одномоментных гибридных хирургических вмешательств, выбор которых определяется размером и количеством конкрементов. У пациентов с обструкцией ОЖП выполнение ЛХЭ+ЭПСТ рекомендуется при лёгкой и средней степени тяжести. При тяжёлых формах обструкции предпочтителен двухэтапный подход, при котором ЭПСТ с литоэкстракцией следует дополнять стентированием ОЖП и главного панкреатического протока.

Следует отметить, что в публикациях различных исследовательских групп прослеживаются существенные разногласия как по поводу выбора оперативных методик, так и в отношении показаний к их проведению и оптимального времени выполнения хирургических вмешательств [5,24,114, 138,255]. В течение последних лет активно обсуждаются достоинства и ограничения малоинвазивных технологий по сравнению с классическими хирургическими подходами, причём эти дискуссии охватывают широкий круг как отечественных, так и зарубежных экспертов [4,118,170,192,237]. В данном контексте некоторые зарубежные авторы, опираясь на результаты проведённых

метаанализов, посвящённых лечению пациентов с ОКХ, осложнённым НРГ и желтухой, не разделяют тактику, предполагающую декомпрессию билиарного дерева до операции, поскольку она, по их данным, не влияет на снижение частоты послеоперационных осложнений и летальности [21,130,164,215,254]. В частности, российские учёные при механическом генезе желтухи на протяжении десятилетий придерживаются двухэтапной тактики: на первом этапе проводится декомпрессия билиарного дерева малоинвазивными методами, а после соответствующей подготовки пациента выполняется второй этап [22,126,166,219,253].

Основой подобного подхода служит представление о том, что проведение паллиативных одномоментных вмешательств при значительно повышенных показателях билирубина приводит к развитию осложнений в 54% случаев и завершению заболевания летальным исходом у 9,8% пациентов. Для радикальных операций частота осложнений достигает 60%, а летальность — 15% [89,173,214,243].

В данной связи возникает необходимость проведения собственного углублённого анализа диагностических и лечебных мероприятий у больных ОКХ, осложнённым НРГ и желтухой, а также разработки эффективного клинического алгоритма ведения таких пациентов.

ОКХ, осложнённый развитием НРГ и желтухой, традиционно рассматривается как одна из наиболее сложных форм для выполнения холецистэктомии, включая лапароскопический доступ. Это обусловило создание различных методических подходов, направленных на предупреждение и оценку вероятности серьёзных интра- и послеоперационных осложнений. В связи с этим, Ромащенко П.М. и соавторы (2024) [59] разработали специализированную систему прогнозирования сложности лапароскопической холецистэктомии, что позволяет на этапе планирования выбрать наиболее безопасную и экономически оправданную тактику ведения пациентов с желчнокаменной болезнью вне зависимости от уровня медицинской организации. В исследовании были проанализированы данные терапии 173

пациентов с ЖКБ, получившие помощь на разных этапах медицинской системы, что дало возможность оценить степень технической сложности операций, частоту возникновения осложнений и особенности распределения экономических издержек.

Анализ показал, что шкала «Риск трудной ЛХЭ» обладает значительной диагностической ценностью: её чувствительность составила 88,8%, а специфичность достигла 85,7%. Значение площади под ROC-кривой оказалось на уровне 0,87, что свидетельствует о высоких предиктивных возможностях данной системы для оценки риска ТЛХЭ. Для дополнительной проверки эффективности использования шкалы в медицинских учреждениях второго уровня была проведена внешняя валидация. Пациенты с предполагаемой ТЛХЭ, поступавшие во вторичные медорганизации, затем переводились в специализированные центры третьего уровня, где им успешно выполняли операцию. Во всех этих случаях диагноз ТЛХЭ подтверждался интраоперационно. В условиях высокого риска интраоперационных осложнений применяли ICG-флюоро-визуализацию с использованием индоцианина зелёного, что позволило чётко идентифицировать пузырный проток и общий жёлчный проток. Средняя продолжительность лапароскопической холецистэктомии составляла  $67,4 \pm 38,7$  минуты. Использование интраоперационной ICG-флюоро-визуализации обеспечивало высокую визуализацию анатомических структур и позволяло безопасно проводить хирургическое вмешательство, минимизируя вероятность повреждения магистральных жёлчных протоков у пациентов с ТЛХЭ.

Проведённое исследование показало, что общие затраты на медицинскую помощь больным с ПЖП в период 2020-2023 годов составили 14 847 413,9 рублей. Когорта включала 31 пациента, при этом у 10 больных диагностированы «малые» формы ПЖП, а у 21 пациента выявлены «большие» варианты заболевания. Расчёт средних финансовых издержек продемонстрировал, что стоимость лечения одного пациента с ПЖП за анализируемый четырёхлетний период достигала 3 711 853,48 рубля в год.

Дополнительно, согласно результатам ранее проведённого исследования, доля трудных лапароскопических холецистэктомий (ТЛХЭ) в структуре всех выполненных лапароскопических холецистэктомий за год в среднем составляет около 11%.

Таким образом, ежегодно среди всех выполненных лапароскопических холецистэктомий 34 операции классифицировались как «трудные». С учётом разработанного авторами индивидуализированного тарифа, предусматривающего использование ICG-холангиографии, дополнительные расходы на эти вмешательства составили бы примерно 1 172 864 рубля. При этом расчётные суммарные затраты на проведение ЛХЭ составляют порядка 2 567 770,78 рублей в год. Эти значения практически в 1,5–2 раза ниже годовых расходов, связанных с лечением пациентов с послеоперационными жёлчными протечками (3 711 853,48 рубля), при этом не учитывались возможные дополнительные траты на оплату листков нетрудоспособности и выплаты по инвалидности.

Необходимо отметить, что лапароскопическая холецистэктомия при остром калькулёзном холецистите, осложнённом нарушением оттока жёлчи и механической желтухой, характеризуясь минимальной травматичностью, всё же связана с возможностью развития различных осложнений в послеоперационном периоде [169,199,234,248]. В современной хирургии органов брюшной полости для систематизации и объективной оценки подобных нежелательных последствий всё более активно применяется система градации Clavien-Dindo, доказавшая свою практическую ценность как инструмент для классификации и детального изучения хирургических осложнений.

В исследовании Бондаренко А.Г. и коллег (2023) [91] был проведён анализ 654 случаев лапароскопической холецистэктомии, выполненных в период с 2016 по 2021 год. Возраст пациентов варьировал от 25 до 75 лет. В течение послеоперационного периода осложнения были зарегистрированы у 71 пациента, что составило 10,9%, при этом общее количество осложнений достигло 124. Из числа пострадавших осложнениями, у 37 больных выявлено

одно осложнение, у 24 пациентов возникло по два осложнения, тогда как у 13 — три и более эпизодов. С целью устранения этих нарушений было выполнено 34 повторных вмешательства; в 24 случаях они проходили под местной анестезией, тогда как в 10 — с применением эндотрахеального наркоза.

Все зафиксированные осложнения были классифицированы авторами по системе Clavien-Dindo. К I степени относились 94 случая, среди которых отмечались такие состояния, как кратковременное повышение температуры (34 пациента — 5,2%), эмфизема клетчаточных пространств и сальника (24 — 3,7%), появление желчи I степени без признаков перитонита (12 — 1,8%), а также инфицирование послеоперационной раны (23 случая — 3,5%). В данном наблюдении осложнения II степени отсутствовали.

Осложнения, соответствующие III степени по классификации Clavien-Dindo, были зафиксированы в 34 эпизодах. В частности, у 11 пациентов (1,7%) диагностировано кровотечение, которое удалось остановить с помощью дополнительного наложения швов. У 8 больных (1,2%) развился реактивный плеврит — для коррекции данного состояния проводилась пункция плевральной полости с использованием ультразвуковой навигации. В двух случаях (0,3%) отмечено формирование биломы в подпечёночном пространстве, устранённой однократным выполнением пункции под контролем ультразвука.

С развитием малоинвазивных хирургических технологий объём показаний к выполнению ТХЭ значительно сократился. В настоящее время большинство специалистов отмечают, что открытый доступ оправдан главным образом при выявлении распространённого перитонита, наличии выраженного воспалительного инфильтрата или при обнаружении резко деформированного, сморщенного жёлчного пузыря [22,73,158,239,256]. Несмотря на это, на протяжении трёх последних десятилетий ЛХЭ утвердилась в качестве основного стандарта хирургического вмешательства при желчнокаменной болезни, включая острый калькулёзный холецистит. Вместе с тем вопрос о применимости ЛХЭ у пациентов с острыми формами КХ до сих пор остаётся

предметом научных обсуждений и разногласий [75,119,182].

Некоторые исследовательские группы [3,171,193,223,242] высказываются против выполнения ЛХЭ у пациентов с ОКХ, считая её противопоказанной из-за высокой вероятности повреждения внепечёчных желчных протоков. К факторам риска относят выраженные воспалительные изменения, склонность тканей к кровоточивости и необходимость проведения манипуляций в анатомической области треугольника Кало, особенно при выполнении адгезиолизиса, что существенно повышает риск осложнений [3,171,217,233]. В то же время, другие авторы отмечают, что своевременная конверсия к открытой операции у части пациентов оправдана и обусловлена объективными причинами: структурными изменениями в области гепатобилиарной зоны (отмечаемыми в 43,8–78,9% случаев), появлением ятрогенных повреждений (в 19,9–43,8% случаев), а также техническими затруднениями, которые фиксируются в 1,2–12,4% наблюдений.

Необходимо подчеркнуть, что при выполнении лапароскопической холецистэктомии, возникновение определённых технических затруднений не всегда требует перехода к открытой операции. Во многих ситуациях данные сложности успешно устраняются с использованием гибридных лапароскопических методик [25,77,198,227,245]. Среди наиболее значимых осложнений, встречающихся при ЛХЭ у пациентов с ОКХ, осложнённым неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой, наиболее часто отмечаются кровотечения, а также травмы сосудистых и жёлчных структур печени.

Один из важных неблагоприятных факторов – проведение интраоперационной инструментальной диагностики гепатикохоледоха без достаточных показаний, что значительно повышает вероятность как специфических, так и неспецифических тяжёлых осложнений во время и после операции [218,241,239]. В литературе частота интраоперационного повреждения жёлчных протоков у пациентов с ОКХ при ЛХЭ варьирует: по одним данным она составляет 0,3–1,3% [20,73,264], в то время как отдельные

авторы сообщают о росте этой величины до 5,5% [76,111,275]. Помимо этого, достаточно часто встречается и послеоперационная холеррагия, которая по разным исследованиям наблюдается у 0,2–2,3% пациентов после ЛХЭ [196,216,263].

В рассматриваемых исследованиях универсальная система классификации Clavien-Dindo была использована для объективной стратификации степени выраженности послеоперационных осложнений, возникающих после ЛХЭ. Такой подход обеспечивает стандартизированную оценку неблагоприятных исходов. Кроме того, мнения авторов совпадают с позицией большинства специалистов, что ключевым фактором успешного лечения является раннее выявление тяжелых осложнений, а также проведение своевременного и адекватного по объёму хирургического вмешательства, что существенно снижает вероятность летального исхода и развития стойкой инвалидизации у пациентов.

Сочетание острых форм калькулёзного холецистита с НРГ и желтухой на фоне сопутствующих заболеваний значительно усложняет принятие решения о целесообразности лапароскопической холецистэктомии. В подобных клинических ситуациях многие исследователи считают оправданным использование двухэтапного подхода [41,73,175,266]. На первом этапе обычно производится наложение микрохолецистостомы, что позволяет осуществить декомпрессию жёлчного пузыря, скорректировать функциональные нарушения паренхимы печени и контролировать уровень эндотоксемии. После стабилизации состояния пациента и нормализации основных показателей, на втором этапе выполняется лапароскопическая холецистэктомия. В отношении данной группы пациентов как отечественные, так и зарубежные специалисты сходятся во мнении, что по определённым показаниям предпочтение следует отдавать двухэтапной тактике ведения. Такой подход обеспечивает устранение обтурации, санацию жёлчного пузыря, эффективное купирование воспалительных изменений, а также патогенетически обоснованную коррекцию нарушений функции печёночной паренхимы и существенное снижение уровня

эндотоксемии [190,260,268].

Проведение миниинвазивных декомпрессионных операций в рамках двухэтапной стратегии при ОКХ, осложнённых НРГ и желтухой, оценивается авторами как весьма результативный метод лечения. Эта тактика позволяет добиться снижения эндотоксемии и контроля воспалительно-деструктивных процессов в тканях желчного пузыря в 93% случаев.

На сегодняшний день отсутствуют унифицированные и научно обоснованные критерии для определения наиболее рациональной хирургической стратегии у больных с острым калькулёзным холециститом, протекающим с нарушением оттока жёлчи и развитием механической желтухи. Для повышения эффективности лечения требуется дальнейшая разработка алгоритмов, которые учитывали бы морфологические особенности деструктивных изменений желчного пузыря и оценку функциональных резервов печени. В связи с этим становится актуальной задача формулирования чётких, объективных критериев для определения показаний и противопоказаний к тем или иным малоинвазивным методам вмешательства, что позволит улучшить результаты хирургического лечения пациентов указанной категории.

Современный анализ публикаций за последнее десятилетие демонстрирует явную потребность в дальнейшем совершенствовании и оптимизации малоинвазивных подходов к лечению ОКХ, осложнённого НРГ и желтухой. Особое внимание должно быть уделено мерам, способствующим снижению риска развития тяжёлых специфических осложнений как в ходе операции, так и в послеоперационном периоде. В этой связи приоритетными направлениями научных исследований становятся вопросы точной верификации происхождения желтухи, а также системная оценка степени и характера функциональных нарушений печёночной паренхимы при данной патологии, поскольку их решение имеет непосредственное значение для повышения эффективности специализированной помощи и улучшения исходов лечения.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика больных с острым калькулезным холециститом, осложненной неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой

Работа выполнена на базах кафедры хирургии и эндохирургии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», кафедры хирургических болезней №1 им. академика Курбонова К.М. ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» и частной клиники «Маркази тибби Хатлон» в г. Бохтар.

Исследование основано на анализе клинических данных 95 пациентов с острым калькулёзным холециститом, сопровождавшимся НРГ и желтухой, которые проходили лечение в указанных медицинских учреждениях в период с 2010 по 2024 годы. В зависимости от примененных диагностических методов и выбранной терапевтической стратегии все пациенты были распределены на две клинические группы: 55 (57,9%) пациентов основной группы (проспективная группа), которым проведены современные методы исследования и лечение, согласно разработанным в клинике алгоритмам, 40 (42,1%) - контрольной группы (ретроспективное исследование), которые получали стандартные методы диагностики и лечения.

Следует отметить, что из 7964 анализированных историй болезни, которым были проведены различные способы холецистэктомии, по поводу ЖКБ, за последние 15 лет, на базе 3-х клиник, осложненная форма ОКХ в виде НРГ и желтухи, составило 1,2%.

Женщин было 58 (61,0%, основная группа – 33 (60,0%), контрольная – 25 (62,5%), мужчин – 37 (38,9%, основная группа – 22 (40,0%), контрольная – 15 (37,5%), в возрасте от 20 до 58 лет (табл. 1). Средний возраст составил  $38,1 \pm 19,9$ . Следует отметить, что основную часть пациентов (62,1%,  $n=59$ , основная группа – 63,6%,  $n=35$ , контрольная – 60,0%,  $n=24$ ) составили лица трудоспособного возраста, т.е. до 50 лет. При этом пик заболеваемости ОКХ,

осложненное НРГ с желтухой возрастает после 40 лет (33,7%, n=32), достигая максимума в 51-60 лет (37,9%, n=36).

**Таблица 1. - Распределение больных с острым калькулезным холециститом, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой по возрасту и полу, n (%)**

Пол	Группа	18–30 лет	31–40 лет	41–50 лет	51–60 лет	Всего
<b>Жен</b>	ОГ (n=33)	5 (9,1%)	7 (12,7%)	11 (20,0%)	10 (18,2%)	33 (60,0%)
	КГ (n=25)	3 (7,5%)	5 (12,5%)	8 (20,0%)	9 (22,5%)	25 (62,5%)
<b>Муж</b>	ОГ (n=22)	2 (3,6%)	3 (5,5%)	7 (12,7%)	10 (18,2%)	22 (40,0%)
	КГ (n=15)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	6 (15,0%)	7 (17,5%)	15 (37,5%)
<b>Итого</b>	ОГ (n=55)	7 (12,7%)	10 (18,2%)	18 (32,7%)	20 (36,4%)	55 (100%)
	КГ (n=40)	4 (10,0%)	6 (15,0%)	14 (35,0%)	16 (40,0%)	40 (100%)
<b>p (жен/муж)</b>		>0,05				
<b>p (возраст)</b>		>0,05				

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

Пациенты с ОКХ, осложненной НРГ и желтухой были госпитализированы в разные сроки от начала заболевания, а в сравнительном аспекте – в более поздние сроки (табл. 2).

**Таблица 2. – Сроки поступления пациентов с ОКХ, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой (n=95)**

Срок поступления	ОГ (n=55)	КГ (n=40)	p	Всего
До 12 часов	1 (1,8%)	0 (0%)	$\chi^2=0,31$ >0,05	1
12–24 часа	3 (5,4%)	2 (5,0%)		5
Более 24 часов	51 (92,8%)	38 (95,0%)		89
<b>Итого</b>	<b>55</b>	<b>40</b>		<b>95</b>

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

Подавляющее большинство обследованных пациентов (n=89; 93,7%) поступили за специализированной медицинской помощью спустя более 24

часов от начала приступа печёночной колики. В основной группе таких больных было 51 (92,8%), в контрольной — 38 (95,0%). В период от 12 до 24 часов были госпитализированы лишь 5 пациентов (5,3%), из них в основной группе — 3 (5,4%), в контрольной — 2 (5,0%). Только один больной из основной группы (1,8%) был доставлен в стационар в течение первых 12 часов. По данным анамнеза, у него наблюдалась клиническая картина острого обтурационного калькулёзного холецистита, сопровождавшаяся иктеричностью склер и кожных покровов.

Факторы, обуславливающие позднюю госпитализацию больных с осложнёнными формами острого калькулёзного холецистита, имели многогранный характер. Большинство пациентов (n=64, 67,4%) объясняли задержку обращения за медицинской помощью кратковременным улучшением состояния на фоне самостоятельно проводимой консервативной терапии в домашних условиях или при амбулаторном лечении.

Определение терапевтического подхода у данной категории пациентов основывалось на характере имеющихся осложнений ОКХ и выраженности деструктивных изменений в стенке жёлчного пузыря на фоне НРГ и желтухи (табл. 3).

**Таблица 3. – Распределение морфологических вариантов ОКХ с НРГ и желтухой (n=95), %**

Характер деструкции	ОГ (n=55)	КГ (n=40)	Всего (n=95)	p-value
Острый катаральный КХ	5 (9,1%)	3 (7,5%)	8 (8,4%)	$\chi^2=0,21$ p=0,995
Острый флегмонозный КХ	14 (25,4%)	11 (27,5%)	25 (26,3%)	
Острый гангренозный КХ	11 (20,0%)	7 (17,5%)	18 (18,9%)	
Водянка желчного пузыря	12 (21,8%)	9 (22,5%)	21 (22,1%)	
Эмпиема желчного пузыря	13 (23,6%)	10 (25,0%)	23 (24,2%)	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

Наряду с НРГ и желтухой, специфические осложнения ОКХ, в виде деструкции стенки желчного пузыря имели место у всех исследуемых

пациентов. В т.ч. катаральная форма ОКХ отмечено в 8 или 8,4% случаев (основная группа 9,1%, n=5, контрольная – 7,5%, n=3). Острая флегмонозная и гангренозная формы, соответственно - у 26,3%, n=25 (в т.ч. у 25,4%, n=14 больных основной группы и 27,5%, n=11 - контрольной) и 18,9%, n=18 (в т.ч. 20,0%, n=11 больных основной группы и 17,5%. n=7 – контрольной). Водянка желчного пузыря верифицирована в 22,1% или у 21 больного (12 или 21,8% - у пациентов основной группы, 22,5% или 9 больных - контрольной). Эмпиема жёлчного пузыря как гнойно-воспалительное осложнение септического характера была диагностирована у 24,2% больных (n=23), при этом частота данного патологического состояния в исследуемых группах составила 13 случаев (23,6%) и 10 случаев (25,0%) соответственно.

Все госпитализированные пациенты демонстрировали различную выраженность иктеричности склер и кожных покровов, что послужило основанием для их стратификации в зависимости от концентрации билирубина в сыворотке крови (табл. 4).

**Таблица 4. – Распределение больных с ОКХ, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой по уровню билирубинемии**

<b>Общий билирубин (мкмоль/л)</b>	<b>Основная группа (n=55)</b>	<b>Группа сравнения (n=40)</b>	<b>p-value</b>
До 100	51 (92,8%)	37 (92,5%)	$\chi^2=0,06$ p=0,97
101–150	3 (5,4%)	2 (5,0%)	
151–200	1 (1,8%)	1 (2,5%)	

Примечание. p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

Анализ таблицы 4 показывает, что в основном (92,8% больные основной группы и 92,5% - контрольной) госпитализированы с уровнем общего билирубина в крови до 100 мкмоль/л. В 5,4% (n=3) и 5,0% (n=2) случаев, при поступлении уровень общего билирубина составляло 101-150 мкмоль/л. Лишь в 2-х случаях (1,8% и 2,5% соответственно в сравниваемых группах), имело

место гипербилирубинемия свыше 151,0 мкмоль/л.

Пациентам с ОКХ, осложненное НРГ с желтухой, наряду с острыми деструктивных изменений стенки желчного пузыря, паренхимы печени, непосредственное негативное влияние оказывает наличие сопутствующих заболеваний жизненно-важных органов и систем (табл. 5). Предполагается, что относительная доля причин позднего обращения пациентов с картиной ОКХ, сопровождающиеся такими осложнениями как НРГ и желтуха, отводится именно наличием тяжелых смежных сопутствующих патологий, как сахарный диабет, сердечно-сосудистой и дыхательной системы.

**Таблица 5. – Характер сопутствующих патологий больных с ОКХ, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой (%)**

Характер патологии	ОГ (n=55)	КГ (n=40)	P
Гипертоническая болезнь	31 (56,4%)	23 (57,5%)	>0,05
Ишемическая болезнь сердца	19 (34,5%)	13 (32,5%)	>0,05
Сахарный диабет	21 (38,2%)	14 (35,0%)	>0,05
Ожирение	17 (30,9%)	12 (30,0%)	>0,05
Фиброз лёгких (после перенесённой пневмонии)	16 (29,1%)	13 (32,5%)	>0,05
Спаечная болезнь	5 (9,1%)	3 (7,5%)	>0,05*
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	4 (7,3%)	2 (5,0%)	>0,05*
Хронический пиелонефрит	3 (5,4%)	1 (2,5%)	>0,05*
Пупочная грыжа	3 (5,4%)	1 (2,5%)	>0,05*
Мочекаменная болезнь	2 (3,6%)	3 (7,5%)	>0,05*
Миома матки	1 (1,8%)	2 (5,0%)	>0,05*

Примечание. p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*по точному критерию Фишера)

У исследуемых пациентов превалировало сердечно-сосудистая патология, в т.ч. гипертоническая болезнь (56,8%, n=54, в основной группе – 56,4%, n=31, контрольной – 57,5%, n=23) и ИБС (33,7%, n=32, в основной группе – 34,5%,

n=19, контрольной – 32,5%, n=13). Сахарный диабет имело место у 21 или 38,2% больных основной группы, 14 или 35,0% - контрольной.

В особом подходе, в т.ч. анестезиологическом пособии и послеоперационной реабилитации, нуждались пациенты (30,5%, n=29, в основной группе – 29,1%, n=16, контрольной – 32,5%, n=13) с различными по масштабу фиброз легких, после перенесенной пневмонии.

Также немаловажное значение в предоперационной подготовки и выбора тактики лечения имелось у пациентов с ожирением, встречающиеся у 17 или 30,9% пациентов основной группы и 12 или 30,0% - контрольной.

Критерии включения. Исследуемую группу формировали из взрослых пациентов (старше 18 лет) с ОКХ, сопровождавшимся НРГ и развитием механической желтухи.

Из исследования исключались: лица моложе 18 лет; беременные; пациенты, отказавшиеся от оперативного лечения; больные с перитонитом на фоне ОКХ; случаи холелитиаза с тяжёлой печёночной недостаточностью; пациенты с противопоказаниями к лапароскопическим операциям (острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность II-IV функционального класса, хроническая почечная недостаточность III-IV стадии, выраженные аритмии и нарушения проводимости, мальабсорбция); декомпенсированный сахарный диабет; новообразования различной локализации.

Участие пациентов в исследовании осуществлялось только при наличии их информированного согласия.

Характер патологического процесса служил основополагающим фактором при определении хирургической тактики, включая выбор операционного доступа и объема вмешательства. При принятии решений клиницисты руководствовались системой критериев, разработанной на базе лечебного учреждения. Выполнение оперативных пособий осуществлялось в соответствии с международными стандартами селекции пациентов с холелитиазом для хирургического лечения, сформулированными в рамках

программы Euricterus.

## 2.2. Методы исследования

Верификация диагноза ОКХ с развитием НРГ и холестатическими проявлениями базировалась на применении многоуровневого диагностического алгоритма, включавшего клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Сбор образцов биоматериала для последующего лабораторного анализа выполнялся на базе лабораторной службы ГУ НМЦ «Шифобахш».

Количественное определение общего билирубина в сывороточной фракции крови проводилось с использованием колориметрического анализа по методике Иендрашека, где диапазон нормальных значений находился в пределах 8,5–20,5 мкмоль/л. Измерение концентрации общего белка осуществлялось путём применения биуретовой методики с границами физиологической нормы 65–85 г/л. Ферментативную активность трансаминаз (АсАТ и АлАТ) исследовали колориметрическим способом Райтмана и Френкеля, где нормативные интервалы составили 0,1–0,45 и 0,1–0,68 ммоль/л для каждого фермента соответственно. Креатинин сыворотки крови анализировался по методу Яффе с учётом гендерных различий нормативных показателей: 61–105 мкмоль/л у мужчин и 53–97 мкмоль/л у женщин.

Выраженность эндотоксикоза оценивалась путём анализа концентрации молекул средней массы (МСМ) согласно методике Н.А. Габриэлана и соавт. (1986), при этом референтные показатели у здоровых добровольцев находились на уровне  $0,234 \pm 0,016$  ед. Количественное определение МДА выполнялось с применением реакции с тиобарбитуровой кислотой, тогда как концентрацию ДК устанавливали по методике Стальной с модификацией, предложенной Л.И. Андреевой.

В периоперационном периоде холецистэктомии проводилось исследование концентрации провоспалительных цитокинов - интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО $\alpha$ ) - с использованием иммуноферментного анализа, включая тест-системы НПО. Количественное

измерение С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови осуществлялось турбидиметрическим способом на основе реагентов компании «Orion Diagnostica» (Финляндия).

Гистологическая диагностика патологических изменений выполнялась в морфологической лаборатории ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» с привлечением к.м.н., Тагойкулова Э. Биологический материал печёночной ткани и резецированного жёлчного пузыря подвергался фиксации в 10% нейтральном формалине с последующей дегидратацией в серии спиртов возрастающей концентрации и заливкой в парафино-целлолоидиновые блоки. Световая микроскопия препаратов проводилась на бинокулярном микроскопе МБС–15. Для визуализации морфологических структур использовался комплекс гистохимических методик: окраска гематоксилином и эозином по Майеру, метод Ван-Гизона с пикрофуксином, окраска по Браше с применением метиленового зелёного и пиронина, реакция с перекисью калия, а также PAS-реакция по Мак-Манусу с реактивом Шиффа.

Комплекс визуализирующих методов обследования, включавший ультразвуковую диагностику, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, а также рентгенологические исследования, проводился на базе клинико-диагностического отделения ГУ НМЦ «Шифобахш». Ультразвуковая диагностика выполнялась на аппаратуре производства компаний "Toshiba" (Япония) и «Siemens» (Германия) с возможностью работы в режиме реального времени, оснащённой датчиками частотой 3,5 и 5 МГц, включая специализированные насадки для интраоперационной и пункционной ультразвуковой навигации. Рентгенологические исследования осуществлялись с применением стационарной установки «Stephanix» (Франция) и портативного рентгеновского аппарата SIRBMOBILCOMPACTL производства «Siemens» (Германия).

При наличии клинических показаний выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с применением фиброоптических и видеоэндоскопических систем производства компаний «Olympus» (Япония,

серии F-B2 и B3) и «Pentax», позволяющих получать высококачественное цветное изображение в режиме прямой визуализации. Данные диагностические процедуры проводились на базе эндоскопического отделения ГУ НМЦ «Шифобахш».

С целью уточнения диагноза и определения лечебной тактики у больных с осложнёнными формами ОКХ проводилась диагностическая и лечебная лапароскопия с участием д.м.н., профессора Мухиддина Н.Д. с применением оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия) на базе кафедры хирургии и эндохирургии ГОУ «ИПО в СЗ РТ» (зав. отделения Курбонов Н.).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверка распределения количественных показателей на нормальность проводилась с применением критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данные представлялись как среднее арифметическое (M) со стандартным отклонением (SD), при ненормальном - в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1–Q3]. Для сравнения двух независимых выборок использовался критерий Манна–Уитни, для связанных выборок - критерий Уилкоксона. При анализе более двух независимых выборок применялся критерий Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями по тесту Данна. Для оценки изменений показателей в динамике (до, во время и после операции) применялся критерий Фридмана. При анализе качественных признаков использовались  $\chi^2$  Пирсона,  $\chi^2$  с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера (при малых выборках). Статистически значимыми считались различия при уровне  $p < 0,05$ .

**ГЛАВА 3.****КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО  
ХОЛЕЦИСТИТА, ОСЛОЖНЕННОЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ  
РЕАКТИВНЫМ ГЕПАТИТОМ И ЖЕЛТУХОЙ**

ОКХ, осложненное НРГ и желтухой было верифицировано объективным осмотром и проведением комплекса клинико-лабораторно-инструментальными методами исследования, включая современные лучевые методы. Следовательно, картина желтухи, считалось ключевым моментом дифференциации её генеза, что во многом у пациентов с ОКХ и вследствие специфических её осложнений, закономерно инициировала механического генеза. Именно вышеуказанный факт стала отличительной чертой диагностики и верификации генеза желтухи, что требовало дополнительных, включая инвазивных и контрастных методов инструментальной диагностики, для исключения напрасных инвазий в гепатикохоledoхе.

**3.1. Результаты клинико-лабораторных методов исследования больных с острым калькулезным холециститом, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой**

Следует отметить, что при ОКХ, осложненной НРГ и желтухой, за исключением функциональных изменений печени, выражающиеся отклонениями показателей ферментов крови и гипербилирубинемии, других клинических и лабораторных особенностей, характерные для воспалительных поражений ОБП, практически не отмечается.

Таким образом, у больных с ОКХ, протекающим с НРГ и желтухой, патогномоничные клинические признаки выявлены не были. Наибольшую диагностическую ценность представляли результаты биохимического анализа сыворотки крови, которые обеспечивали возможность выявления функциональных нарушений печёночной паренхимы при развитии НРГ (табл. б).

**Таблица 6. – Биохимические показатели крови больных с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, в зависимости от формы деструкции стенки**

**желчного пузыря, Me [Q1–Q3]**

Показатель	ОККХ (n=8)	ОФКХ (n=25)	ОГКХ (n=18)	ВЖП (n=21)	ЭЖП (n=23)	p- value*
Билирубин, мкмоль/л	36,3 [33,2– 39,4]	38,4 [34,4– 42,4]	40,9 [34,9– 46,9]	64,1 [60,7– 67,5]	80,6 [43,8– 117,4]	<0,001
АлАТ, ед/л	45,3 [44,0– 46,6]	47,2 [42,8– 51,6]	49,0 [46,7– 51,3]	53,7 [47,5– 59,9]	59,9 [56,3– 63,5]	<0,001
АсАТ, ед/л	45,6 [44,6– 46,6]	47,5 [43,5– 51,5]	49,6 [48,5– 50,7]	53,9 [47,7– 60,1]	60,2 [57,3– 63,1]	<0,001
Албумин, %	52,9 [45,1– 60,7]	51,2 [47,8– 54,6]	44,5 [43,1– 45,9]	42,3 [37,4– 47,2]	40,1 [37,2– 43,0]	<0,01
Глобулин, %	17,8 [15,5– 20,1]	16,6 [12,2– 21,0]	17,9 [16,2– 19,6]	18,0 [14,6– 21,4]	16,8 [16,2– 17,4]	>0,05
ЩФ, ед/л	74,7 [62,5– 86,9]	83,3 [60,7– 105,9]	95,7 [80,5– 110,9]	96,0 [81,2– 110,8]	98,9 [77,6– 120,2]	<0,05

Примечание: ОККХ – острый катаральный калькулезный холецистит, ОФКХ – острый флегмонозный калькулезный холецистит, ОГКХ – острый гангренозный калькулезный холецистит, ВЖП – водянка желчного пузыря, ЭЖП – эмпиема желчного пузыря; Примечание. p – статистическая значимость различий между группами (по критерию Краскела–Уоллиса)

**Таблица 6а. - Значимые попарные различия по тесту Данна**

Показатель	Группы с статистически значимыми различиями (p<0,05)
Билирубин	ВЖП, ЭЖП > ОККХ, ОФКХ, ОГКХ
АлАТ	ЭЖП > все формы; ВЖП > ОККХ
АсАТ	ЭЖП, ВЖП > ОККХ, ОФКХ
Албумин	ОККХ, ОФКХ > ОГКХ, ВЖП, ЭЖП
Глобулин	Различий нет
ЩФ	ОГКХ, ВЖП, ЭЖП > ОККХ

Анализ сравнительных показателей крови пациентов с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, в зависимости от формы деструкции желчного пузыря, показывает, что во всех случаях отмечается гипербилирубинемия, однако в зависимости от формы деструкции оно варьирует в пределах 36,3 [33,2–39,4] мкмоль/л до 80,6 [43,8–117,4] мкмоль/л при гнойно-септических формах, т.е. эмпиемы желчного пузыря.

Важно подчеркнуть, что решающее значение для установления этиологии желтушного синдрома у больных с ОКХ в сочетании с НРГ и желтухой имеют динамические изменения активности трансаминаз (АсАТ и АлАТ). У данной категории пациентов эти ферментативные показатели демонстрируют умеренную корреляционную связь с морфологическими вариантами деструктивных изменений в стенке жёлчного пузыря.

Т.е. при ОККХ показатели АлАТ и АсАТ достигали 45,3 [44,0–46,6] ед/л и 45,6 [44,6–46,6] ед/л, когда эти показатели при ВЖП и ЭЖП имели максимальные отрицательные сдвиги: АлАТ - 53,7 [47,5–59,9] ед/л и 59,9 [56,3–63,5] ед/л, АсАТ - 53,9 [47,7–60,1] ед/л и 60,2 [57,3–63,1] ед/л, соответственно в сравниваемых группах.

Указанная вариабельность показателей явились относительным критерием верификации генеза желтухи, в пользу паренхиматозного генеза, а данной конкретной категории больных – высокая вероятность взаимосвязи желтухи с картиной НРГ, на фоне ОКХ.

Относительно другим показателям биохимии крови, можно отметить, что и без того функциональные изменения, связанные с НРГ, еще усугубляются на фоне различных форм деструкции стенки желчного пузыря, приводящее к картине желтухи и воспалительным процессам в билиарное дерево. При этом можно акцентировать на показатели ЩФ, что имело место её нарастания и/или сравнительного изменения, в зависимости от формы деструкции (при ОККХ - 74,7 [62,5–86,9] ед. акт/л, ОФКХ, ОГКХ, ВЖП и ЭЖП - 83,3 [60,7–105,9], 95,7 [80,5–110,9], 96,0 [81,2–110,8] и 98,9 [77,6–120,2] ед. акт/л, соответственно).

Немаловажное значение как в плане диагностики, так и патогенетически обоснованной предоперационной подготовки, пациентов с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, имело исследование. Приведенная довод обоснуется тем, что закономерно НРГ и желтуха, в зависимости от давности, на фоне осложненных форм ОКХ, являются ключевыми факторами, приводящие к нарушению системы гемостаза, в целом. Кроме того, ряд авторов [29,71,116, 194,202] в своих публикациях подтверждали, об негативном влиянии обширных операций

на печени и ЖВС, на показателях гемостаза в раннем послеоперационном периоде.

Следовательно, коррекция системы гемостаза у пациентов с ОКХ, осложненное НРГ с желтухой, как в дооперационном, так и во время операции и раннем послеоперационном периоде, наряду с комплексным подходом к этой категории больных, считается весьма принципиальным.

В этой связи, пациентам основной группы (n=38) проведено анализ биохимических показателей гемостаза, в зависимости от деструктивных форм ОКХ, осложненное НРГ с желтухой (табл. 7).

**Таблица 7. – Изменения биохимических параметров свёртывающей системы крови в периоперационном периоде у больных с различными морфологическими вариантами ОКХ, протекающего с НРГ и желтухой (основная группа), Me [Q1–Q3]**

Показатель	Этап	Здоровые (n=10)	ОФКХ (n=14)	ОГКХ (n=11)	ЭЖП (n=13)	p1
<b>ПТИ (%)</b>	До операции	92,6 [85–100]	90,3 [86–95]	89,8 [86–94]	89,3 [86–93]	>0,05
	Во время	–	90,7 [86–95]	89,8 [86–94]	89,3 [86–93]	>0,05
	После	–	91,1 [87–96]	90,8 [88–94]	90,5 [88–93]	>0,05
	<b>p2</b>	–	>0,05	>0,05	>0,05	–
<b>Фибриноген (г/л)</b>	До операции	2,37 [2,1–2,6]	2,42 [2,0–2,8]	2,44 [2,1–2,8]	2,46 [2,2–2,7]	>0,05
	Во время	–	2,40 [2,0–2,8]	2,41 [2,1–2,7]	2,43 [2,2–2,6]	>0,05
	После	–	2,38 [2,0–2,7]	2,40 [2,2–2,7]	2,40 [2,2–2,6]	>0,05
	<b>p2</b>	–	>0,05	>0,05	>0,05	–
<b>АЧТВ (с)</b>	До операции	27,1 [20–34]	29,4 [28–31]	29,6 [27–32]	29,9 [27–33]	>0,05
	Во время	–	29,1 [27–31]	29,6 [28–32]	29,7 [27–32]	>0,05
	После	–	29,0 [27–31]	29,4 [28–31]	29,4 [27–31]	>0,05
	<b>p2</b>	–	>0,05	>0,05	>0,05	–
<b>Антитромбин III (%)</b>	До операции	89,3 [76–103]	117,1 [112–123]	118,6 [114–123]	120,2 [118–123]	<0,01
	Во время	–	112,8 [108–118]	118,4 [114–123]	119,7 [117–123]	<0,01
	После	–	110,4 [105–116]	113,7 [109–119]	115,5 [111–120]	<0,01
	<b>p2</b>	–	<0,01	<0,01	<0,01	–
<b>Гепарин</b>	До	6,2 [6,0–	4,9 [4,3–5,5]	4,9 [4,2–5,6]	4,9 [4,4–5,4]	<0,05

<b>(ед/мл)</b>	операции	6,4]				
	Во время	–	4,9 [4,1–5,7]	4,9 [4,1–5,7]	4,9 [4,0–5,8]	<0,05
	После	–	5,3 [4,7–5,9]	5,2 [4,3–6,1]	5,2 [4,3–6,1]	<0,05
	<b>p2</b>	–	>0,05	>0,05	>0,05	–
<b>Вязкость (отн. ед.)</b>	До операции	4,9 [4,8–5,0]	4,9 [4,8–5,0]	4,9 [4,8–5,0]	5,0 [4,9–5,1]	>0,05
	Во время	–	4,9 [4,8–5,0]	5,0 [4,7–5,3]	5,0 [4,8–5,2]	>0,05
	После	–	4,9 [4,8–5,0]	5,9 [5,8–6,0]	5,9 [5,8–6,0]	<0,05
	<b>p2</b>	–	>0,05	<0,05	<0,05	–
<b>D-димер (нг/л)</b>	До операции	0–200	118 [105–131]	120 [107–133]	127 [114–140]	<0,05
	Во время	–	118 [106–130]	120 [108–132]	127 [106–148]	<0,05
	После	–	119 [105–133]	122 [108–136]	126 [112–140]	<0,05
	<b>p2</b>	–	>0,05	>0,05	>0,05	–

Примечание: ОФКХ – острый флегмонозный калькулезный холецистит, ОГКХ – острый гангренозный калькулезный холецистит, ЭЖП – эмпиема желчного пузыря; p1 – критерий Краскела-Уоллиса, p2 – критерий Фридмана

Как выше указано, до операции практически в каждом 2-ом – 3-ем случае у пациентов основной группы с деструктивными формами ОКХ, в частности ОФКХ (n=14), ОГКХ (n=11) и ЭЖП (n=13) имели разной степени отклонения от нормы некоторых основных показателей гемостаза, что, в частности, коррелировали с формами деструкции стенки желчного пузыря.

Согласно интерпретации показателей гемостаза, у больных с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, в частности при деструктивных и септических ее осложнениях, в динамике имеются определенные отклонения от нормы, что нуждались в соответствующей коррекции, как до операции, так и во время и в раннем послеоперационном периоде. Так, если учесть некоторые функциональные изменения печени при НРГ и желтухи, то при поступлении в показателях антитромбина III имело место определенное её повышение, что и зависело от формы деструкции желчного пузыря, т.е. при ОФКХ до операции показатель составило 117,1% [112–123], во время операции - 112,8% [108–118] и в раннем послеоперационном периоде (на 4-5 сутки) - 110,4% [105–116].

Соответственно при ОГКХ и ЭЖП эти показатели выглядели следующим образом: 118,6% [114–123] и 120,2% [118–123] до операции, 118,4% [114–123] и

119,7% [117–123] во время оперативного вмешательства, 113,7% [109–119] и 115,5% [111–120] в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, применение антикоагулянтной терапии в интраоперационном и послеоперационном периодах не оказывало значимого влияния на величину активированного частичного тромбопластинового времени независимо от морфологического варианта поражения жёлчного пузыря. Значения АЧТВ при отёчно-флегмонозном калькулёзном холецистите, остром гангренозном калькулёзном холецистите и эмпиеме жёлчного пузыря оставались стабильными на всех этапах наблюдения (соответственно 29,4 [28–31], 29,6 [27–32] и 29,9 [27–33] при госпитализации; 29,1 [27–31], 29,6 [28–32] и 29,7 [27–32] интраоперационно; 29,0 [27–31], 29,4 [28–31] и 29,4 [27–31] в послеоперационном периоде).

Следовательно, анализ интерпретации показателей гемостаза лишней раз показывает, что, несомненно, наряду с деструктивными формами ОКХ, особое значение в изменениях системы гемостаза, имеют как неспецифический реактивный гепатит, так и желтуха, что отражались в виде изменения сосудисто-тромбоцитарных, коагуляционных и фибринолитических звеньев гемостаза.

Принимая во внимание разнообразие морфологических вариантов ОКХ у обследованных больных, которые сопровождались различной выраженностью синдрома эндогенной интоксикации, у 27 пациентов основной группы (49,1%) проведено исследование маркёров эндотоксемии и процессов ПОЛ (табл. 8).

Выраженность синдрома эндогенной интоксикации в основной группе больных демонстрировала положительную корреляционную связь с морфологическими нарушениями стенки жёлчного пузыря, продолжительностью заболевания, возрастными характеристиками пациентов, коморбидным фоном и интенсивностью микробной обсеменённости, которая играет определяющую роль в развитии НРГ при ОКХ.

**Таблица 8. – Характеристика лабораторных маркёров эндогенной интоксикации у больных с ОКХ, протекающим с НРГ и желтухой**

**(основная группа, n=27)**

Показатель	Катаральный (n=4)	Флегмона (n=9)	Гангрена (n=7)	Эмпиема (n=7)	P
ЛИИ, усл. ед.	3,1 [2,8–3,4]	4,1 [3,6–4,6]	4,5 [4,2–4,8]	4,9 [4,8–5,0]	<0,01
СРБ, мг/%	88,7 [72–105]	191,8 [162–222]	282,7 [244–322]	298,1 [265–331]	<0,001
IL-6, пг/мг	151,5 [134–169]	172,6 [150–195]	190,1 [163–217]	194,4 [173–216]	<0,05
ФНО- $\alpha$ , пг/мг	4,17 [3,8–4,6]	5,39 [4,7–6,1]	5,7 [5,0–6,4]	6,0 [5,8–6,2]	<0,05
ДК, опт.пл/мг.ед	1,28 [1,0–1,6]	3,2 [2,7–3,7]	5,3 [4,8–5,8]	5,6 [5,0–6,2]	<0,001
МДА, мкмоль/л	3,0 [2,7–3,3]	4,3 [4,1–4,5]	5,1 [4,9–5,3]	5,3 [5,1–5,5]	<0,001
<b>Значимые попарные различия (тест Данна, p&lt;0,05)</b>					
Показатель	Статистически значимые различия				
ЛИИ	Флегмона, Гангрена, Эмпиема > Катаральный				
СРБ	Все группы значимо различаются; рост от катаральной к эмпиеме				
IL-6	Гангрена, Эмпиема > Катаральный				
ФНО- $\alpha$	Флегмона, Гангрена, Эмпиема > Катаральный				
ДК	Флегмона > Катаральный; Гангрена, Эмпиема > все остальные				
МДА	Флегмона, Гангрена, Эмпиема > Катаральный; Гангрена, Эмпиема > Флегмона				

Примечание. p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию Краскела-Уоллиса)

Согласно анализу таблицы 8, усугубление морфологических изменений стенки ЖП, соответственно привели к нарастанию показателей эндотоксемии, как ЛИИ (при катаральной форме ОКХ - 3,1 [2,8–3,4] усл. Ед., при флегмонозной - 4,1 [3,6–4,6] усл. Ед., гангренозной - 4,5 [4,2–4,8] усл. Ед. и эмпиемы ЖП – достигала 4,9 [4,8–5,0] усл. Ед. соответственно), СРБ (при катаральной форме ОКХ - 88,7 [72–105] мг/%, при флегмонозной - 191,8 [162–222] мг/%, гангренозной - 282,7 [244–322] мг/% и эмпиемы ЖП – 298,1 [265–331] мг/%, соответственно).

Также немаловажную роль в лабораторной диагностике эндотоксикоза у больных с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, играли изменения показателей цитокинов, как ИЛ-6 (катаральная форма ОКХ - 151,5 [134–169] пг/мг,

флегмонозная - 172,6 [150–195] пг/мг, гангренозная - 190,1 [163–217] пг/мг, эмпиема ЖП – 194,4 [173–216] пг/мг, соответственно) и ФНО $\alpha$  достигая уровня 4,17 [3,8–4,6] пг/мг при катаральной форме ОКХ, 5,39 [4,7–6,1] пг/мг – при флегмонозной, 5,7 [5,0–6,4] пг/мг при гангренозной и 6,0 [5,8–6,2] пг/мг – при эмпиеме ЖП.

Что касается маркёров ПОЛ, наблюдались закономерные изменения концентрации ДК и МДА в зависимости от морфологической формы поражения. Уровень ДК составил 1,28 [1,0–1,6] опт.пл/мг.ед при катаральном варианте ОКХ, возрастая до 3,2 [2,7–3,7] опт.пл/мг.ед при флегмонозном процессе, 5,3 [4,8–5,8] опт.пл/мг.ед при гангренозной форме и достигая максимальных значений 5,6 [5,0–6,2] опт.пл/мг.ед при эмпиеме жёлчного пузыря. Аналогичная динамика отмечалась для концентрации МДА: 3,0 [2,7–3,3] мкмоль/л при катаральном воспалении, 4,3 [4,1–4,5] мкмоль/л при флегмонозной форме, 5,1 [4,9–5,3] мкмоль/л при гангренозном процессе и 5,3 [5,1–5,5] мкмоль/л при развитии эмпиемы жёлчного пузыря.

Исследование полученных результатов продемонстрировало, что у больных с НРГ концентрация метаболитов ПОЛ прогрессивно нарастает в зависимости от выраженности печёночной дисфункции при различных морфологических вариантах ОКХ и связанной с ними микробной обсеменённости.

На основании этого можно сделать вывод, что ведущим патофизиологическим фактором повреждения структур жёлчного пузыря и печёночных клеток служит деструктивное влияние свободнорадикальных соединений и других активных метаболитов. Чрезмерная генерация этих веществ обуславливает развитие митохондриальных нарушений в гепатоцитах, расстройство региональной гемодинамики и последующее формирование неспецифического реактивного гепатита.

## Резюме

В связи с этим активность сывороточных ферментов в совокупности с

повышением концентрации билирубина представляет собой определяющий фактор для установления этиологии желтушного синдрома у больных с ОКХ, протекающим с НРГ и желтухой. Динамика данных биохимических параметров демонстрирует умеренную корреляцию с характером морфологических изменений в стенке жёлчного пузыря.

Нарушения в отдельных компонентах свёртывающей системы крови, выявляемые при госпитализации больных с ОКХ на фоне НРГ и механической желтухи, проявляются активацией сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и гиперкоагуляционными изменениями в ферментативных механизмах свёртывания крови, сопровождающимися значительным подавлением фибринолитической активности. Данные патологические изменения требуют раннего выявления и адекватной дооперационной коррекции.

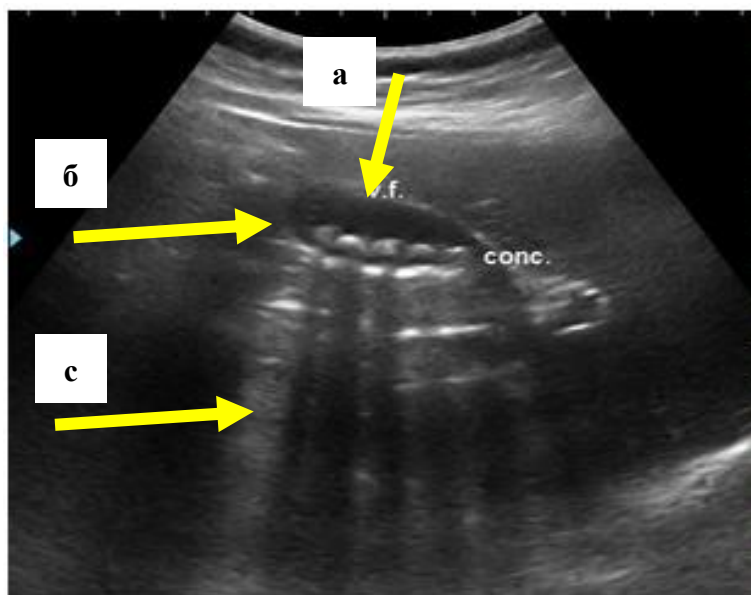
Вместе с тем, степень эндотоксемии, сопровождающиеся всех пациентов с деструктивных форм ОКХ, у пациентов основной группы имело прямую корреляционную зависимость от степени формологических изменений стенки ЖП, давности заболевания, возраста больного, наличие сопутствующих патологий и степени контаминации микробов, имеющее ключевую роль в патогенезе НРГ у пациентов с ОКХ.

### **3.2. Результаты лучевых методов исследования больных с острым калькулезным холециститом, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой**

В диагностике ОКХ, в целом, УЗ-сонография до сих пор считается без альтернативным, простым и высокоинформативным способом.

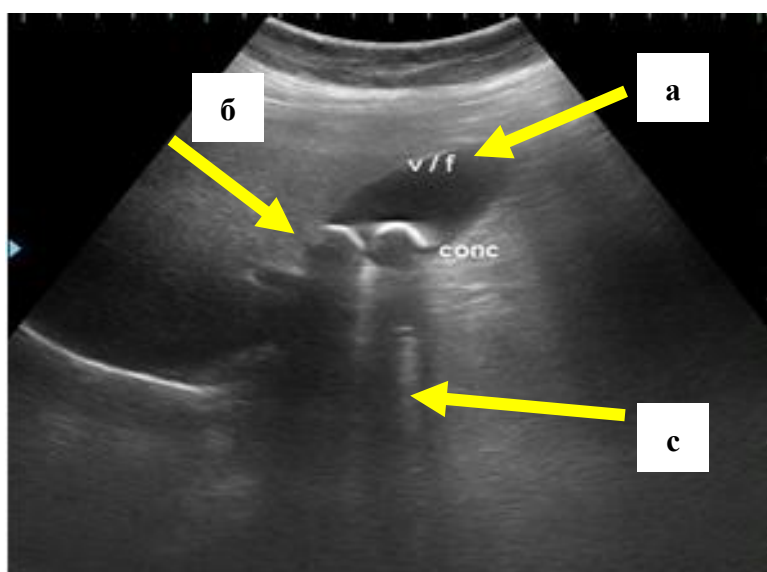
Следовательно, УЗ-методы были применены во всех исследуемых случаях (n=95), где установлены наличие конкрементов в ЖП, деструктивных изменений ее стенок, перивезикальной области, а также зоны ГДС и ПЖ, что несомненно имеет важное значение в выборе тактики хирургического лечения ОКХ, осложненное НРГ с желтухой. Немаловажное значение при этом в этапах проведения УЗ-методов исследования, имело место верификация генеза желтухи, т.е. состояние гепатикохоледоха (наличие конкрементов, расширение

диаметра, желчная гипертензия, воспалительного характера изменения и т.п.) и паренхимы печени (структура паренхимы, морфологические изменения и др.).



**Рисунок 1. – УЗИ. ЖКБ. ОКХ, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом. а – желчный пузырь, б – множества конкрементов на дне желчного пузыря, с – акустическая тень конкремента**

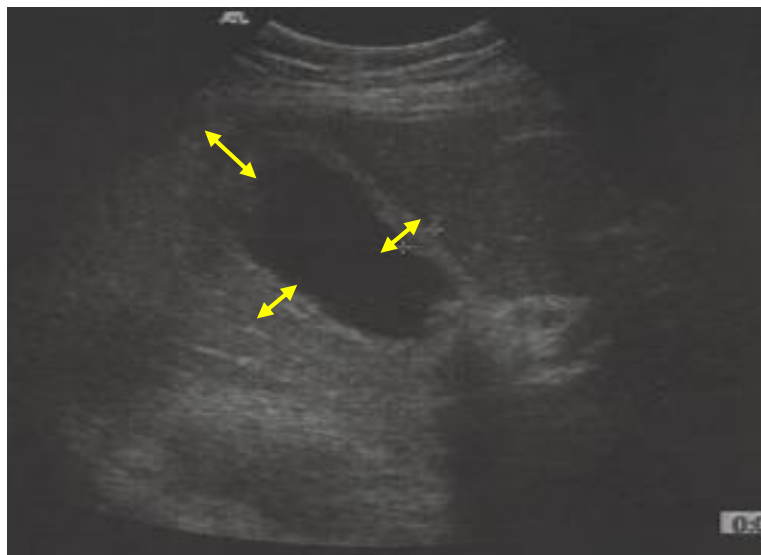
Следует отметить, что ОКХ, закономерно проявляется обтурацией шейки ЖП, сопровождаясь ряд осложнений и последствиями, включая воспалительные инфильтраты в области шейки, привезикальной зоны и ГДС, что считаются одним из частых УЗ-критерий у данного контингента больных (рис. 2).



**Рисунок 2. УЗИ. ОКХ. Обтурация конкремента у шейки. а – желчный**

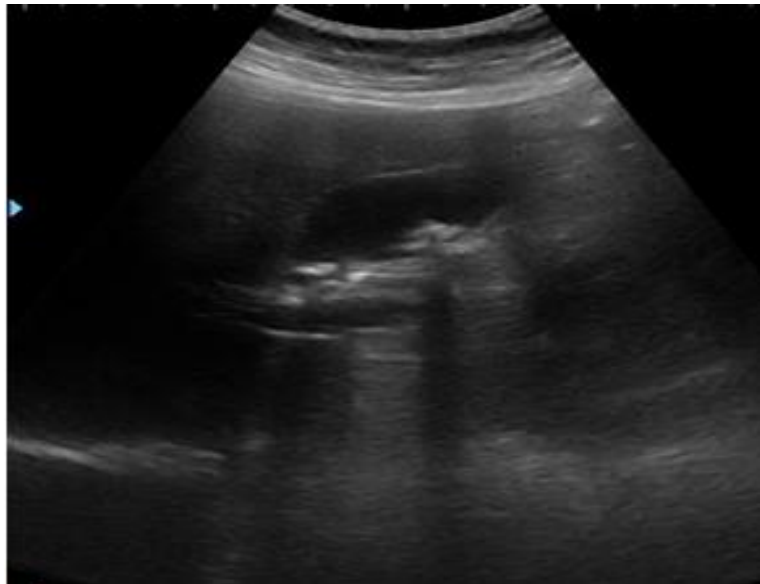
**пузырь, б – обтурированный конкремент у шейки желчного пузыря, с – акустическая тень конкремента**

Деструкция стенки ЖП, степень которых можно без технических трудностей определить УЗ-сонографией, считается одним из важных моментов лучевой диагностики, что практически решает вопрос срочности операций, имело место у всех пациентов основной (n=55) и контрольной (n=40) групп больных. При этом УЗИ в 8,4% (n=8, 9,1% и 7,5% в основной и контрольной групп, соответственно) верифицирована катаральная форма ОКХ, в 26,3% (n=25, 25,4% и 27,5% в сравниваемых группах) – деструкция в виде флегмоны стенки ЖП, в 18,9% (n=18, 20,0% и 17,5% в основной и контрольной групп, соответственно) – гангрена ЖП. Осложнения в виде водянки ЖП при ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, с помощью УЗ-сканирования четко диагностирована в 22,1% (n=21, 21,8% и 22,5%, соответственно). В 24,2% (n=23, 23,6% и 25,0% в основной и контрольной групп, соответственно) – верифицированы гнойно-септическое осложнение, в виде ЭЖП, что, в частности, проявлялось внутривенными эхонегативными полосами, т.е. расслоением деструктивно-измененной стенки - симптом «двойного контура» (рис. 3).



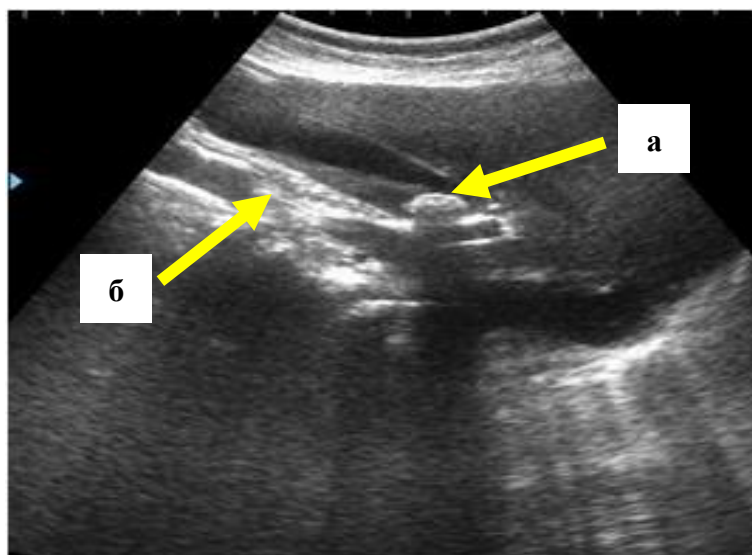
**Рисунок 3. – УЗИ. ОКХ на фоне неспецифического реактивного гепатита. Деструктивные изменения стенки желчного пузыря. Визуализация 2-х контурности стенки**

Наряду с вышеуказанными УЗ-критериями, деструкции, в зависимости от степени ее морфологического изменения – проявлялись УЗ-картиной утолщения стенок ЖП. При этом, наименьшая патологическая толщина стенки (не > 4-5 мм) имело место при катаральной форме ОКХ (Рис. 4).



**Рисунок 4. – УЗИ. ОКХ на фоне неспецифического реактивного гепатита. Деструкция стенки желчного пузыря. Утолщение стенки желчного пузыря**

Как выше упомянуто, степень толщины стенки ЖП имело прямую корреляционную зависимость от морфологических ее изменений, т.е. к примеру, в среднем толщина стенки при катаральном ОКХ у пациентов осложненным НРГ и желтухой (основная группа, n=5) составило  $3,59 \pm 1,51$  мм, как правило, выражающаяся неровными и нечеткими контурами и текстурой. У 14 или 25,4% пациентов при флегмонозном изменении стенки - средняя толщина составила  $6,21 \pm 2,40$  мм, зачастую (n=9) выражающиеся с нечеткими контурами и так называемым УЗ-критерием в виде «двойного контура» (рис. 5).



**Рисунок 5. – УЗИ. ОКХ, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом. Деструкция стенки желчного пузыря (флегмонозные изменения). а - обтурация конкремента, б - утолщение и деструкция передней стенки в виде двойного контура**

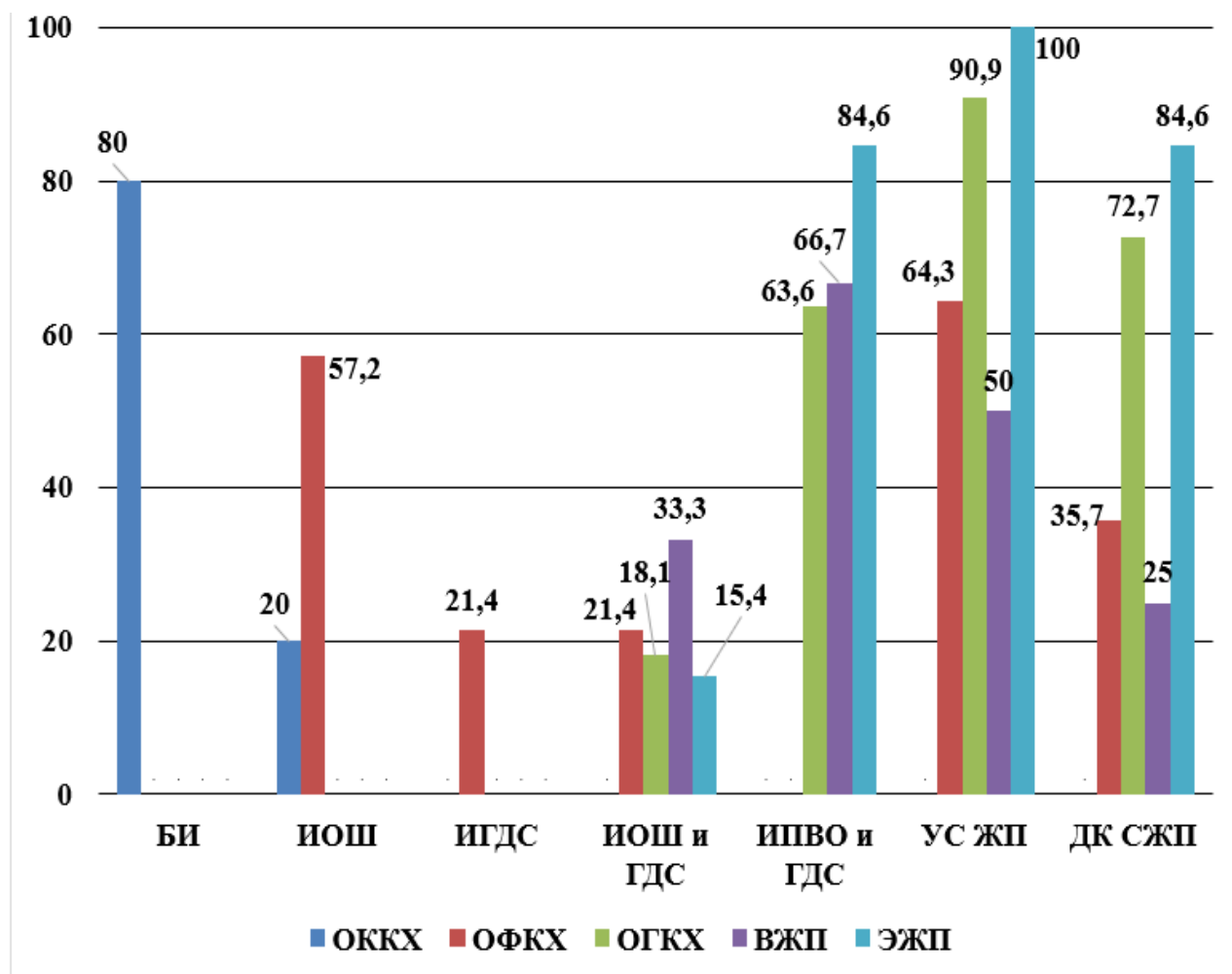
На фоне ОКХ, паренхима печени имела свои определенные особенности, в частности, некоторые увеличения ее плотности, а порой в виде: незначительной гепатомегали, с четкими и ровными контурами. При этом отмечается умеренно неоднородная паренхима, за счёт чередования участков повышенной и пониженной эхогенности, что может свидетельствовать о дистрофических изменениях, на фоне деструктивных форм ОКХ. Сосудистый рисунок печени обеднён, особенно в периферических отделах. В 1 (1,8%) наблюдении у пациента основной группы было отмечено утолщение перипортальных зон, нивелируя «звездное небо», что типично для острых гепатитов.

Следующими немаловажными УЗ-признаками ОКХ, осложненное НРГ, считали распространение воспалительного процесса в перивезикулярную область и ГДС, что соответственно выражалось усилением эхогенности, в зависимости от области распространения и размера инфильтрата, со стертой вовлеченных в процесс структур и их контуров.

Анализ УЗ-сканирования основной группы больных показало, что у 5 пациентов с ОКХ, только в одном (20,0%) наблюдении имело место УЗ-

признака воспалительного инфильтрата в области шейки ЖП, а в остальных (n=4, 80,0%) – УЗ-картин инфильтрата не было выявлено. В группе пациентов с ОФКХ (n=14) – УЗ-признаки инфильтрата области шейки ЖП выявлены в 8 или 57,1% случаев, инфильтрат ГДС – в трёх или 21,4%, а инфильтрат, охватывающий область шейки и ГДС – у 3 или 21,4% больных.

В 11 (20,0%) наблюдениях с ОГКХ на УЗ-сканированиях, выявлены инфильтраты области шейки ЖП и ГДС (n=2, 18,1%) и инфильтрат перивезикальной области и ГДС (n=9, 81,9%). Следовательно, ВЖП (n=12) и ЭЖП (n=13) в 4 (33,3%) и двух (15,4%) сопровождались УЗ-картиной инфильтрата области шейки ЖП и ГДС, а в 8 (66,7%) и 11 (84,6%) – инфильтратом перивезикальной области и ГДС (Рис. 6).



Примечание: БИ – без изменений, ИОШ – инфильтрат области шейки, ИГДС – инфильтрат гепатодуоденальной связки, ИПВО – инфильтрат перивезикальной области, УС ЖП – утолщение стенки желчного пузыря, ДК – двойной контур

**Рисунок 6. – Ультразвуковые признаки морфологических вариантов поражения жёлчного пузыря у больных с ОКХ, протекающим с НРГ и желтухой**

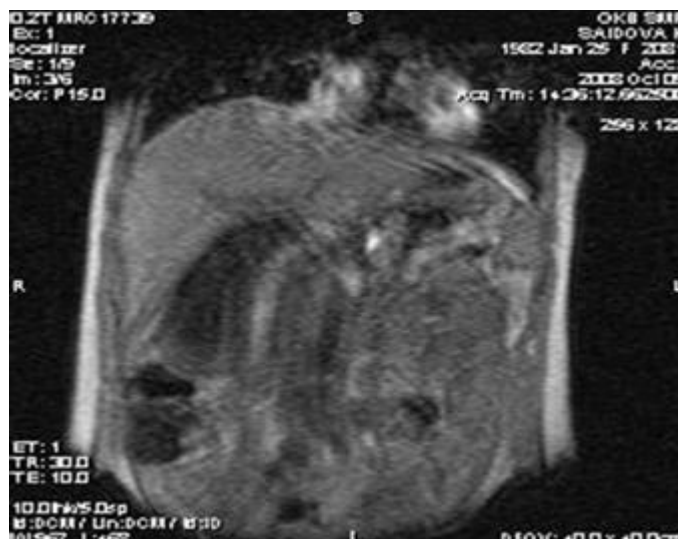
Следует отметить, что при УЗ-сканировании пациентов с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, прямых УЗ-признаков механического генеза желтухи, т.е. наличие конкрементов или других механических препятствий в ГХ, создающее картину желчной гипертензии, не были выявлены. Во всех случаях ширина ГХ не превышала 1,1 см.

В этом контексте, следует заключить, что вышеуказанные УЗ-признаки, несомненно считаясь «золотым стандартом» в верификации морфологических форм деструкции стенки ЖП и ее осложнений, в сопоставлении с клинической картиной и другими лучевыми и лабораторными данными могут быть весьма информативными, как в плане диагностики, её дифференциации, так и выбора тактики лечения этого тяжелого контингента больных.

В верификации генеза желтухи, характерное пациентам с ОКХ, осложненное НРГ, применение современных лучевых методов как МРТ, МРХПГ и КТ – считается своевременным и весьма уместным.

**3.3. Магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная холангиопанкреатография в диагностике и верификации генеза желтухи у больных с ОКХ, осложненное НРГ с желтухой**

Безусловно, на сегодняшний день, одним из без альтернативных лучевых методов верификации генеза желтух, считается МРТ и МРХПГ. Нами для проведения дифференциальной диагностики и верификации генеза желтух у 37 (67,3%) пациентов с ОКХ, осложненное НРГ с желтухой, основной группы, проведены МРТ и безконтрастные методы исследования билиарного дерева, т.е. МРХПГ. (рис. 7).



**Рисунок 7. – МРТ. Острый калькулезный холецистит**

Следует отметить, что ОКХ, осложненное НРГ с желтухой, до операции по определенным обстоятельствам вызывает озабоченность хирургов, гастроэнтерологов и рентгенологов, особенно когда на УЗ-сканировании отсутствует картина ХЛ, а в функциональных пробах печени – высокие цифры билирубина и ферментов крови (АЛАТ, АсАТ).

Верификация генеза желтухи, на фоне отсутствия конкрементов в билиарном дереве и картины желчной гипертензии, остается единственным верным решением планирования способа лечения ОКХ, осложненное НРГ с желтухой. В этой связи несмотря на возможности УЗ-сканирования, порой будет очень сложно дифференцировать мелкие конкременты и/или сладжы, приводящие к МЖ, на фоне ОКХ.

В указанных случаях весьма эффективным и высокочувствительным способом лучевой диагностики, считается МРХПГ, что позволяет обнаружить любую форму ХЛ, наличие или отсутствие механических факторов, приводящие в желчной гипертензии. Следовательно, её многоплоскостная поперечная визуализация и точная характеристика тканей, значительно принесли пользу таким пациентам, для которых УЗ-сканирование остается неокончательным или ограниченным для оценки состояния БД.

Однако её возможности несколько ограничены в определении всей протяженности БД, на фоне раздутых петель тонкого кишечника, ожирения и

объективных факторов, как состояние неврологического статуса пациента, препятствующие стандартного или должного проведения УЗИ.

В наших исследованиях, у пациентов основной группы (n=55) показания к проведению МРХПГ, ставили на основании клинических признаков желтух, анамнеза, на УЗ-картинах нормальные или слегка расширенные калибры БД, причина которых невозможно верифицировать, наличие не характерных для МЖ, отклонений тестов печеночной пробы, т.е. повышение показателей АсАТ и АлАТ. При этом необходимо подчеркнуть, что патогенетически, в указанных случаях невозможно исключить картину прохождения недавно обтурированного конкремента из ГХ в дуоденум.

При этом, мы солидарны с мнениями большинства исследователей, что принципиальными преимуществами МРХПГ перед другими лучевыми методами исследования у пациентов ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, кроме верификации генеза желтух, состояния паренхимы печени, также считаются выявление существующих аномалий билиарного дерева с 3D изображением, которое, по сути, считается ключевым фактором профилактики сложных, как интра- так и ранних послеоперационных осложнений холецистэктомии.

Постановка диагноза НРГ на фоне ОКХ, является сложной задачей, поскольку не существует ни одного патогномичного признака или лабораторного маркера, достаточно чувствительного и специфичного для его определения. В этой связи, на сегодняшний день гистология, аутоантитела, уровни иммуноглобулина G и исключение маркеров вирусной инфекции, могут служить предпочтением в пользу НРГ.

А что касается лучевым методам диагностики, они не считаются высоко- достоверными в диагностике НРГ, поскольку результаты могут быть изменчивыми и неспецифичными, большинство из них связаны с ХЗП. Поэтому преимуществом лучевых методов исследования НРГ можно считать исключение перекрывающихся синдромов, как повреждение ДБ, деструктивный холангит, в сочетании с другими классическими признаками

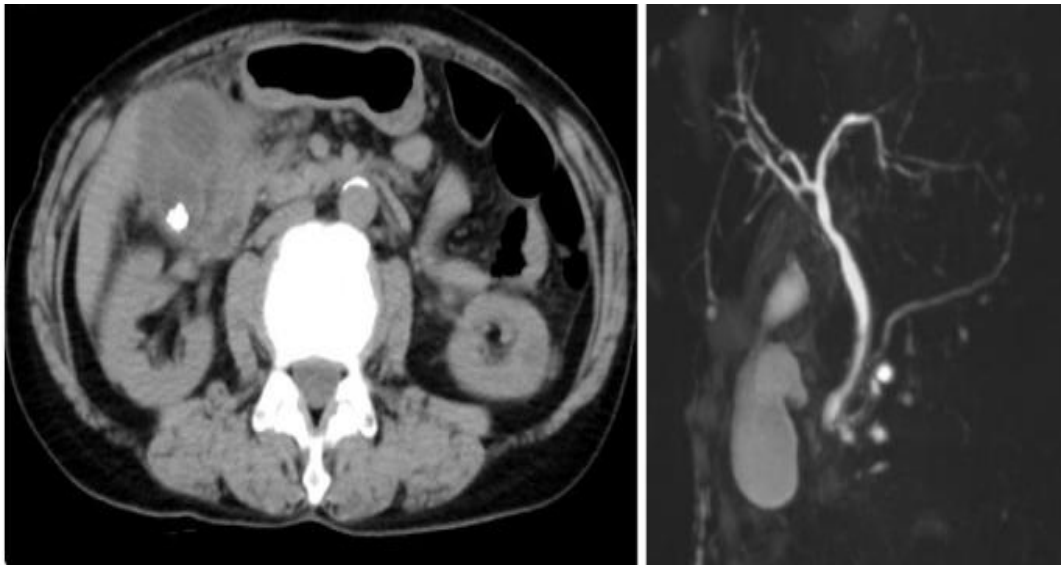
гепатита, портальный фиброз и портальный отек, нивелирующие НРГ.

Для более качественной верификации морфологии паренхимы печени при ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, субъективно оценены такие критерии, как поверхностная нодулярность, расширенная ямка ЖП и увеличенное препортальное пространство. Т.е. при подобных патологиях есть необходимость исключения факта портальной гипертензии и ее последствий, т.е. расширение воротной ( $> 12$  мм) и селезеночной вены ( $> 9$  мм); тромбоз воротной и селезеночной вены; коллатеральные сосуды; спленомегалия; и асцит.

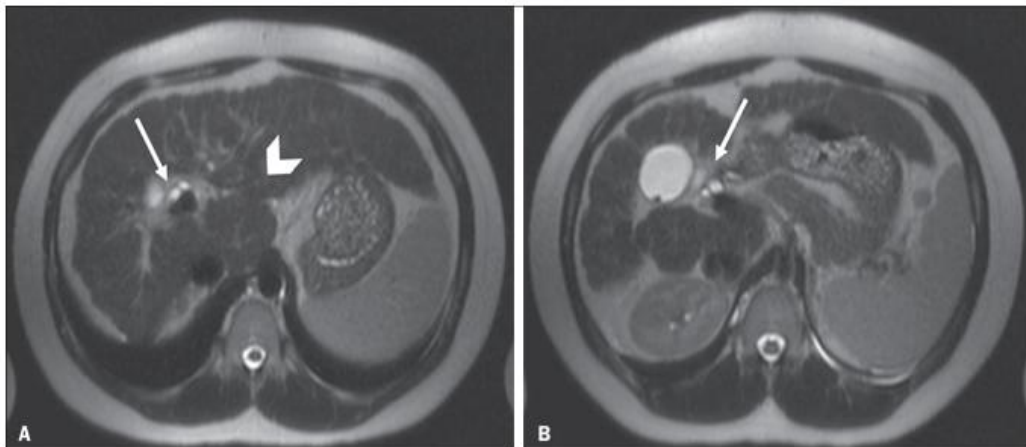
При этом лучевая картина фиброз печени классифицировался по общеизвестным критериям, как ретикулярный, сливной или смешанный, характеризуясь исключительно на основе характеристик визуализации, без гистопатологической корреляции. Вместе с тем, при контрастном МР-исследовании, полученных в артериальной фазе, усиление печени классифицировали как однородное или гетерогенное (пятнистое).

Одним из достоверных МР-признаков желтухи механического генеза, явилось расширение внутрипеченочных желчных ходов ( $>3$  мм), что определялось последовательностями МРТ с  $T_2$ -взвешенным или отсроченным контрастным усилением.

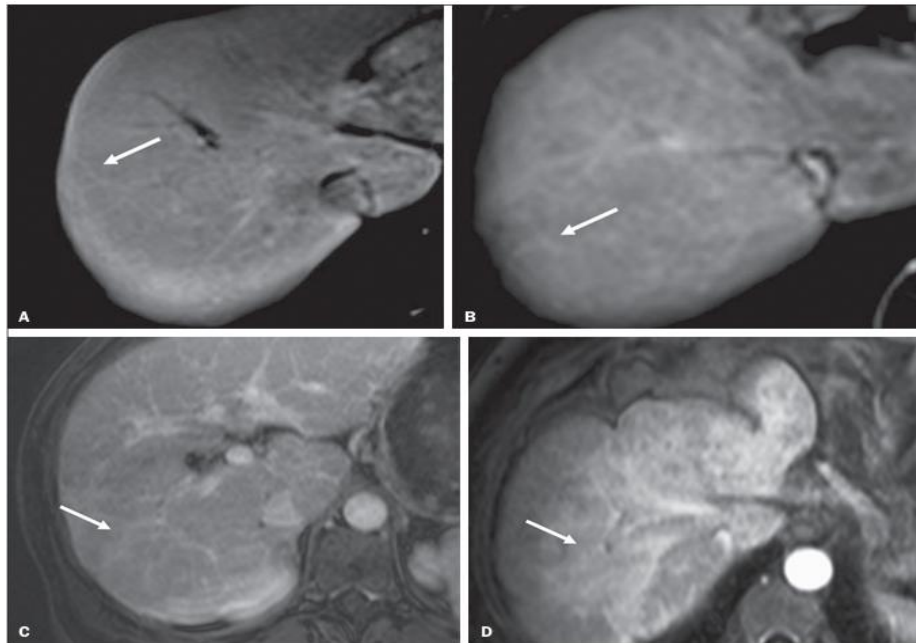
Среди 55 пациентов основной группы, при проведении МРТ и МРХПГ, фиброз печени было отмечено в 43 или 78,2% наблюдениях, что во всех этих случаях специалист лучевой диагностики заключил, как ретикулярный тип фиброза легкой ( $n=39$ , 90,7%) и умеренной ( $n=4$ , 9,3%) степени. При этом в одном или 2,3% наблюдении, дополнительно верифицирована картина гепатического стеатоза.



**Рисунок 8. - КТ (а) и МРХПГ (б). Обычная КТ (а) показала множественные камни, отек и утолщение стенки ЖП. Переднезадняя проекция МРХПГ (б) нечетко показывает желчный контур и пузырный проток. Эмпиема ЖП**

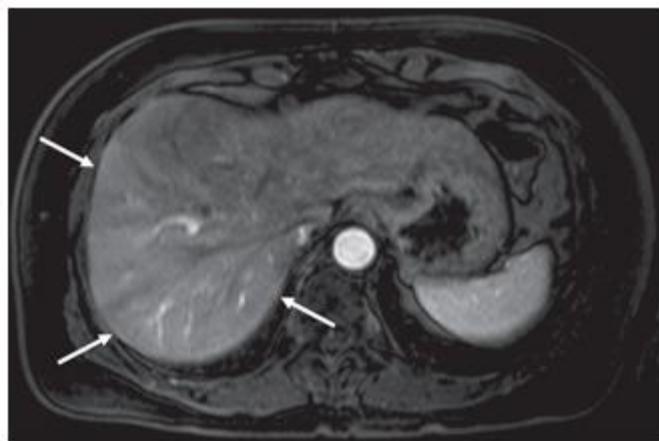


**Рисунок 9. - Частые признаки хронического гепатита на МРТ у 45-летней женщины с АИГ. Аксиальные Т2-взвешенные МРТ-последовательности, показывающие поверхностную нодулярность с увеличенным препортальным пространством (стрелка на А) и увеличением хвостатой доли (наконечник стрелки на А); и расширенной ямкой желчного пузыря (стрелка на В)**



Примечание: Рисунки С и D приведены для наглядного примера и сравнения МР-картин НРГ.

**Рисунок 10. - Оценка фиброза печени по данным МРТ при НРГ. Фиброз характеризовался линиями с низкой интенсивностью сигнала на несовпадающей по фазе T1-взвешенной градиентной эхо-последовательности, которые показывают поглощение парамагнитного контрастного вещества в портальной фазе, А – дискретный фиброз с ретикулярным рисунком; В - умеренный фиброз с ретикулярным рисунком; С - тяжелый фиброз с ретикулярным рисунком; D - аморфная область фиброза > 2 см, указывающая на сливной рисунок фиброза.**



**Рисунок 11. - Гетерогенное усиление паренхимы печени при НРГ. Контрастная последовательность T1-взвешенной МРТ в артериальной фазе, показывающая асимметричное усиление (более интенсивное в правой доле).**

При МРТ субъективная оценка визуализации печени с акцентом на этиологию патологии, имеет первостепенное значение в повседневной практике рентгенологов. В этой связи консолидированные знания о наиболее распространенных морфологических изменениях при НРГ, считаются узловыми моментами диагностики такого относительно редкого осложнения ОКХ.

Классификация фиброза на фоне НРГ, является неотъемлемой частью как диагностики, так и выбора тактики лечения больных с ОКХ. Наиболее достоверным считается коррелирование результатов МРТ и гистологии, взятой при биопсии.

### Резюме

По показаниям и при индивидуальном выборе, МРТ позволяет с большой долей вероятностью правильно идентифицировать классические морфологические признаки фиброзных изменений паренхимы печени на фоне НРГ, у пациентов с ОКХ, что по сути является критическим шагом в оценке и стратификации риска этих пациентов в дооперационном периоде.

Следовательно, нужно отметить, что, хотя лучевые методы, в т.ч. и МРТ, не является ключевым способом верификации НРГ, однако она относительно – но по определенным признакам, может способствовать постановке верного диагноза на ранних стадиях заболевания, главным образом, при дифференциации НРГ от других заболеваний печени, что имеет определенное практическое и научное значение в хирургии гепатобилиарной зоны.

### **3.4. Место лапароскопии в диагностике острого калькулезного холецистита, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой**

Лапароскопия была проведена в диагностических целях у всех 55 пациентов основной группы и одновременно выступила первым этапом лечебного вмешательства — лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ).

Данный метод по-прежнему считается практически безальтернативным инвазивным подходом, обеспечивающим высокоточную и окончательную

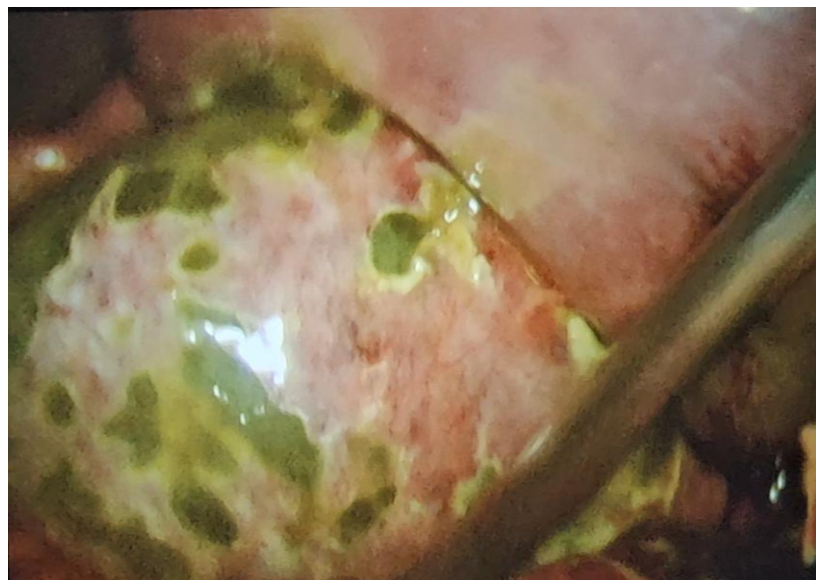
диагностику ОКХ, осложнённого НРГ, что подтверждается результатами морфологического исследования биоптатов печени, полученных во время операции.

Применение лапароскопии даёт возможность не только визуализировать морфологические формы ОКХ, но и объективно оценить степень функциональных изменений паренхимы печени, что имеет важное значение для выбора оптимальной лечебной тактики и прогноза заболевания.

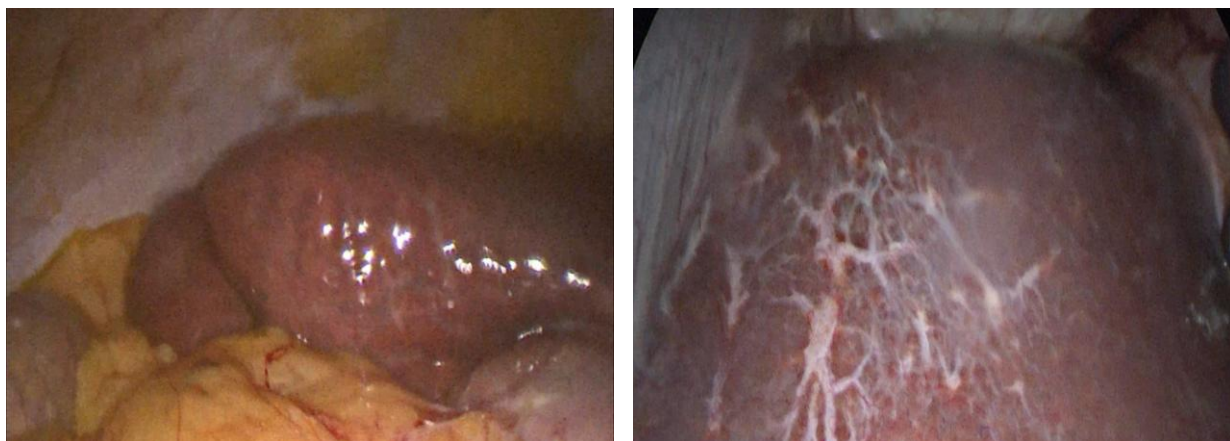
Таким образом, лапароскопия сочетает в себе диагностическую и лечебную функции, повышая эффективность комплексного подхода к ведению пациентов с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой (рис. 12).



**Рисунок 12. – Эндофото. Острый катаральный холецистит**



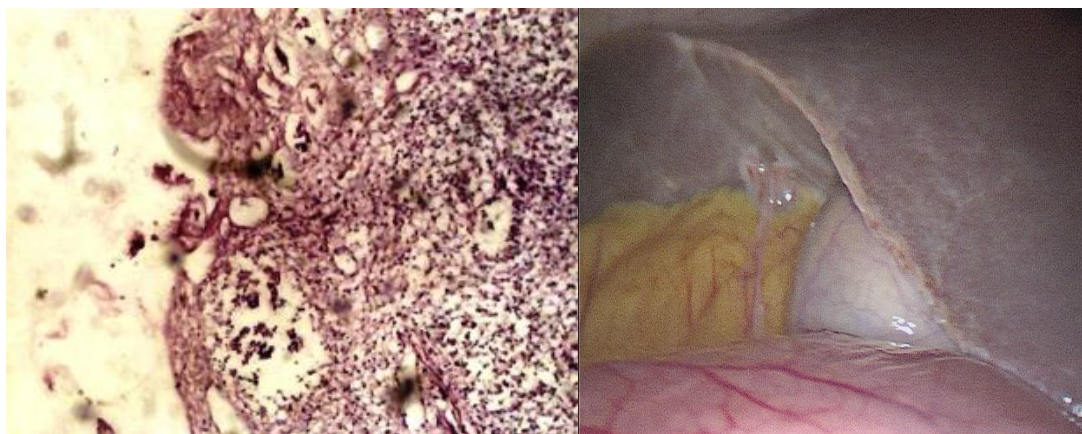
**Рисунок 13. – Эндофото. Острый гангренозный холецистит, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой**



**Рисунок 14. – Эндофото. Острый гангренозно–перфоративный холецистит**

Параллельно с макроскопической оценкой и детальной интраоперационной верификацией состояния паренхимы печени (размер, цвет, строение и тд.) и гепатикохоледоха (определение его диаметра, выявление визуальных признаков билиарной гипертензии, проведение инструментальной пальпации и пр.), осуществлялось патоморфологическое исследование биоптатов ЖП и паренхимы печени.

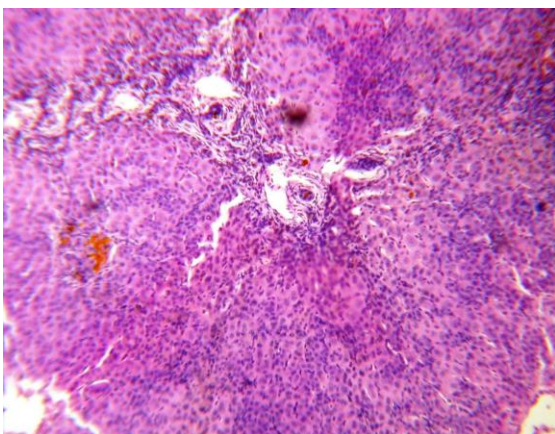
На начальных стадиях ОКХ, преимущественно при флегмонозной форме, выявлялись слабо выраженные морфологические изменения в ЖП и гепатоцитах. Т.е. в большинстве портальных трактов отмечалось наличие единичных лимфоцитов без признаков выраженной воспалительной инфильтрации. Структура гепатоцитов в целом сохранялась, локально выявлялась лёгкая вакуолизация цитоплазмы. Центролобулярные вены оставались неизменёнными. Обнаруживались мелкие очаги паренхиматозной диссоциации без признаков некротических изменений. Существенных патологических изменений со стороны внутripечёчных желчных протоков не наблюдалось, что соответствовало морфологической картине НРГ лёгкой степени выраженности (Рис. 15). Описанные нарушения находились в прямой зависимости от уменьшения содержания жёлчных кислот в содержимом жёлчного пузыря, нарастания степени бактериального обсеменения и развития синдрома эндогенной интоксикации, что соответствует современным представлениям о механизмах формирования НРГ при ОКХ.



**Рисунок 15. – Острый флегмонозный холецистит.**

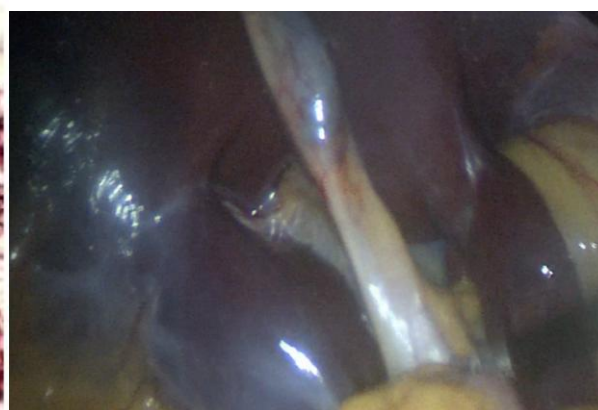
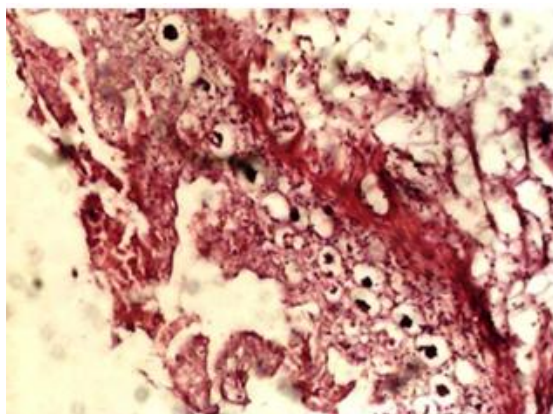
Более выраженные морфологические изменения в пузырной стенке и паренхимы печени были отмечены у пациентов с гангренозной формой ОКХ, осложненное НГР и желтухой, что выразилось следующим: печёночная паренхима демонстрировала очаговую балочно-дольковую дезорганизацию, отражающую нарушение архитектоники. В портальных трактах наблюдалась выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофильных лейкоцитов, на фоне формирующегося портального фиброза.

В зоне перипортальных полей гепатоциты частично сохраняли структуру, однако местами выявлялись признаки зернистой и водяночной (гидропической) дистрофии, а также очаги лизиса цитоплазмы. В центральных отделах долек регистрировались фрагментарные очаги некробиоза гепатоцитов. Морфологическая картина могла соответствовать выраженному неспецифическому реактивному гепатиту, однако требовала исключения аутоиммунного и токсического генеза путём проведения дополнительных лабораторных исследований (рис. 16).



**Рисунок 16 – Острый гангренозный холецистит. Рис. 24. Реактивный стромальный гепатит, внутрипротоковый холестаз при полихолической стадии ПН. Окраска гематоксилин-эозином (ув. 8 x 40)**

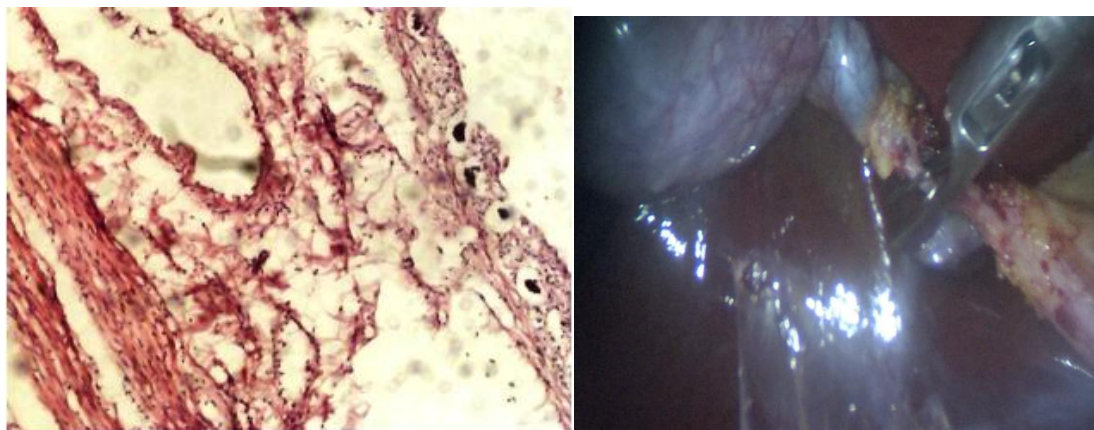
В 13 (23,6%) случаях у пациентов с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, при исследовании биоптатов печени, точнее в области портальных трактов определялись умеренно расширенные сосуды с признаками полнокровия и очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией. В отдельных участках встречались единичные нейтрофильные лейкоциты. Гепатоциты преимущественно сохраняли балочно-дольковую структуру, однако в отдельных зонах наблюдались изменения по типу гидропической дистрофии и очаговой вакуолизации цитоплазмы. Центральные вены умеренно дилатированы. Сетчатая строма печени оставалась интактной, признаков митотической активности и некротических изменений не выявлено (рис. 17).



**Рисунок 17. – Микрофотография. Фуксинофильное окрашивание отдельных эпителиальных клеток слизистой оболочки холедоха. Окраска**

**гематоксилин-эозин и пикрофуксин. Увеличение  $\times 200$ .**

В подлежащем соединительнотканном слое выявлялась выраженная сосудистая дилатация с признаками полнокровия. Стенки сосудов с чётко очерченными гладкомышечными волокнами, местами прослеживалась очаговая инфильтрация сосудистой стенки лимфоидными и лейкоцитарными элементами. Выявлялось выраженное расширение крипт с образованием полиморфных эпителиальных структур, аналогичных железистым элементам подслизистой оболочки. Эпителиальная выстилка крипт характеризовалась активными пролиферативными процессами и многослойной архитектоникой поверхностного эпителия (рис. 18).



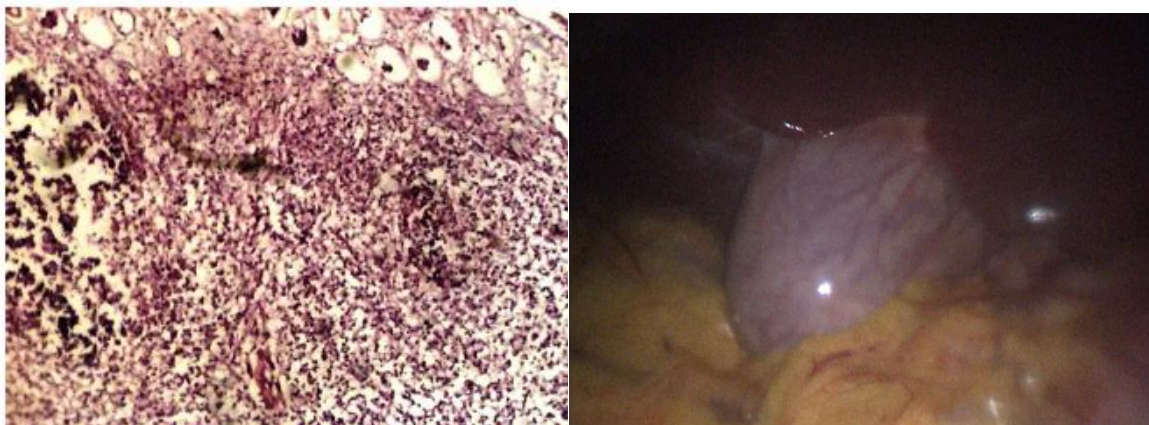
**Рисунок 18. - Микрофотография. Гиперплазия бокаловидных клеток в слизистой оболочке общего жёлчного протока. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$ .**

Данные морфологического исследования коррелировали с клиническими проявлениями у больных: у пациентов с выраженными структурными изменениями печени наблюдались достоверно повышенные уровни билирубина, трансаминаз (АЛТ, АСТ) и маркеров воспаления, что подтверждало наличие холестатического синдрома и воспалительного процесса.

Такая взаимосвязь свидетельствует о значительной роли эндогенной интоксикации и бактериальной трансмиссии в патогенезе НРГ на фоне ОКХ.

В совокупности полученные данные обосновывают необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению данных осложнений с учётом

гепатопротекторных и антибактериальных мероприятий (рис. 19).

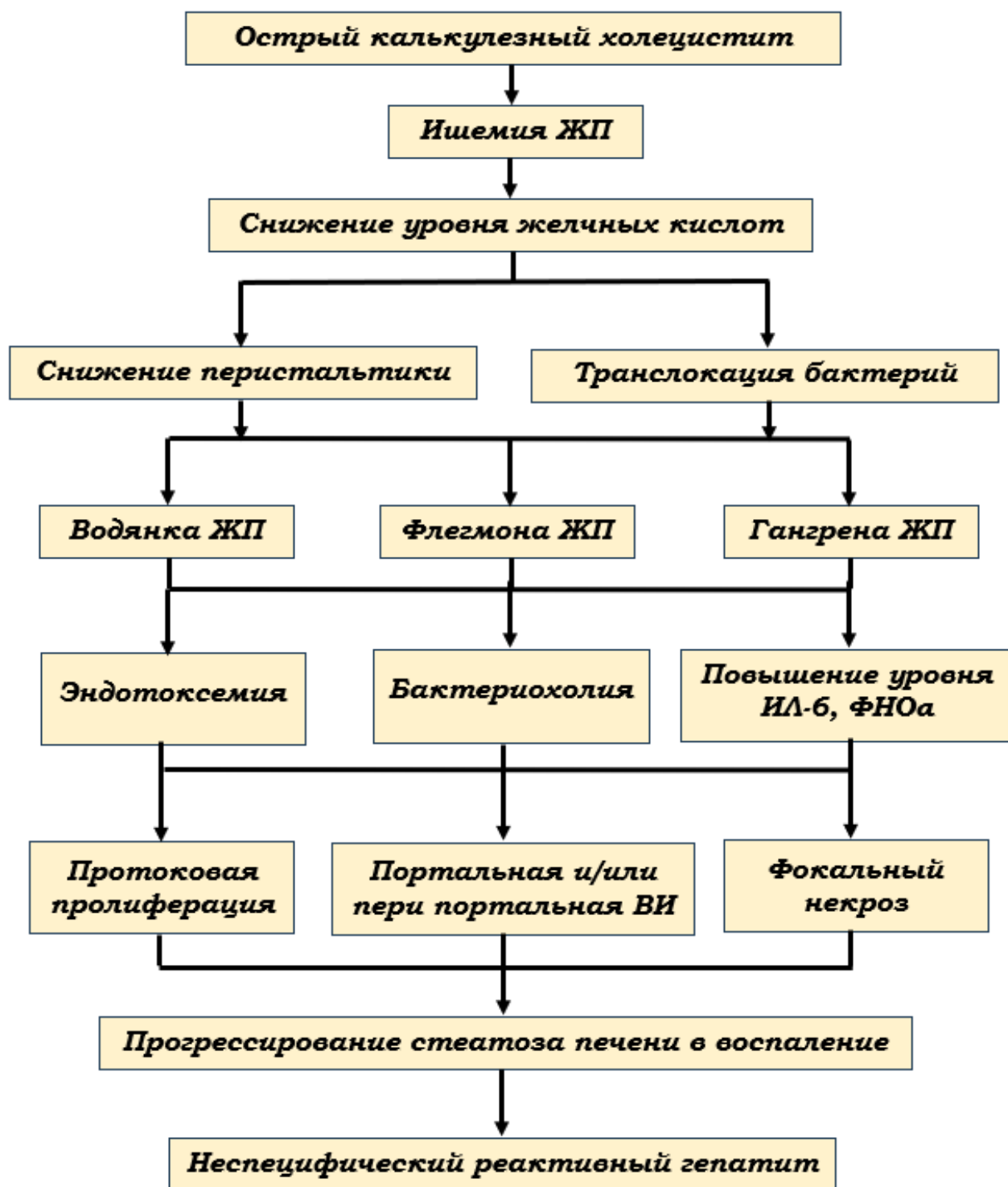


**Рисунок 19. – Микрофотография. Очаги перипортального некроза печёночных клеток с лимфоцитарной инфильтрацией портальных трактов. Увеличение  $\times 100$ .**

Полученные результаты позволили модифицировать концептуальные представления о патогенезе острой дисфункции холедоха и неспецифического реактивного гепатита, разработанные ранее академиком Курбоновым К.М. (2019) (рис. 20).

Усовершенствованная патогенетическая концепция НРГ, основана на закономерных патогенетических последовательных процессах, возникающее вследствие деструктивных форм ОКХ. Т.е. острый процесс в ЖП, на фоне ОКХ создает ишемию, степень которого имеет прямую корреляционную зависимость от морфологического изменения самой стенки ЖП, являющееся пусковым механизмом снижения уровня желчных кислот, прежде всего в пузырьной желчи.

Последнее в свою очередь спровоцирует снижению перистальтики тонкого кишечника, что способствует проксимальной транслокации патогенных микробов в билиарное дерево, в т.ч. и в ЖП – нивелируя морфологические деструкции. Развитие морфологических деструкций стенки ЖП, сопровождается выраженной эндотоксемией, бактериохолией и повышением уровня ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ , что в совокупности приводят к реактивным неспецифическим изменениям, как протоковой пролиферации, портальной и/или пери портальной воспалительной инфильтрации, а также фокального некроза.



Примечание: ЖП – желчный пузырь, ВИ – воспалительная инфильтрация

**Рисунок 20. - Усовершенствованная патогенетическая концепция неспецифического реактивного гепатита при ОКХ**

Вышеуказанные процессы способствуют прогрессированию стеатоза печени в воспаление, т.е. в данных случаях НРГ. Предложенная схема лишний раз подтверждает, что при ОКХ, деструктивные процессы и в т.ч. в паренхиме печени развиваются стремительно, что, несомненно, требует патогенетически

обоснованного устранения источника, со своевременной коррекцией ее осложнений – функциональных расстройств печени.

Таким образом, лапароскопия является высокоинформативным методом диагностики и неотъемлемой части комплексного исследования пациентов с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой.

На основании проведенных комплексных диагностических мероприятий, нами в клинике разработан алгоритм диагностики больных с ОКХ, осложненное НРГ с желтухой, что оказывало немаловажную роль, в частности как ранней диагностики патологии и ее вытекающих неспецифических осложнений, дооперационной верификации генеза желтухи и тем самым выбора адекватного метода лечения, применением малоинвазивной технологий (Рис. 21).

Согласно разработанному алгоритму, немаловажное значение в верификации диагноза, в частности генеза желтухи, имеет жалобы и анамнез заболевания, что косвенно предполагают картину заболевания и ее осложнений. Лабораторные данные, в частности биохимические показатели крови, в т.ч. гемостаза, эндотоксемии, несомненно исключают механический и специфический характер (инфекционное) желтухи, что на основании определенных индикаторов, значительно раскроют и внесут ясность в постановку картины НРГ, генеза желтухи, на фоне ОКХ.

В свою очередь лучевые методы исследования (УЗИ, КТ, МРТ), также наряду с верификацией ОКХ с различными морфологическими изменениями стенок ЖП, косвенно могут исключить механический генез желтухи.

Следовательно, в сомнительных и в диагностическом плане сложных случаях, следует применить МРХПГ, ЭРХПГ и малоинвазивную технологию, как видеолапароскопия с взятием биопсии из ткани печени, что может ставить заключительный диагноз.



Примечание: БПГ – биохимические показатели гемостаза, ПЭТ – показатели эндотоксемии, БПК – биохимические показатели крови, МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

**Рисунок 21.** Алгоритм диагностики ОКХ, осложненное НРГ и желтухой

Резюме

Таким образом, комплексное обследование пациентов с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, подтвердило высокую диагностическую ценность всех этапов разработанного алгоритма, в совокупности, особенно при использовании МРХПГ, ЭРХПГ и лапароскопии. Методы позволяют точно оценить генез желтухи и локальные изменения (функциональные расстройства) паренхимы печени при НРГ.

**ГЛАВА 4.****ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО  
ХОЛЕЦИСТИТА, ОСЛОЖНЕННОЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ  
РЕАКТИВНЫМ ГЕПАТИТОМ И ЖЕЛТУХОЙ**

При ОКХ, осложненном НРГ и желтухой - единственно возможным методом эффективного лечения, остаётся ее хирургическая коррекция. Однако следует учесть дооперационную картину НРГ и желтухи, привлекающее за собой различной степени функциональные расстройства печени, порой нивелируя механический генез желтухи, заставляя клиницистов сомневаться в выборе тактики хирургического лечения, создавая определенные трудности во введении данной категории пациентов.

При этом ключевыми факторами, усложняющими лечебный процесс, являются наличие желтухи различной степени, требующее соответствующей коррекции с целью профилактики тяжелых интра- и послеоперационных специфических осложнений, пожилой и старческий возраст пациентов, а также сопутствующий фон множественных смежных заболеваний жизненно-важных органов, требующих комплексного и индивидуализированного подхода к лечению.

**4.1. Преоперационная подготовка больных с острым калькулезным  
холециститом, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и  
желтухой**

Дооперационное ведение больных с ОКХ на фоне НРГ и желтухи составляет критически значимый компонент терапевтической стратегии. Основные цели данного этапа включают нормализацию печёночной функции, достижение клинической стабилизации, минимизацию вероятности периоперационных осложнений и создание благоприятных условий для выполнения оперативного вмешательства.

Ведение данной категории пациентов, как и при других хирургических патологиях, требует персонализированной мультидисциплинарной тактики в

предоперационном периоде с учётом продолжительности заболевания, характера осложнений и выраженности гепатоцеллюлярной дисфункции. Закономерно, что рациональная и своевременно проводимая предоперационная подготовка значительно повышает безопасность холецистэктомии и улучшает клинические исходы у больных с ОКХ, осложнённым НРГ и желтухой.

В последние годы значительно возрос интерес к вопросам дифференцированного подхода в выборе лечебной тактики при ОКХ, осложнённое НРГ и желтухой. При отсутствии признаков деструкции стенки ЖП предпочтение отдаётся консервативной коррекции имеющихся нарушений функции печени и смежных сопутствующих патологий.

Тем не менее, если улучшение клинических показателей и лабораторных данных не наступает на протяжении 24–48 часов, а ультразвуковое исследование выявляет признаки разрушения стенки желчного пузыря с образованием перипузырного инфильтрата, становится обоснованной необходимость выполнения хирургического лечения.

Углублённое изучение патогенетических механизмов ОКХ, осложнённое НРГ и желтухой, стало основанием для разработки комплексной консервативной предоперационной подготовки, направленной на коррекцию определенных патологических механизмов.

По сути, основу концепции предоперационной подготовки пациентов с ОКХ, осложнённое НРГ и желтухой, составляли общеизвестные мероприятия, включая: купирование острого воспалительного процесса, на фоне приступа печеночной колики и профилактика его трансформации в наиболее тяжелые формы деструкций стенок ЖП; снижение выраженности перифокального инфильтрата ГПДЗ, затрудняющего анатомическую визуализацию и мобилизацию структур печёчно-дуоденальной связки при ХЭ; минимизация риска ятрогенного повреждения элементов билиарного тракта во время ХЭ и профилактика системных осложнений со стороны жизненно важных органов, особенно у пациентов старших возрастных групп.



Примечание: ВЭБ – водно-электролитный баланс, БО – белковый обмен, АТ – антибиотикотерапия, СП – сопутствующих патологий, ТЭО – тромбозмболических осложнений

**Рисунок 22. – Схема предоперационной подготовки больных с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой**

Данный протокол предоперационной подготовки применялся у больных основной группы (n=42; 76,4%), что позволило существенно уменьшить

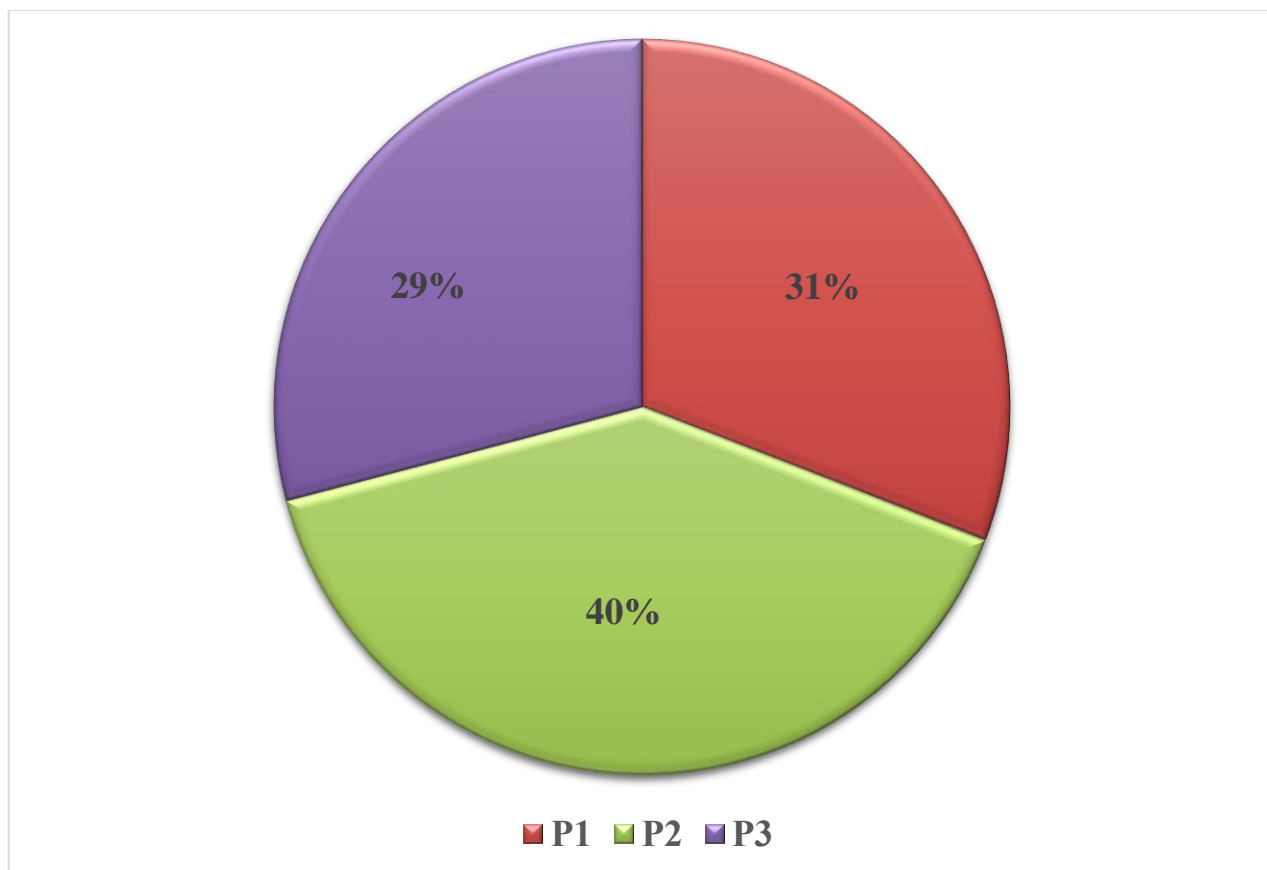
вероятность осложнений во время операции и создать благоприятные условия для надежного и результативного проведения лапароскопической холецистэктомии.

Так как пациенты с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой (основная группа), в частности были госпитализированы через 24 часа после приступа печеночной колики (n=51, 92,8%) с деструктивными ее формами (катаральная - n=5, 9,1%, флегмонозная - n=14, 25,4%, гангренозная - n=11, 20%, водянка ЖП - n=12, 21,8% и эмпиема ЖП - n=13, 23,6%), соответственно требовало адекватной оценки общего состояния.

Наряду с изложенным, при определении тактики хирургического вмешательства, также учитывались степень функциональных расстройств печени, функциональное состояние жизненно важных органов и систем, наличие сопутствующей соматической патологии, возраст пациента, а также выраженность синдрома эндогенной интоксикации.

Оценка общего соматического статуса осуществлялась с применением градации операционного риска по степени тяжести общего состояния пациента (P1–P4), что позволяло объективизировать степень операционного риска и определить объём необходимых мероприятий по предоперационной коррекции нарушений (Рис. 23).

Согласно диаграмме, у 17 или 31,0% пациентов был установлен операционно-анестезиологический риск минимальной степени (P1), что соответствовало удовлетворительному общесоматическому состоянию и не требовало значительной предоперационной коррекции. В то же время у 38 или 69,0% больных диагностирован операционно-анестезиологический риск более высокой степени (P2 – у 22 или 40,0%, P3 – у 16 или 29,0%), что свидетельствовало о наличии сопутствующей патологии или функциональной недостаточности жизненно важных органов. Указанные обстоятельства предопределяли необходимость проведения патогенетически обоснованной предоперационной подготовки и комплексной консервативной терапии, направленной на стабилизацию состояния в послеоперационном периоде.



**Рисунок 23. – Градация операционного риска по степени тяжести общего состояния пациента (P1–P4)**

Проведение комплексной консервативной терапии у данной категории пациентов (P2–P3) способствовало снижению риска послеоперационных осложнений, обеспечивало стабилизацию гомеостаза и улучшение функционального состояния жизненно важных органов. Анализ ближайших результатов оперативного вмешательства показал, что у больных, получавших расширенную предоперационную подготовку, наблюдалось статистически значимое снижение частоты гнойно-воспалительных осложнений ( $p < 0,05$ ), сокращение сроков пребывания в стационаре, а также улучшение показателей ранней послеоперационной реабилитации по сравнению с пациентами, перенесшими вмешательство на фоне минимальной подготовки (пациентов контрольной группы).

Таким образом, индивидуализированный подход к оценке степени операционного риска и объему предоперационной подготовки позволяет оптимизировать тактику ведения больных с ОКХ, осложненное НРГ и

желтухой и повысить эффективность ЛХЭ.

#### **4.2. Хирургическая тактика при остром калькулезном холецистите, осложненном неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой**

Комплексное изучение собственных клинических наблюдений в совокупности с данными литературы дало возможность определить принципы индивидуализированной хирургической тактики у пациентов с ОКХ, сопровождающимся развитием НРГ и желтушного синдрома.

Разработка и внедрение дифференцированной хирургической тактики базировались на данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований, объективных диагностических критериях, а также оценке операционно-анестезиологического риска.

В течение тридцати лет минимально инвазивные методики удаления желчного пузыря заняли ведущее положение в хирургической практике, став эталонным подходом к лечению пациентов с желчнокаменной болезнью, в том числе при наличии осложнений. Это обстоятельство делает очевидным решение о способе хирургического вмешательства у больных с ОКХ, который сопровождается НРГ и холестатическим синдромом. Однако временные рамки выполнения хирургического вмешательства в значительной степени зависели от ряда факторов, включая выраженность интоксикационного синдрома, нарушения функции печени и сопутствующую патологию, что обуславливало необходимость проведения соответствующей предоперационной подготовки.

По сути, хирургическое вмешательство при ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, должно выполняться в экстренном порядке. Следовательно, при выборе малоинвазивного доступа необходимо учитывать данные клинико-лабораторных и инструментальных исследований, наличие ультразвуковых признаков околопузырных изменений, а также оценивать противопоказания к лапароскопическим методам оперативного лечения.

При необходимости расширения хирургического доступа в процессе ЛХЭ, целесообразно проведение конверсии в виде гибридно минилапаротомии. В случаях, когда выполнение холецистэктомии из минидоступа оказывается

невозможным, осуществляется переход к открытой лапаротомной операции (Табл. 9).

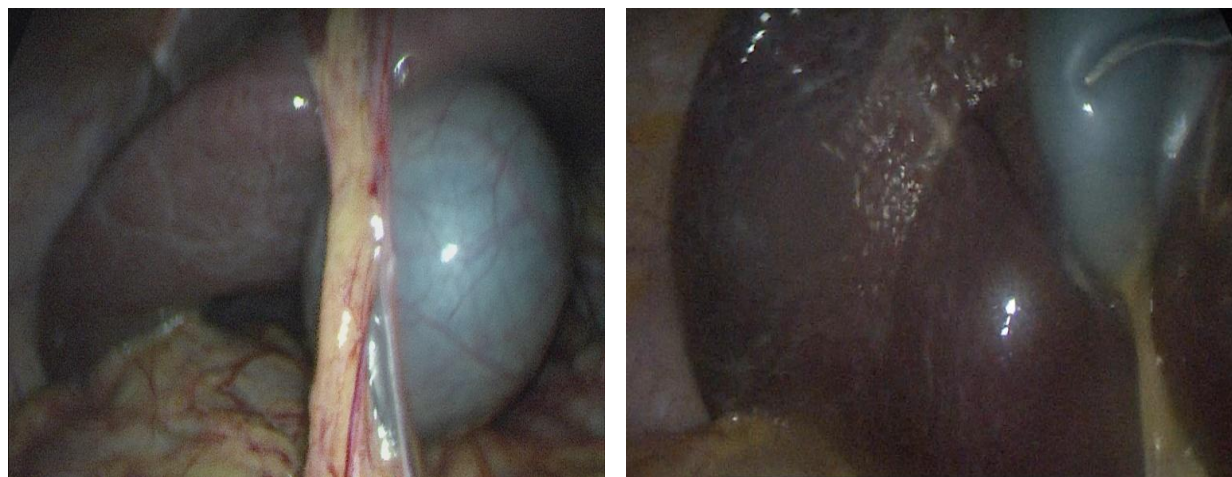
**Таблица 9. – Критерии выбора лапароскопической холецистэктомии у больных с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой**

Критерии	Варианты ЛХЭ				
	От шейки	От дна	По Прибраму	СТЛХЭ	ЛГХЭ
Возраст: до 60 лет	+	+	+	+	+
- старше 60 лет	+	+	+	+	+
Длительность заб-я					
- 24-48 часов	+	+	+	+/-	-
- 48-72 часов	+	+	+	+	+/-
- более 72 часов	+/-	+/-	+	+	+/-
Морфологические формы:					
- катаральный	+	+/-	-	-	-
- флегмонозный	+	+/-	+/-	+/-	-
- гангренозный	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
- водянка ЖП	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
- эмпиема ЖП	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
УЗ-критерии:					
- Перивез. инфильтрат	+/-	+	+/-	+/-	+/-
- Перивезик. абсцесс	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
- Местный перитонит	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Градация опер. риска:					
- P1	+	+	+	+	+
- P2	+	+	+	+	+
- P3	+	+	+	+	+

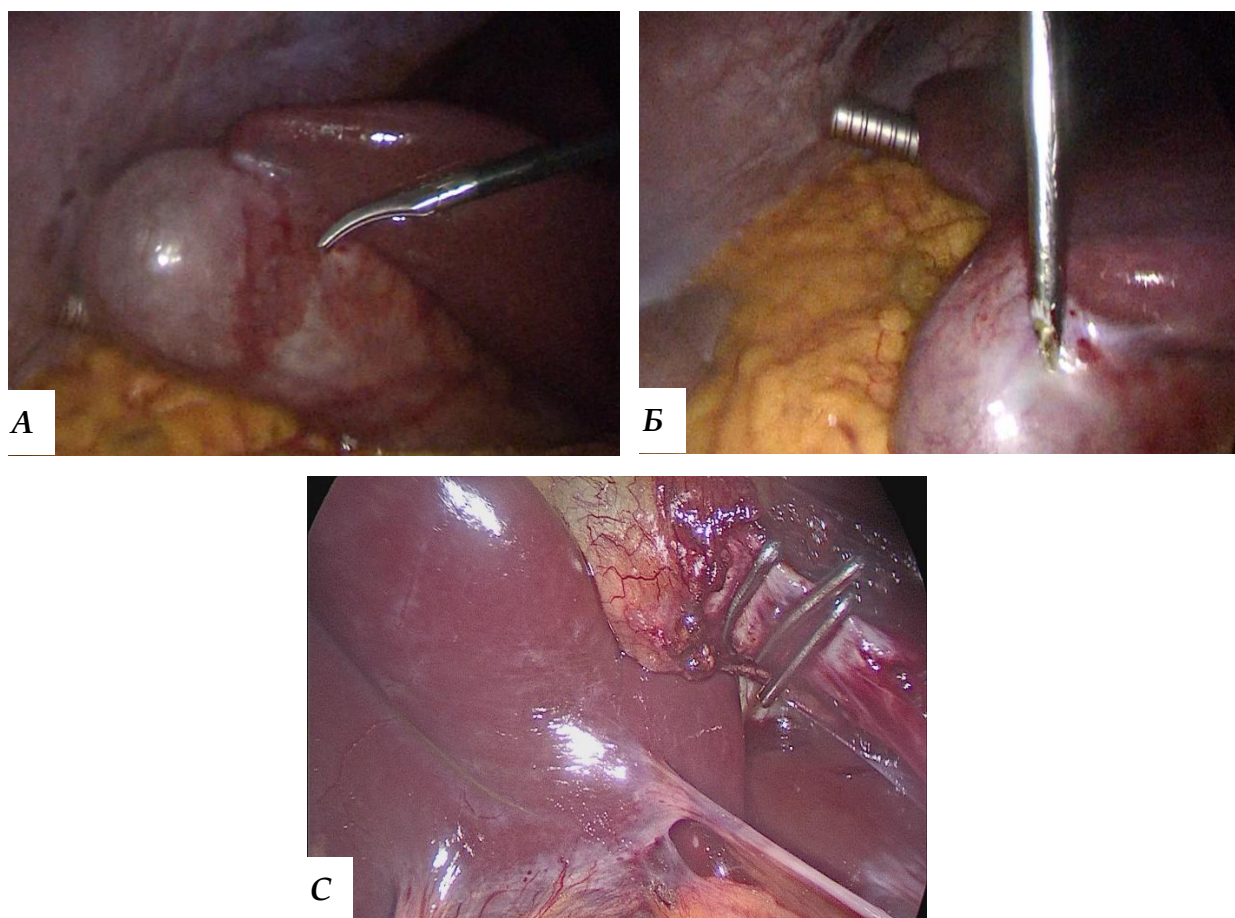
Примечание: СТЛХЭ – субтотальная лапароскопическая холецистэктомия, ЛГХЭ – лапароскопически-гибридная холецистэктомия, +/- - возможно выполнение ЛХЭ и противопоказание, с учетом других интраоперационных факторов

Разработанные клинично-инструментальные критерии позволяют в каждом конкретном случае ОКХ, осложнённого НРГ и желтухой, обоснованно выбирать наиболее рациональный метод хирургического вмешательства. Это, в свою очередь, способствует значительному снижению риска развития специфических интра- и послеоперационных осложнений.

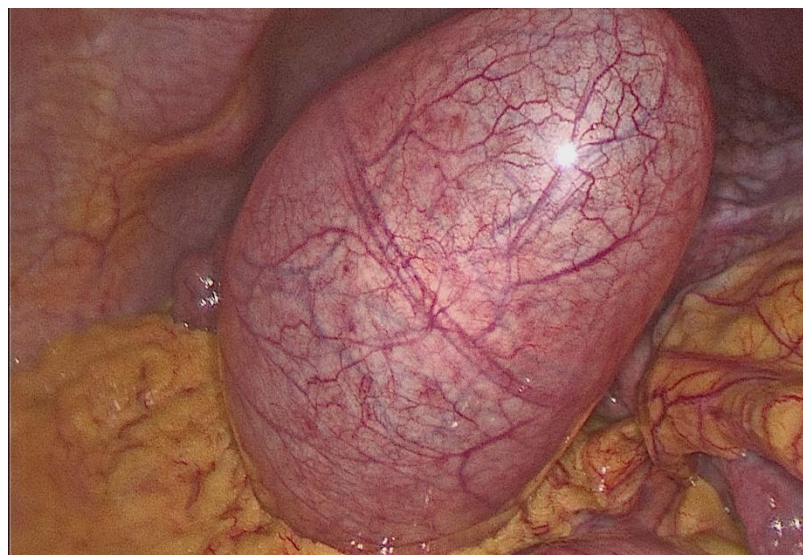
Соответственно решение вариантов способа ЛХЭ, базировалось на данных лучевых методов исследования до операции и визуальной лапароскопической картины.



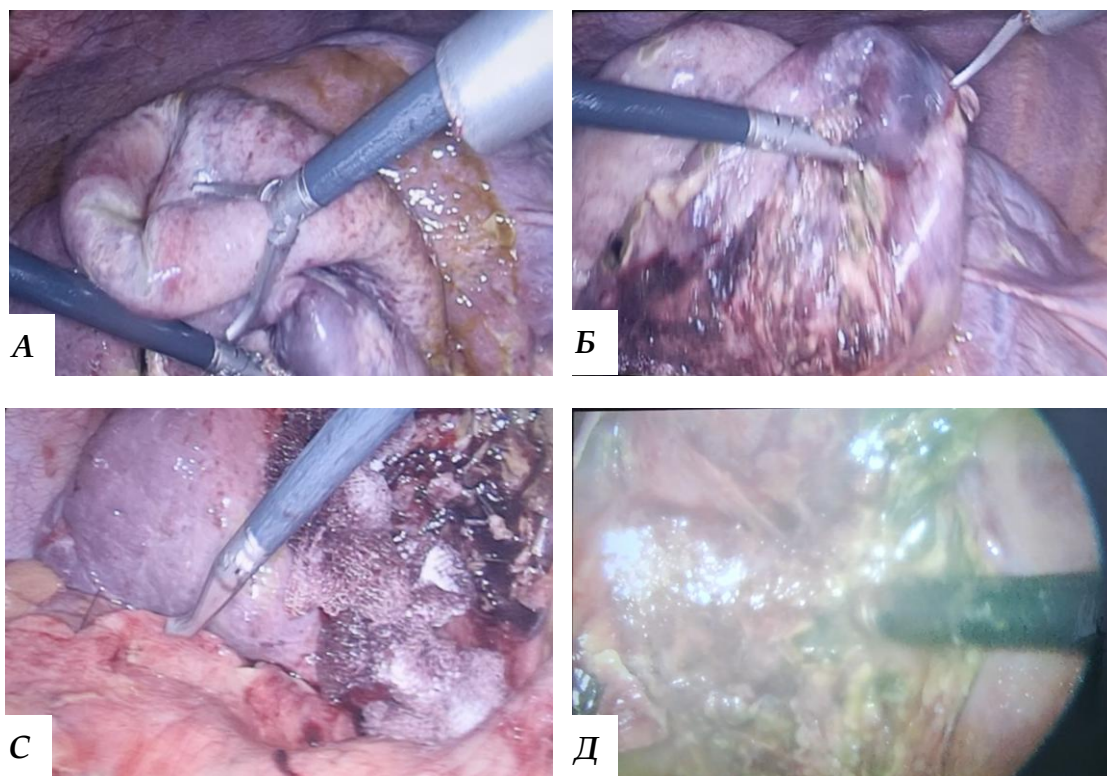
**Рисунок 24. – Эндофото. Этапы ЛХЭ от шейки при ОКХ, осложненной НРГ и желтухой**



**Рисунок 25. – Эндофото. Этапы ЛХЭ от шейки при флегмонозном ОКХ, осложненной НРГ и желтухой**



**Рисунок 26. – ЛХЭ от дна. Водянка желчного пузыря**



**Рисунок 27. – Субтотальная ЛХЭ. Эмпиема желчного пузыря**

Следует особо подчеркнуть, что возраст пациента сам по себе не является абсолютным противопоказанием к выполнению различных модификаций ЛХЭ. При наличии соответствующих клинико-анестезиологических показаний возможно выполнение ЛХЭ в широком возрастном диапазоне.

Однако ключевое значение в выборе хирургической тактики у данной категории больных, имеют адекватная анестезиологическая поддержка и наличие сопутствующих соматических заболеваний.

Длительность клинического течения заболевания также не является абсолютным ограничивающим фактором при выборе способа выполнения ЛХЭ. В частности, при длительности заболевания в пределах 24–48 часов субтотальная ЛХЭ оправдана лишь при наличии строгих показаний, в то время как лапароскопически-гибридная методика, как правило, не показана.

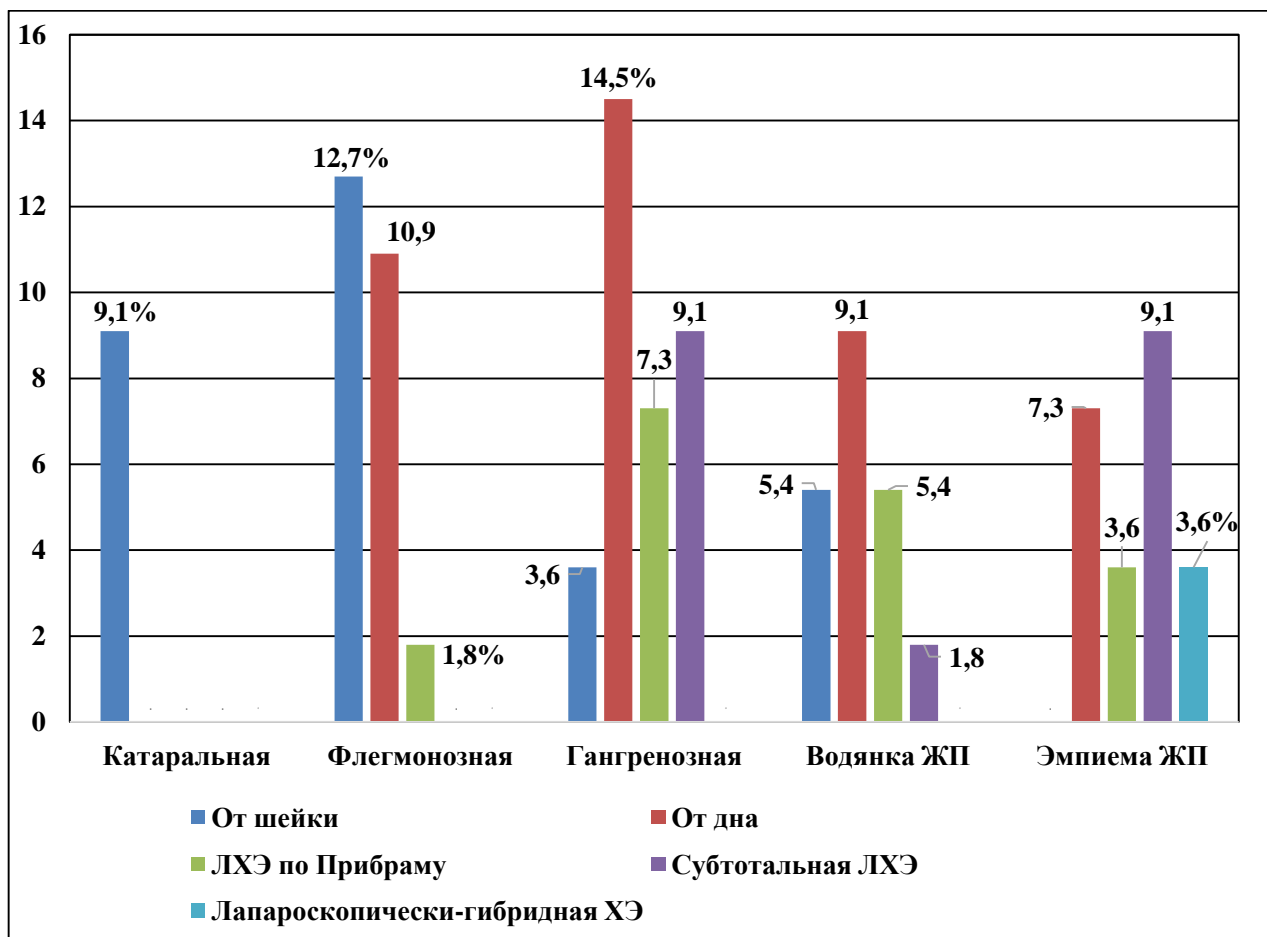
Катаральная и флегмонозная формы ОКХ чаще позволяют проведение холецистэктомии от шейки, тогда как при более деструктивных вариантах (гангренозная форма, ВЖП, ЭЖП), выбор метода хирургического вмешательства требует взвешенного индивидуального подхода с учётом как показаний, так и противопоказаний к конкретным вариантам ЛХЭ (по Прибраму, субтотальной или лапароскопически-гибридной).

Особое значение при выборе тактики оперативного вмешательства приобретают данные УЗИ, позволяющие оценить степень выраженности воспалительно-инфильтративных изменений в перивезикулярной зоне и в проекции гепатодуоденальной связки. Эти параметры нередко определяют необходимость персонализированного подхода к тактике лечения.

Что касается градации операционно-анестезиологического риска, то выполнение ЛХЭ у пациентов, отнесённых к классам P1–P3 по шкале ASA, не имеет абсолютных противопоказаний, а все варианты лапароскопических вмешательств считаются технически осуществимыми при наличии соответствующего хирургического опыта, анестезиологического пособия и оснащения.

В соответствии с разработанными клиническими критериями и принципами индивидуализированного подхода, пациентам основной группы были выполнены различные модификации ЛХЭ. У всех больных с катаральной формой острого калькулёзного холецистита (n=5) проведена ЛХЭ от шейки.

При флегмонозных изменениях стенки желчного пузыря в 7 из 14 наблюдений (50,0%) удалось выполнить холецистэктомию от шейки. В 6 случаях (42,8%) из-за выраженных инфильтративно-воспалительных процессов в области шейки, препятствующих её верификации, произведена ЛХЭ от дна. В одном случае (7,2%) по клиничко-интраоперационным показаниям выполнен лапароскопический вариант операции по Прибраму.



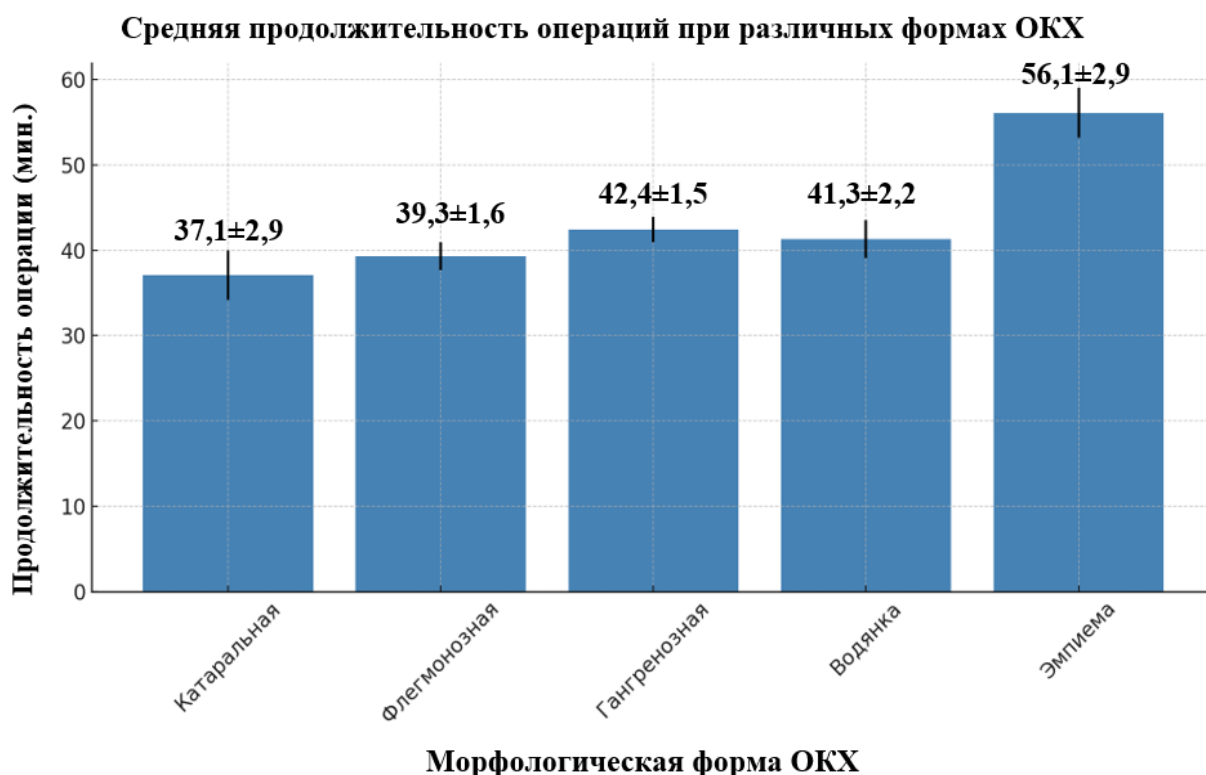
**Рисунок 28. – Виды лапароскопических холецистэктомий в зависимости от морфологических форм ОКХ, осложненное НРГ и желтухой (Основная группа)**

Среди пациентов с гангренозной формой холецистита ( $n = 11$ ) лишь у 2 больных (10,5%) удалось выполнить ЛХЭ от шейки. У остальных пациентов применялись альтернативные методики: у 8 (42,1%) выполнена ЛХЭ от дна, у 4 (21,0%) — операция по Прибраму, и у 5 (26,3%) — субтотальная холецистэктомия.

При ВЖП, сопровождающейся выраженными перивезикальными воспалительными изменениями, наблюдаются технические сложности в идентификации анатомических ориентиров, что затрудняет выполнение стандартной ЛХЭ. В связи с этим, только у 3 пациентов из 12 (25,0%) была выполнена ЛХЭ от шейки. У остальных 9 пациентов (75,0%) выполнены альтернативные варианты вмешательства: ЛХЭ от дна — в 5 случаях (41,7%), по Прибраму — в 3 (25,0%), и субтотальная — в 1 случае (8,3%).

Особые трудности в выборе хирургической тактики возникали у пациентов с ЭЖП (n=13). Гнойно-воспалительные изменения в околопузырной клетчатке значительно ограничивали возможности выполнения стандартной ЛХЭ от шейки. У 4 больных (30,8%) произведена ЛХЭ от дна, у 2 (15,4%) — операция по Прибраму, и у 5 (38,5%) — субтотальная холецистэктомия. В двух наблюдениях (15,4%) в связи с выраженными техническими трудностями и высоким риском ятрогенного повреждения анатомических структур, было принято решение о переходе к лапароскопически-гибридному вмешательству с дополнительным минилапаротомным доступом в правом подреберье.

Следует отметить, что с учётом выполненного варианта ЛХЭ, соответственно и отличалась продолжительность операции. При этом оно несомненно, зависело от определенных факторов, в частности морфологических форм ОКХ, осложненного НРГ и желтухой (Рис. 29).



**Рисунок 29. – Продолжительность лапароскопической холецистэктомии у больных с острым калькулезным холециститом, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой (Основная группа)**

Полученные результаты показывают, что лапароскопическая холецистэктомия у больных с катаральными и флегмонозными воспалительными изменениями выполнялась без существенного увеличения операционного времени: длительность хирургического вмешательства в среднем не превышала  $37,1 \pm 2,9$  мин и  $39,3 \pm 1,6$  мин соответственно. У пациентов с гангренозными изменениями желчного пузыря и водянкой желчного пузыря технические особенности операции приводили к умеренному росту временных показателей — до  $42,4 \pm 1,5$  мин и  $41,3 \pm 2,2$  мин соответственно. Максимальные временные затраты отмечались при лечении больных с эмпиемой желчного пузыря, где средняя длительность операции достигала  $56,1 \pm 2,9$  мин.

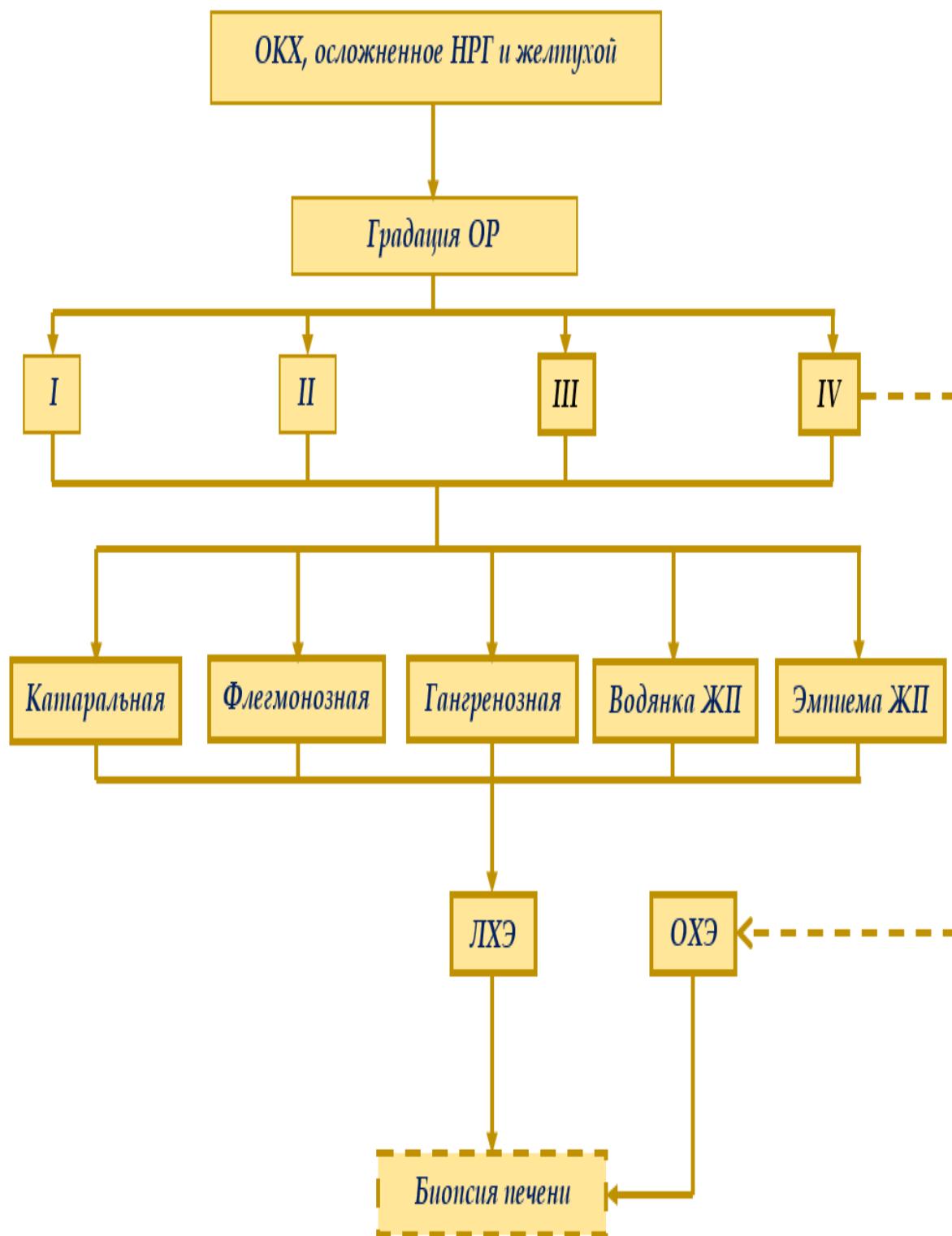
Следует подчеркнуть, что указанные показатели временных затрат не превышают данные, представленные в литературе, что, вероятно, обусловлено

высоким уровнем профессиональной подготовки и значительным клиническим опытом хирургических бригад, участвовавших в проведении операций на базах, где осуществлялось исследование.

В связи с накопленным значительным клиническим опытом в нашей клинике, все деструктивные формы ОКХ, как правило, подвергаются исключительно лапароскопическому вмешательству.

Разработанный алгоритм (Рис. 30), учитывающий степень операционно-анестезиологического риска (P1–P3), предполагает выполнение ЛХЭ независимо от морфологического варианта заболевания. В то же время при риске P4, вследствие наличия определённых клинико-функциональных ограничений, предпочтение отдаётся открытому доступу.

Следует подчеркнуть, что независимо от выбранного хирургического подхода (лапароскопического или открытого), обязательным этапом оперативного вмешательства является взятие биопсийного материала из паренхимы печени, которое подтверждает картину НРГ.



Примечание: ОР – операционный риск, ЖП – желчный пузырь, ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия, ОХЭ – открытая холецистэктомия

**Рисунок 30. - Алгоритм выбора способа оперативного лечения острого калькулезного холецистита, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой**

### **4.3. Разработка способа интраоперационной лапароскопической холангиографии при невозможности дифференциации гепатодуоденальной зоны и окончательной верификации генеза желтухи**

В ходе лапароскопических вмешательств, в частности деструктивных форм ОКХ, на фоне НРГ и желтухи неясного генеза, отсутствует возможность проведения мануальной ревизии ГПДЗ, включая ГХ, что нередко обуславливает необходимость выполнения интраоперационной холангиографии. В этой связи нами в клинике был разработан усовершенствованный способ интраоперационной лапароскопической холангиографии с использованием шейки желчного пузыря (рац. удост. №000525). Суть метода заключалась ушиванием и разделением шейки желчного пузыря от его тела и дна используемый эндоскопический сшивающий аппарат Endo Gia производства США фирмы Covidien. Выделенная шейка желчного пузыря длиной до 3 см изолируется от остальной ее части. Далее через 10 мм троакар из эпигастральной области производим пункцию оставшейся части шейки желчного пузыря длинной лапароскопической иглой и вводим от 20 до 40 мл контрастного вещества в желчевыводящие пути, используя изолированную шейку желчного пузыря для проведения рентгенологической интраоперационной холангиографии.

Показанием к применению разработанного усовершенствованного малоинвазивного метода служили случаи, при которых дооперационно не удалось достоверно установить природу желтухи с использованием доступных неинвазивных лучевых исследований. Дополнительным обоснованием являлась невозможность интраоперационной визуальной оценки гепатодуоденальной зоны, включая топографо-анатомические особенности гепатикохоледоха, имеющие решающее значение для условной верификации желчной гипертензии и, соответственно, подтверждения механического характера желтухи.

Разработанный способ по показаниям был применён у шести пациентов основной группы, при этом во всех случаях наличие МЖ было исключено. Проведение методики оказалось успешным у всех больных, при этом интра- и

послеоперационные осложнения не были зафиксированы.

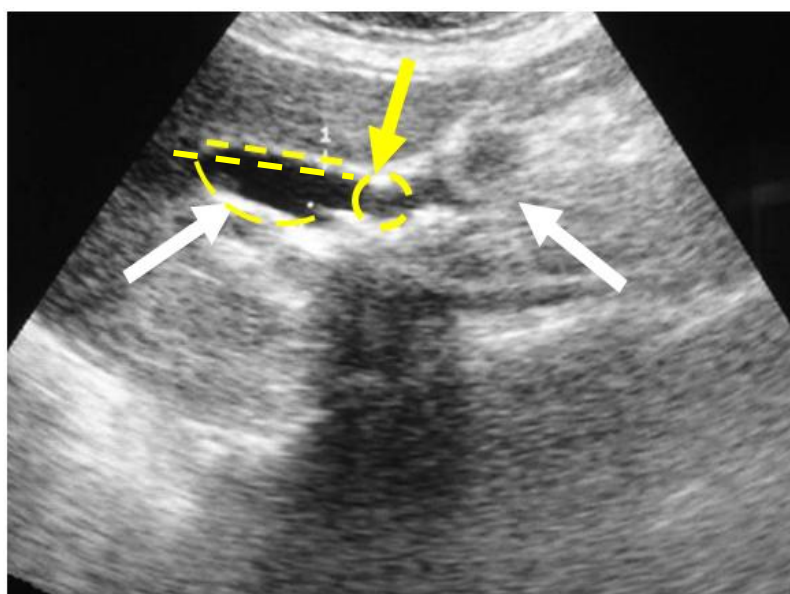
Разработанный усовершенствованный способ демонстрируем на клиническом примере:

*Больная З., возраст 47 лет (история болезни № 129), поступила в отделение хирургии с установленным диагнозом: желчнокаменная болезнь, острый калькулезный холецистит, предполагаемый холедохолитиаз, возможная механическая желтуха. Сопутствующие заболевания включали ожирение I–II степени и артериальную гипертензию. На момент госпитализации общее состояние оценивалось как средней тяжести. Больная находилась в ясном сознании, отмечался гиперстенический тип телосложения.*

*По данным анамнеза, пациентка болеет желчнокаменной болезнью в течение 13 лет. Неоднократно получала терапию в амбулаторных условиях и в стационаре с достижением временного клинического эффекта. Крайний приступ печеночной колики развился за 14 дней до настоящей госпитализации. Дома больная предпринимала попытки самолечения, но болевые ощущения возобновлялись. Учащение коликообразных болей и прогрессирующее ухудшение самочувствия послужили поводом для обращения за квалифицированной медицинской помощью.*

*При объективном обследовании: кожные покровы и доступные осмотру слизистые оболочки имеют желтушную окраску, эластичность кожи несколько понижена. Аускультация легких выявляет ослабленное везикулярное дыхание. Сердечные тоны звучные, ритмичные, частота пульса составляет 88 ударов в минуту, показатели артериального давления — 145/95 мм рт.ст. Язык сухой, налета нет. Передняя брюшная стенка увеличена вследствие развитой жировой клетчатки. Пальпаторно живот остается мягким, мышечное напряжение отсутствует. Границы печени и селезенки при физикальном исследовании не определяются. Выявляется болезненность средней интенсивности в проекции правого подреберья и эпигастрия. Симптом Ортнера-Мёрфи вызывается неотчетливо. Признаки раздражения брюшины не обнаружены.*

УЗИ органов брюшной полости показало: печень имеет увеличенные размеры с мелкозернистой структурой паренхимы, что соответствует признакам гепатостеатоза. В желчном пузыре обнаружены многочисленные камни диаметром 0,9-1,7 см. Желчный пузырь расширен, его стенки имеют повышенную толщину. В области шейки пузыря и гепатодуоденальной связки выявляется инфильтративное изменение тканей, вероятно воспалительного происхождения. Холедох расширен до 1,1 см; в его дистальном участке определяется эхотень, предположительно представляющая собой конкремент (рис. 31).



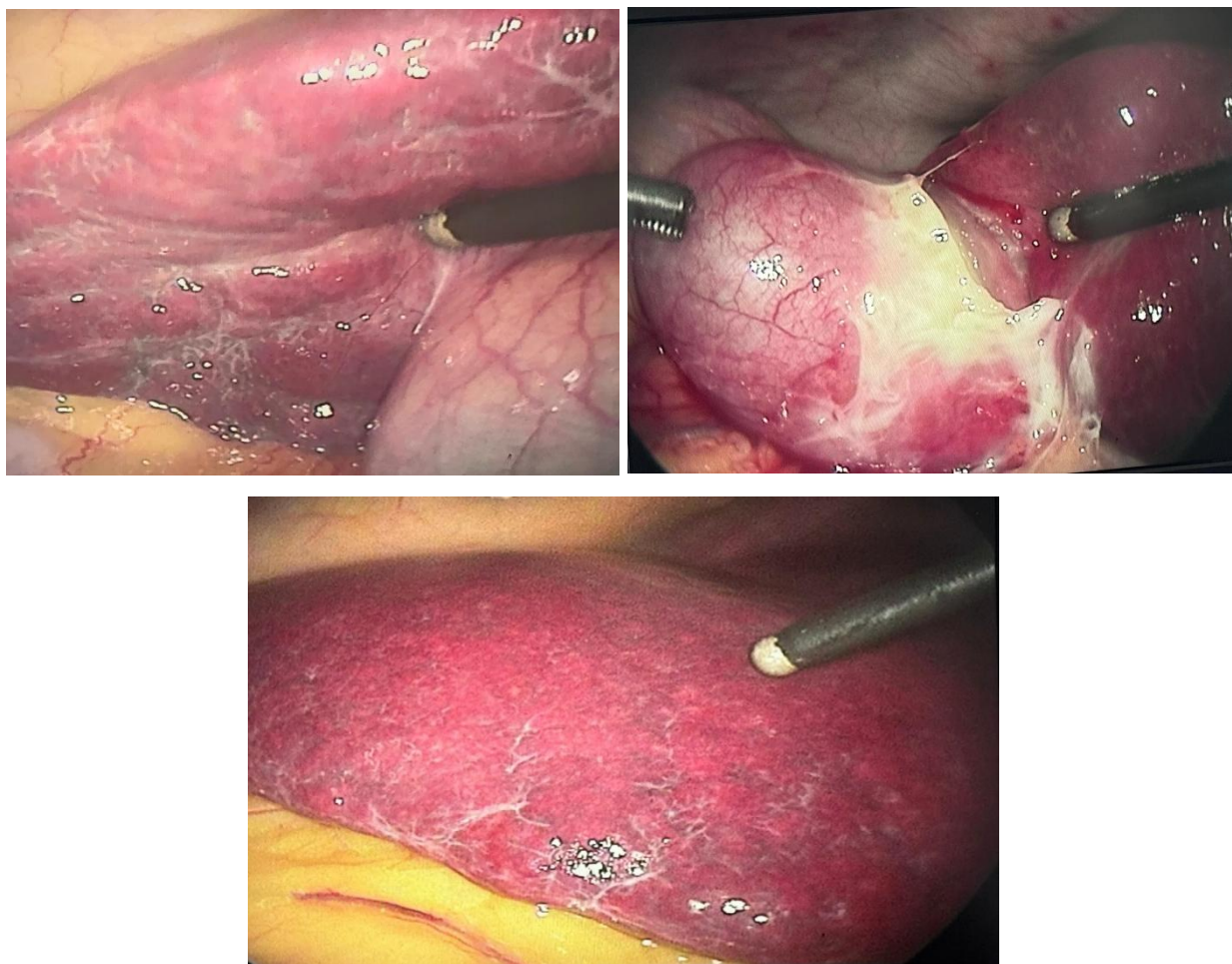
**Рисунок 31. Больная З., 47 лет. УЗИ печени и ЖВП. ЖКБ. Холедохолитиаз?**

### **Острый панкреатит**

Размер головки поджелудочной железы превышает нормальные значения. Лабораторные исследования демонстрируют гипербилирубинемия (69,0 мкмоль/л) и минимальные нарушения в системе гемостаза, уровень глюкозы крови составляет 7,0 мкг/л. Рентгенография органов грудной клетки не выявила патологических изменений. С учетом полученных данных после консультаций кардиолога, пульмонолога и анестезиолога-реаниматолога было принято решение о проведении адекватной предоперационной подготовки с применением консервативной терапии для устранения проявлений печеночной колики. МРТ подтвердила признаки ОКХ. Общй желчный проток имел

нормальный диаметр (0,9-1,0 см) без признаков расширения. Печень характеризовалась умеренным увеличением размеров и нарушением однородности структуры. Визуализировались проявления холестаза.

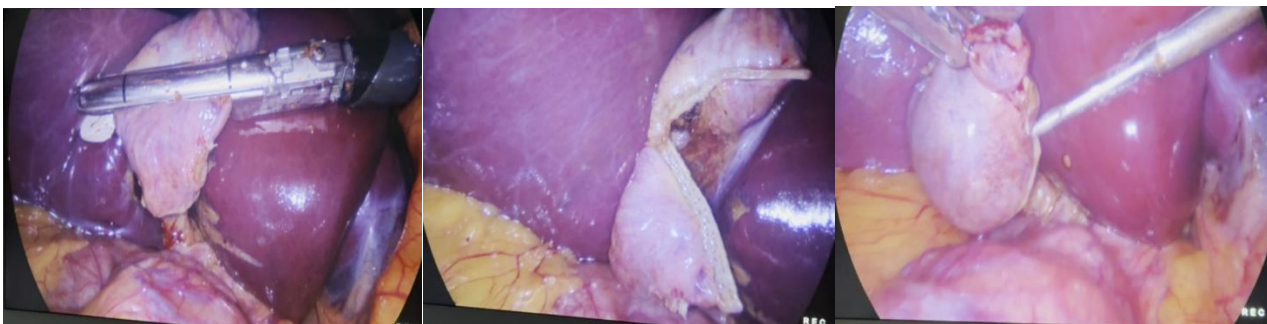
В результате проведенной терапии, направленной на устранение печеночной колики, нормализацию показателей гемостаза и лечение сопутствующих заболеваний, уровень билирубина снизился до 37,0 мкмоль/л. На вторые сутки пребывания в стационаре под общей анестезией была выполнена лапароскопическая операция (рис. 32).



**Рисунок 32. - Больная З., 47 лет. Лапароскопия. Картина ОКХ. Переход катаральной деструкции к флегмоне. Печень незначительно увеличен в размере, мелкозернистый. Гепатикохоледох не дифференцируется**

После мобилизации шеечного отдела ЖП, найден пузырьный проток, рассечен на уровне 2/3 просвета, через которого в просвет гепатикохоледоха проведен микрозонд для проведения интраоперационной холангиографии, согласно разработанной усовершенствованной методики. Микроирригатор

временно фиксирован клипсом. Далее произведено ЛХЭ от шейки. Ложка ЖП коагулирован. Произведена лапароскопическая интраоперационная холангиография (Рис. 33).



**Рисунок 33. - Больная З., 47 лет. Этапы ЛХЭ и интраоперационной лапароскопической холангиографии**

На холангиограмме холедох не расширен, в просвете конкрементов нет. Внутривнутрипеченочные желчные протоки также не расширены. Т.е. картина механического генеза желтухи был исключен (Рис. 34).



**Рисунок 34. - Больная З., 47 лет. Интраоперационная холангиограмма**

С учетом изложенного, для окончательной верификации генеза желтухи, взята биопсия из ткани печени (Рис. 25).



**Рисунок 35. - Больная З., 47 лет. Взятие биопсии печени**

*В послеоперационном периоде пациентке проводилась комплексная консервативная терапия, направленная на коррекцию выявленных нарушений гомеостаза.*

*Пациентка была выписана на четвертый день после проведения лапароскопической холецистэктомии с удовлетворительными показателями состояния здоровья. Больной даны рекомендации о необходимости продолжения медицинского наблюдения в амбулаторных условиях в поликлинике по месту постоянного проживания.*

Таким образом, можно сделать вывод, что при наличии соответствующих показаний усовершенствованная методика интраоперационной лапароскопической холангиографии обеспечивает малоинвазивную и достоверную верификацию причины МЖ, что имеет принципиальное значение для выбора обоснованной тактики последующего лечения.

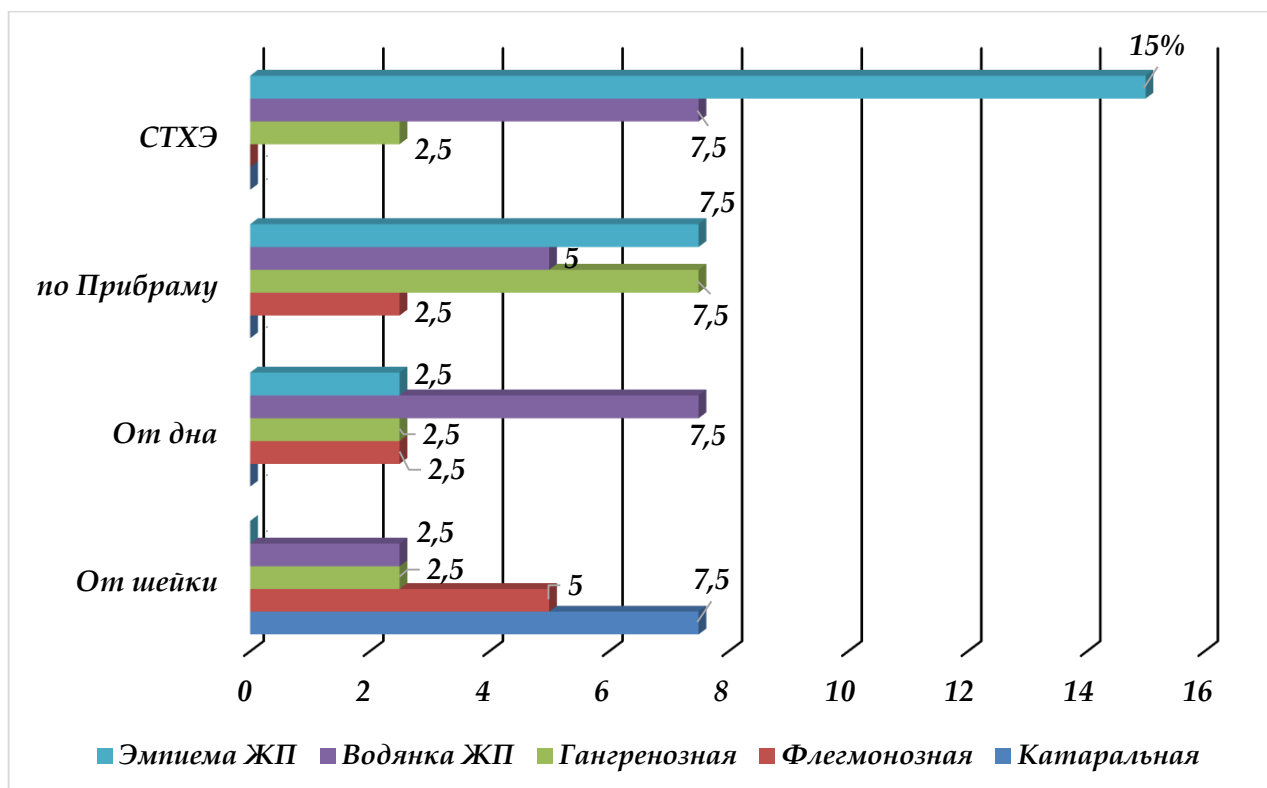
#### **4.4. Традиционная холецистэктомия у больных с острым калькулезным холециститом, осложненное неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой (контрольная группа). Сравнительный анализ непосредственных результатов**

Как указано во второй главе, 40 пациентов (42,1%) контрольной группы, включённой в ретроспективный анализ, проходили лечение с использованием стандартных диагностических и терапевтических подходов,

предусматривающих выполнение открытых холецистэктомий (ОХЭ). Из них 25 (62,5%) составляли женщины и 15 (37,5%) — мужчины в возрасте от 20 до 58 лет.

В соответствии с принципами дифференцированного выбора хирургической тактики при ОКХ, осложнённом НРГ и желтухой, а также с учётом морфологических изменений стенки ЖП, были выполнены различные модификации открытых оперативных вмешательств (см. рис. 36).

Примечательно, что у 26 пациентов (65,0%) выявлены выраженные деструктивные изменения стенки ЖП. В частности, гангренозная форма ОКХ диагностирована в 17,5% случаев (n=7), водянка ЖП — в 22,5% (n=9), а эмпиема — в 25,0% (n=10). Эти патологические изменения сопровождались формированием перивезикальных инфильтратов и воспалительными процессами в области гепатодуоденальной связки, что обусловило значительные технические сложности при верификации шейного отдела ЖП, ГХ, а также при выполнении самого оперативного вмешательства.



**Рисунок 36. - Выбор метода холецистэктомии у пациентов контрольной группы (n=40)**

Выбор метода холецистэктомии в каждом конкретном случае определялся степенью выраженности морфологических изменений стенки жёлчного пузыря и характером перивезикальных воспалительно-инфильтративных процессов.

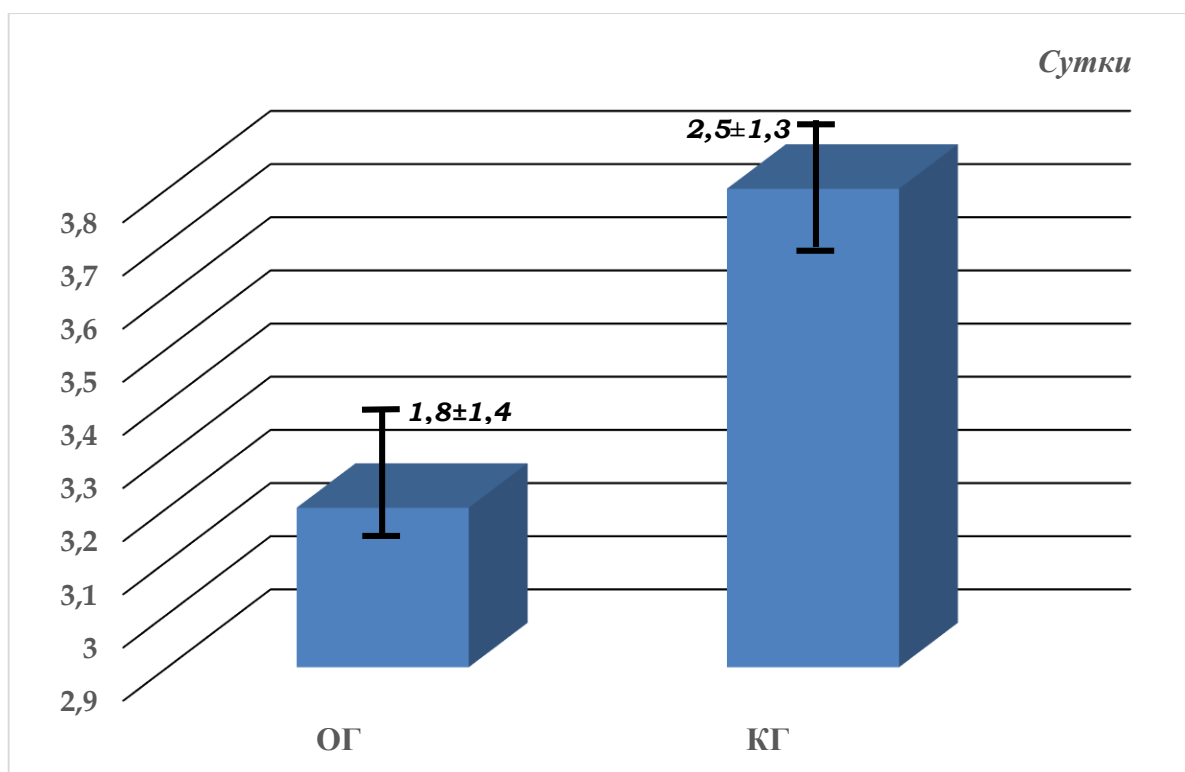
ХЭ от шейки, была выполнена лишь в 7 случаях (17,5%), включая 3 пациента с катаральной формой, 2 — с флегмонозной, 1 — с гангренозной формой и 1 — при водянке ЖП. Операция, ХЭ от дна, проводилась у 6 больных (15,0%): по одному случаю при флегмонозной, гангренозной и эмпиеме ЖП, а также в трёх наблюдениях при водянке.

Методика по Прибраму была применена в 9 случаях (22,5%), из них 1 при флегмонозной форме, 3 — при гангренозной, 2 — при водянке и 3 — при эмпиеме ЖП. Субтотальная холецистэктомия выполнена в 10 наблюдениях (25,0%): 1 при гангренозной форме, 3 — при водянке и 6 — при эмпиеме ЖП.

Во всех случаях, после завершения основных этапов оперативного вмешательства, производился забор биопсийного материала из паренхимы печени.

Для проведения сопоставительного анализа ближайших исходов оперативного вмешательства у больных с ОКХ, протекавшим с НРГ и развитием желтухи, использовались следующие основные критерии: период восстановления биохимических показателей функции печени при наличии НРГ, распространенность послеоперационных осложнений и уровень смертности.

Установлено, что статистически значимые различия между группами отмечались по ряду показателей, отражающих восстановление функции желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде.



**Рисунок 37. – Сравнительные средние сроки нормализации показателей печеночных проб (после операций)**

В частности, сроки нормализации кишечной моторики (включая восстановление перистальтики, функционального состояния стенки желудка, отхождения газов и стула) в основной группе составили в среднем  $3,4 \pm 1,1$  суток, тогда как в группе сравнения —  $6,7 \pm 1,1$  суток.

Аналогичная динамика прослеживалась и в длительности послеоперационной медикаментозной терапии: в основной группе (после ЛХЭ) она составила в среднем  $3,7 \pm 1,2$  суток, тогда как в контрольной группе (при ОХЭ) —  $11,5 \pm 1,2$  суток.

В то же время сроки нормализации биохимических показателей печёночных проб после традиционной ОХЭ и ЛХЭ существенных различий не демонстрировали (рис. 30).

Среди 40 пациентов (42,1%), которым выполнялась ОХЭ, в раннем послеоперационном периоде осложнения были зарегистрированы в 9 случаях (22,5%), из которых 3 (7,5%) завершились летальным исходом. Следует отметить, что в 66,7% случаев осложнения носили характер тяжёлых гнойно-септических процессов, локализованных как в области БП, так и в зоне ПБС, и

потребовали проведения повторных хирургических вмешательств (см. табл. 10).

В основной группе пациентов, перенёвших ЛХЭ, послеоперационные осложнения различного характера отмечались в 7 наблюдениях (12,7%), при этом зарегистрировано 2 летальных исхода (3,6%).

**Таблица 10. – Сравнительная характеристика ближайших результатов лечения больных с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой (%)**

Группа больных	Средний срок п/о терапии (сутки), Me [Q1–Q3]	После операции	
		Осложнения	Летальность
Основная (n=55)	3,7 [2,5–4,9]	7 (12,7%)	2 (3,6%)
Контрольная (n=40)	11,5 [10,3–12,7]	9 (22,5%)	3 (7,5%)
Р	<0,001	>0,05*	>0,05**

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию Манна-Уитни, \*по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса, \*\*по точному критерию Фишера)

Анализ непосредственных результатов лапароскопических и лапароскопически-гибридных вмешательств свидетельствует о значительном преимуществе этих методик в диагностике и лечении ОКХ, осложнённого НРГ и желтухой.

К числу основных достоинств малоинвазивных технологий относятся: более быстрая реабилитация пациентов, существенное сокращение сроков послеоперационного лечения, снижение частоты послеоперационных осложнений и летальных исходов.

Дополнительно, ускоренное восстановление функции желудочно-кишечного тракта, ранняя активизация больных и, как следствие, сокращение сроков пребывания в стационаре также подтверждают преимущества лапароскопических подходов по сравнению с традиционными открытыми вмешательствами.

Полученные данные позволяют заключить, что обоснованное применение малоинвазивных методов в хирургическом лечении ОКХ, осложненное

НРГ и желтухой обеспечивает снижение частоты послеоперационных осложнений на 9,8% и летальности — на 3,9%, что подтверждает их целесообразность в качестве метода выбора.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работа выполнена на базе кафедры хирургии и эндохирургии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», кафедры хирургических болезней №1 им. академика Курбонова К.М. ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» и частной клиники «Маркази тибби Хатлон» в г. Бохтар.

Исследование основано на анализе клинических данных 95 пациентов с острым калькулёзным холециститом, сопровождавшимся НРГ и желтухой, которые проходили лечение в указанных медицинских учреждениях в период с 2010 по 2024 годы. В зависимости от примененных диагностических методов и выбранной терапевтической стратегии все пациенты были распределены на две клинические группы: 55 (57,9%) пациентов основной группы (проспективная группа), которым проведены современные методы исследования и лечение, согласно разработанным в клинике алгоритмам, 40 (42,1%) - контрольной группы (ретроспективное исследование), которые получали стандартные методы диагностики и лечения.

В исследуемой выборке преобладали лица трудоспособного возраста (до 50 лет) — 62,1% (n=59), с преобладанием женщин (61,0%). Средний возраст составил  $38,1 \pm 19,9$  лет. Пик заболеваемости ОКХ, осложнённого НРГ с желтухой, приходился на возраст 51–60 лет (37,9%).

Большинство пациентов (93,7%) поступили в стационар позднее 24 часов от начала симптомов печёночной колики. Причинами отсроченного обращения у 67,4% больных (n=64) являлись попытки самостоятельного лечения в амбулаторных или домашних условиях, что способствовало прогрессированию патологического процесса.

У всех пациентов имелись деструктивные формы ОКХ, включая флегмонозный (26,3%) и гангренозный (18,9%) холецистит, водянку (22,1%) и эмпиему желчного пузыря (24,2%). Катаральная форма была выявлена только в 8,4% случаев.

Все пациенты поступили с признаками желтухи различной степени

тяжести. У подавляющего большинства (92,8% в основной группе и 92,5% в контрольной) уровень общего билирубина не превышал 100 мкмоль/л. У 5,3% больных билирубин колебался в пределах 101–150 мкмоль/л, и лишь в 2,1% случаев наблюдалась выраженная гипербилирубинемия >151 мкмоль/л.

Помимо печёчно-желчных нарушений, выявлено высокое распространение сопутствующей соматической патологии, в частности заболеваний сердечно-сосудистой системы — гипертонической болезни (56,8%) и ишемической болезни сердца (33,7%). Сахарный диабет диагностирован у 36,8% пациентов.

Полученные результаты демонстрируют важность раннего выявления и персонализированной терапии больных с ОКХ, который осложнился НРГ и желтушным синдромом. При выборе лечебной тактики необходимо учитывать выраженность деструктивных процессов, степень биохимических и гемостазиологических расстройств, присутствие сопутствующей патологии.

Категория пациентов (30,5%, n=29, где в основной группе составила 29,1%, n=16, в контрольной – 32,5%, n=13) с различной степенью выраженности лёгочного фиброза, развившегося вследствие перенесённой пневмонии, требовала модифицированного подхода к анестезиологическому обеспечению и программе послеоперационного восстановления.

Также немаловажное значение в предоперационной подготовке и выбора тактики лечения имелось у пациентов с ожирением, встречающиеся у 17 или 30,9% пациентов основной группы и 12 или 30,0% - контрольной.

Анализ сравнительных показателей крови пациентов с ОКХ, осложнённое НРГ и желтухой, в зависимости от формы деструкции желчного пузыря, показывает, что во всех случаях отмечается гипербилирубинемия, однако в зависимости от формы деструкции оно варьирует в пределах 36,3 [33,2–39,4] мкмоль/л до 80,6 [43,8–117,4] мкмоль/л при гнойно-септических формах, т.е. эмпиемы желчного пузыря.

При ОКХ показатели АлАТ и АсАТ достигали 45,3 [44,0–46,6] ед/л и 45,6 [44,6–46,6] ед/л, когда эти показатели при ВЖП и ЭЖП имели

максимальные отрицательные сдвиги: АЛАТ - 53,7 [47,5–59,9] ед/л и 59,9 [56,3–63,5] ед/л, АСАТ - 53,9 [47,7–60,1] ед/л и 60,2 [57,3–63,1] ед/л, соответственно в сравниваемых группах.

Указанная вариабельность показателей явились относительным критерием верификации генеза желтухи, в пользу паренхиматозного генеза, а данной конкретной категории больных – высокая вероятность взаимосвязи желтухи с картиной НРГ, на фоне ОКХ.

Немаловажное значение как в плане диагностики, так и патогенетически обоснованной предоперационной подготовки, пациентов с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, имело исследование. Приведенная довод обоснуется тем, что закономерно НРГ и желтуха, в зависимости от давности, на фоне осложненных форм ОКХ, являются ключевыми факторами, приводящие к нарушению системы гемостаза, в целом. Кроме того, ряд авторов [29,71,116, 194,202] в своих публикациях подтверждали, об негативном влиянии обширных операций на печени и ЖВС, на показателях гемостаза в раннем послеоперационном периоде.

Следовательно, коррекция системы гемостаза у пациентов с ОКХ, осложненное НРГ с желтухой, как в дооперационном, так и во время операции и раннем послеоперационном периоде, наряду с комплексным подходом к этой категории больных, считается весьма принципиальным.

В этой связи, пациентам основной группы (n=38) проведено анализ биохимических показателей гемостаза, в зависимости от деструктивных форм ОКХ, осложненное НРГ с желтухой.

Как выше указано, до операции практически в каждом 2-ом – 3-ем случае у пациентов основной группы с деструктивными формами ОКХ, в частности ОФКХ (n=14), ОГКХ (n=11) и ЭЖП (n=13) имели разной степени отклонения от нормы некоторых основных показателей гемостаза, в что, в частности, коррелировали с формами деструкции стенки желчного пузыря.

Согласно интерпретации показателей гемостаза, у больных с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, в частности при деструктивных и септических ее

осложнениях, в динамике имеются определенные отклонения от нормы, что нуждались в соответствующей коррекции, как до операции, так и во время и в раннем послеоперационном периоде. Так, если учесть некоторые функциональные изменения печени при НРГ и желтухи, то при поступлении в показателях антитромбина III имело место определенное её повышение, что и зависело от формы деструкции желчного пузыря, т.е. при ОФКХ до операции показатель составило 117,1% [112–123], во время операции - 112,8% [108–118] и в раннем послеоперационном периоде (на 4-5 сутки) - 110,4% [105–116].

Соответственно при ОГКХ и ЭЖП эти показатели выглядели следующим образом: 118,6% [114–123] и 120,2% [118–123] до операции, 118,4% [114–123] и 119,7% [117–123] во время оперативного вмешательства, 113,7% [109–119] и 115,5% [111–120] в раннем послеоперационном периоде.

Применение антикоагулянтной терапии в интраоперационном и послеоперационном периодах не оказывало значимого влияния на динамику АЧТВ независимо от характера деструктивных изменений в стенке желчного пузыря. Значения данного показателя оставались стабильными при различных формах патологии: у больных с ОФКХ они составили  $29,4 \pm 1,7$  при госпитализации,  $29,1 \pm 1,8$  во время хирургического вмешательства и  $29,0 \pm 1,1$  в послеоперационном периоде; при ОГКХ –  $29,6 \pm 2,3$ ,  $29,6 \pm 2,1$  и  $29,4 \pm 1,9$  соответственно; у пациентов с ЭЖП –  $29,9 \pm 2,6$ ,  $29,7 \pm 2,3$  и  $29,4 \pm 2,1$  на аналогичных этапах лечения.

Учитывая различной степени морфологических форм ОКХ исследуемых пациентов, что закономерно в той или иной степени выражались картиной эндотоксикоза, у 27 (49,1%) пациентов основной группы, были изучены сравнительные показатели некоторых индикаторов эндотоксемии и ПОЛ.

Также немаловажную роль в лабораторной диагностике эндотоксикоза у больных с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, играли изменения показателей цитокинов, как ИЛ-6 (катаральная форма ОКХ - 151,5 [134–169] пг/мг, флегмонозная - 172,6 [150–195] пг/мг, гангренозная - 190,1 [163–217] пг/мг, эмпиема ЖП – 194,4 [173–216] пг/мг, соответственно) и ФНО $\alpha$  достигая уровня

4,17 [3,8–4,6] пг/мг при катаральной форме ОКХ, 5,39 [4,7–6,1] пг/мг – при флегмонозной, 5,7 [5,0–6,4] пг/мг при гангренозной и 6,0 [5,8–6,2] пг/мг – при эмпиеме ЖП.

Что касается маркёров ПОЛ, наблюдались закономерные изменения концентрации ДК и МДА в зависимости от морфологической формы поражения. Уровень ДК составил 1,28 [1,0–1,6] опт.пл/мг.ед при катаральном варианте ОКХ, возрастая до 3,2 [2,7–3,7] опт.пл/мг.ед при флегмонозном процессе, 5,3 [4,8–5,8] опт.пл/мг.ед при гангренозной форме и достигая максимальных значений 5,6 [5,0–6,2] опт.пл/мг.ед при эмпиеме жёлчного пузыря. Аналогичная динамика отмечалась для концентрации МДА: 3,0 [2,7–3,3] мкмоль/л при катаральном воспалении, 4,3 [4,1–4,5] мкмоль/л при флегмонозной форме, 5,1 [4,9–5,3] мкмоль/л при гангренозном процессе и 5,3 [5,1–5,5] мкмоль/л при развитии эмпиемы жёлчного пузыря.

Исследование полученных результатов продемонстрировало, что у больных с НРГ концентрация метаболитов ПОЛ прогрессивно нарастает в зависимости от выраженности печёночной дисфункции при различных морфологических вариантах ОКХ и связанной с ними микробной обсеменённости.

На основании этого можно сделать вывод, что ведущим патофизиологическим фактором повреждения структур жёлчного пузыря и печёночных клеток служит деструктивное влияние свободнорадикальных соединений и других активных метаболитов. Чрезмерная генерация этих веществ обуславливает развитие митохондриальных нарушений в гепатоцитах, расстройство региональной гемодинамики и последующее формирование неспецифического реактивного гепатита.

В диагностике ОКХ, в целом, УЗ-сонография до сих пор считается безальтернативным, простым и высокоинформативным способом.

Ультразвуковая диагностика была выполнена у всех обследованных пациентов (n=95), позволив выявить камни в желчном пузыре, патологические изменения его стенок, поражение перивезикальных тканей, а также области

гепатодуоденальной связки и поджелудочной железы. Полученные данные играют определяющую роль при планировании хирургического подхода к лечению ОКХ, осложненного НРГ и механической желтухой.

Патологические изменения стенки желчного пузыря различной выраженности, которые надежно определяются при ультразвуковом исследовании без технических сложностей, представляют собой ключевой диагностический критерий. Выявление этих изменений позволяет обоснованно решать вопрос о неотложности хирургического вмешательства. Деструктивные процессы в стенке органа были обнаружены у всех больных как основной (n=55), так и контрольной (n=40) групп. При этом УЗИ в 8,4% (n=8, 9,1% и 7,5% в основной и контрольной групп, соответственно) верифицирована катаральная форма ОКХ, в 26,3% (n=25, 25,4% и 27,5% в сравниваемых группах) – деструкция в виде флегмоны стенки ЖП, в 18,9% (n=18, 20,0% и 17,5% в основной и контрольной групп, соответственно) – гангрена ЖП. Осложнения в виде водянки ЖП при ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, с помощью УЗ-сканирования четко диагностирована в 22,1% (n=21, 21,8% и 22,5%, соответственно). В 24,2% (n=23, 23,6% и 25,0% в основной и контрольной групп, соответственно) – верифицированы гнойно-септическое осложнение, в виде ЭЖП, что, в частности, проявлялось внутрстеночными эконегативными полосами, т.е. расслоением деструктивно-измененной стенки - симптом «двойного контура».

Как выше упомянуто, степень толщины стенки ЖП имело прямую корреляционную зависимость от морфологических ее изменений, т.е. к примеру, в среднем толщина стенки при катаральном ОКХ у пациентов осложненным НРГ и желтухой (основная группа, n=5) составило  $3,59 \pm 1,51$  мм, как правило, выражающаяся неровными и нечеткими контурами и текстурой. У 14 или 25,4% пациентов при флегмонозном изменении стенки - средняя толщина составила  $6,21 \pm 2,40$  мм, зачастую (n=9) выражающиеся с нечеткими контурами и так называемым УЗ-критерием в виде «двойного контура».

В этой связи, верификации генеза желтухи, характерное пациентам с

ОКХ, осложненное НРГ, применение современных лучевых методов как МРТ, МРХПГ и КТ – считается своевременным и весьма уместным.

Безусловно, на сегодняшний день, одним из без альтернативных лучевых методов верификации генеза желтух, считается МРТ и МРХПГ. Нами для проведения дифференциальной диагностики и верификации генеза желтух у 37 (67,3%) пациентов с ОКХ, осложненное НРГ с желтухой, основной группы, проведены МРТ и безконтрастные методы исследования билиарного дерева, т.е. МРХПГ. Верификация генеза желтухи, на фоне отсутствия конкрементов в билиарное дерево и картины желчной гипертензии, остается единственным верным решением планирования способа лечения ОКХ, осложненное НРГ с желтухой. В этой связи несмотря на возможности УЗ-сканирования, порой будет очень сложно дифференцировать мелкие конкременты и/или сладжы, приводящие к МЖ, на фоне ОКХ.

В наших исследованиях, у пациентов основной группы (n=55) показания к проведению МРХПГ, ставили на основании клинических признаков желтух, анамнеза, на УЗ-картинах нормальные или слегка расширенные калибры БД, причина которых невозможно верифицировать, наличие не характерных для МЖ, отклонений тестов печеночной пробы, т.е. повышение показателей АсАТ и АлАТ.

При этом, мы солидарный с мнениями большинства исследователей [69,125,185], что принципиальными преимуществами МРХПГ перед другими лучевыми методами исследования у пациентов ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, кроме верификации генеза желтух, состояния паренхимы печени, также считаются выявление существующих аномалий билиарного дерева с 3D изображением, которое, по сути, считается ключевым фактором профилактики сложных, как интра- так и ранних послеоперационных осложнений холецистэктомии.

Одним из достоверных МР-признаков желтухи механического генеза, явилось расширение внутрипеченочных желчных ходов ( $>3$  мм), что определялось последовательностями МРТ с  $T_2$ -взвешенным или отсроченным

контрастным усилением.

Среди 55 пациентов основной группы, при проведении МРТ и МРХПГ, фиброз печени было отмечено в 43 или 78,2% наблюдениях, что во всех этих случаях специалист лучевой диагностики заключил, как ретикулярный тип фиброза легкой (n=39, 90,7%) и умеренной (n=4, 9,3%) степени. При этом в одном или 2,3% наблюдении, дополнительно верифицирована картина гепатического стеатоза.

Следовательно, нужно отметить, что, хотя лучевые методы, в т.ч. и МРТ, не является ключевым способом верификации НРГ, однако она относительно – но по определенным признакам, может способствовать постановке верного диагноза на ранних стадиях заболевания, главным образом, при дифференциации НРГ от других заболеваний печени, что имеет определенное практическое и научное значение в хирургии гепатобилиарной зоны.

Лапароскопия была проведена в диагностических целях у всех 55 пациентов основной группы и одновременно выступила первым этапом лечебного вмешательства — лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ).

Данный метод по-прежнему считается практически безальтернативным инвазивным подходом, обеспечивающим высокоточную и окончательную диагностику ОКХ, осложнённого НРГ, что подтверждается результатами морфологического исследования биоптатов печени, полученных во время операции.

В 13 (23,6%) случаях у пациентов с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, при исследовании биоптатов печени, точнее в области портальных трактов определялись умеренно расширенные сосуды с признаками полнокровия и очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией. В отдельных участках встречались единичные нейтрофильные лейкоциты. Гепатоциты преимущественно сохраняли балочно-дольковую структуру, однако в отдельных зонах наблюдались изменения по типу гидропической дистрофии и очаговой вакуолизации цитоплазмы. Центральные вены умеренно

дилатированы. Сетчатая строма печени оставалась интактной, признаков митотической активности и некротических изменений не выявлено.

Данные морфологического исследования коррелировали с клиническими проявлениями у больных: у пациентов с выраженными структурными изменениями печени наблюдались достоверно повышенные уровни билирубина, трансаминаз (АЛТ, АСТ) и маркеров воспаления, что подтверждало наличие холестатического синдрома и воспалительного процесса.

Такая взаимосвязь свидетельствует о значительной роли эндогенной интоксикации и бактериальной трансмиссии в патогенезе НРГ на фоне ОКХ.

В совокупности полученные данные обосновывают необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению данных осложнений с учётом гепатопротекторных и антибактериальных мероприятий. Выполненные экспериментальные работы позволили модернизировать теоретические положения о механизмах развития обструктивного деструктивного холангита и НРГ, первоначально сформулированные академиком Курбоновым К.М. (2019).

Усовершенствованная патогенетическая концепция НРГ, основана на закономерных патогенетических последовательных процессах, возникающее вследствие деструктивных форм ОКХ. Т.е. острый процесс в ЖП, на фоне ОКХ создает ишемию, степень которого имеет прямую корреляционную зависимость от морфологического изменения самой стенки ЖП, являющееся пусковым механизмом снижения уровня желчных кислот, прежде всего в пузырной желчи.

На основании проведенных комплексных диагностических мероприятий, нами в клинике разработан алгоритм диагностики больных с ОКХ, осложненное НРГ с желтухой. Согласно разработанному алгоритму, немаловажное значение в верификации диагноза, в частности генеза желтухи, имеет жалобы и анамнез заболевания, что косвенно предполагают картину заболевания и ее осложнений. Лабораторные данные, в частности биохимические показатели крови, в т.ч. гемостаза, эндотоксемии, несомненно исключают механический и специфический характер (инфекционное) желтухи,

что на основании определенных индикаторов, значительно раскроют и внесут ясность в постановку картины НРГ, генеза желтухи, на фоне ОКХ.

Таким образом, комплексное обследование пациентов с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, подтвердило высокую диагностическую ценность всех этапов разработанного алгоритма, в совокупности, особенно при использовании МРХПГ, ЭРХПГ и лапароскопии. Методы позволяют точно оценить генез желтухи и локальные изменения (функциональные расстройства) паренхимы печени при НРГ.

Дооперационное ведение больных с ОКХ, осложненным НРГ и механической желтухой, составляет ключевую составляющую многокомпонентной терапии. Основными задачами данного этапа являются восстановление печеночных функций, нормализация общего состояния организма, минимизация вероятности развития специфических интраоперационных и послеоперационных осложнений, а также создание благоприятных предпосылок для проведения хирургического лечения.

Больные с данной патологией нуждаются в персонифицированной тактике ведения в предоперационном периоде, что определяется продолжительностью заболевания, характером осложнений и выраженностью печеночной дисфункции. Такой подход требует координации работы специалистов различных профилей, аналогично ведению других тяжелых хирургических состояний. Правильно организованная и проведенная в оптимальные сроки дооперационная подготовка закономерно снижает операционные риски при выполнении холецистэктомии и способствует более благоприятному течению послеоперационного периода у данной категории больных.

По сути, основу концепции предоперационной подготовки пациентов с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой, составляли общеизвестные мероприятия, включая: купирование острого воспалительного процесса, на фоне приступа печеночной колики и профилактика его трансформации в наиболее тяжелые формы деструкций стенок ЖП; снижение выраженности перифокального

инфильтрата ГПДЗ, затрудняющего анатомическую визуализацию и мобилизацию структур печёчно-дуоденальной связки при ХЭ; минимизация риска ятрогенного повреждения элементов билиарного тракта во время ХЭ и профилактика системных осложнений со стороны жизненно важных органов, особенно у пациентов старших возрастных групп.

Данный протокол дооперационного ведения применялся у больных основной группы (n=42; 76,4%), позволив существенно уменьшить вероятность развития осложнений в ходе операции и создать наилучшие предпосылки для проведения лапароскопической холецистэктомии с максимальной безопасностью и результативностью.

Так как пациенты с ОКХ, осложненным НРГ и желтухой (основная группа), в частности были госпитализированы через 24 часа после приступа печеночной колики (n=51, 92,8%) с деструктивными ее формами (катаральная - n=5, 9,1%, флегмонозная - n=14, 25,4%, гангренозная - n=11, 20%, водянка ЖП - n=12, 21,8% и эмпиема ЖП - n=13, 23,6%), соответственно требовало адекватной оценки общего состояния.

Наряду с изложенным, при определении тактики хирургического вмешательства, также учитывались степень функциональных расстройств печени, функциональное состояние жизненно важных органов и систем, наличие сопутствующей соматической патологии, возраст пациента, а также выраженность синдрома эндогенной интоксикации.

Оценка общего соматического статуса осуществлялась с применением градации операционного риска по степени тяжести общего состояния пациента (P1–P4), что позволяло объективизировать степень операционного риска и определить объём необходимых мероприятий по предоперационной коррекции нарушений.

Согласно анализу, у 17 или 31,0% пациентов был установлен операционно-анестезиологический риск минимальной степени (P1), что соответствовало удовлетворительному общесоматическому состоянию и не требовало значительной предоперационной коррекции. В то же время у 38 или

69,0% больных диагностирован операционно-анестезиологический риск более высокой степени (P2 – у 22 или 40,0%, P3 – у 16 или 29,0%), что свидетельствовало о наличии сопутствующей патологии или функциональной недостаточности жизненно важных органов. Указанные обстоятельства предопределяли необходимость проведения патогенетически обоснованной предоперационной подготовки и комплексной консервативной терапии, направленной на стабилизацию состояния в послеоперационном периоде.

Проведение комплексной консервативной терапии у данной категории пациентов (P2–P3) способствовало снижению риска послеоперационных осложнений, обеспечивало стабилизацию гомеостаза и улучшение функционального состояния жизненно важных органов.

Таким образом, индивидуализированный подход к оценке степени операционного риска и объему предоперационной подготовки позволяет оптимизировать тактику ведения больных с ОКХ, осложненное НРГ и желтухой и повысить ее эффективность.

В соответствии с разработанными клиническими критериями и принципами индивидуализированного подхода, пациентам основной группы были выполнены различные модификации ЛХЭ. У всех больных с катаральной формой острого калькулёзного холецистита (n=5) проведена ЛХЭ от шейки.

При флегмонозных изменениях стенки желчного пузыря в 7 из 14 наблюдений (50,0%) удалось выполнить холецистэктомию от шейки. В 6 случаях (42,8%) из-за выраженных инфильтративно-воспалительных процессов в области шейки, препятствующих её верификации, произведена ЛХЭ от дна. В одном случае (7,2%) по клинико-интраоперационным показаниям выполнен лапароскопический вариант операции по Прибраму.

Среди пациентов с гангренозной формой холецистита (n = 11) лишь у 2 больных (10,5%) удалось выполнить ЛХЭ от шейки. У остальных пациентов применялись альтернативные методики: у 8 (42,1%) выполнена ЛХЭ от дна, у 4 (21,0%) — операция по Прибраму, и у 5 (26,3%) — субтотальная холецистэктомия.

При ВЖП, сопровождающейся выраженными перивезикальными воспалительными изменениями, наблюдаются технические сложности в идентификации анатомических ориентиров, что затрудняет выполнение стандартной ЛХЭ. В связи с этим, только у 3 пациентов из 12 (25,0%) была выполнена ЛХЭ от шейки. У остальных 9 пациентов (75,0%) выполнены альтернативные варианты вмешательства: ЛХЭ от дна — в 5 случаях (41,7%), по Прибраму — в 3 (25,0%), и субтотальная — в 1 случае (8,3%).

Особые трудности в выборе хирургической тактики возникали у пациентов с ЭЖП (n=13). Гнойно-воспалительные изменения в околопузырной клетчатке значительно ограничивали возможности выполнения стандартной ЛХЭ от шейки. У 4 больных (30,8%) произведена ЛХЭ от дна, у 2 (15,4%) — операция по Прибраму, и у 5 (38,5%) — субтотальная холецистэктомия. В двух наблюдениях (15,4%) в связи с выраженными техническими трудностями и высоким риском ятрогенного повреждения анатомических структур, было принято решение о переходе к лапароскопически-гибридному вмешательству с дополнительным минилапа-ротомным доступом в правом подреберье.

Полученные результаты показывают, что лапароскопическая холецистэктомия у больных с катаральными и флегмонозными воспалительными изменениями выполнялась без существенного увеличения операционного времени: длительность хирургического вмешательства в среднем не превышала  $37,1 \pm 2,9$  мин и  $39,3 \pm 1,6$  мин соответственно. У пациентов с гангренозными изменениями желчного пузыря и водянкой желчного пузыря технические особенности операции приводили к умеренному росту временных показателей — до  $42,4 \pm 1,5$  мин и  $41,3 \pm 2,2$  мин соответственно. Максимальные временные затраты отмечались при лечении больных с эмпиемой желчного пузыря, где средняя длительность операции достигала  $56,1 \pm 2,9$  мин.

В ходе лапароскопических вмешательств, в частности деструктивных форм ОКХ, на фоне НРГ и желтухи неясного генеза, отсутствует возможность проведения мануальной ревизии ГПДЗ, включая ГХ, что нередко обуславливает

необходимость выполнения интраоперационной холангиографии. В этой связи нами в клинике был разработан усовершенствованный способ интраоперационной лапароскопической холангиографии, выполняемое путем конюляции пузырного протока.

Сорок пациентов (42,1%) контрольной группы, включённой в ретроспективный анализ, проходили лечение с использованием стандартных диагностических и терапевтических подходов, предусматривающих выполнение открытых холецистэктомий (ОХЭ). Из них 25 (62,5%) составляли женщины и 15 (37,5%) — мужчины в возрасте от 20 до 58 лет.

Примечательно, что у 26 пациентов (65,0%) выявлены выраженные деструктивные изменения стенки ЖП. В частности, гангренозная форма ОКХ диагностирована в 17,5% случаев (n=7), водянка ЖП — в 22,5% (n=9), а эмпиема — в 25,0% (n=10). Эти патологические изменения сопровождались формированием перивезикальных инфильтратов и воспалительными процессами в области гепатодуоденальной связки, что обусловило значительные технические сложности при верификации шейного отдела ЖП, ГХ, а также при выполнении самого оперативного вмешательства.

ХЭ от шейки, была выполнена лишь в 7 случаях (17,5%), включая 3 пациента с катаральной формой, 2 — с флегмонозной, 1 — с гангренозной формой и 1 — при водянке ЖП. Операция, ХЭ от дна, проводилась у 6 больных (15,0%): по одному случаю при флегмонозной, гангренозной и эмпиеме ЖП, а также в трёх наблюдениях при водянке.

Методика по Прибраму была применена в 9 случаях (22,5%), из них 1 при флегмонозной форме, 3 — при гангренозной, 2 — при водянке и 3 — при эмпиеме ЖП. Субтотальная холецистэктомия выполнена в 10 наблюдениях (25,0%): 1 при гангренозной форме, 3 — при водянке и 6 — при эмпиеме ЖП.

Для определения эффективности оперативного вмешательства у больных ОКХ, осложненным НРГ и механической желтухой, проводилось изучение основных критериев успешности лечения. В качестве оцениваемых показателей выступали: сроки восстановления биохимических маркеров функции печени в

условиях гипертензии, встречаемость осложнений в послеоперационном периоде, а также уровень смертности пациентов.

В частности, сроки нормализации кишечной моторики (включая восстановление перистальтики, функционального состояния стенки желудка, отхождения газов и стула) в основной группе составили в среднем  $3,4 \pm 1,1$  суток, тогда как в группе сравнения —  $6,7 \pm 1,1$  суток.

Аналогичная динамика прослеживалась и в длительности послеоперационной медикаментозной терапии: в основной группе (после ЛХЭ) она составила в среднем  $3,7 \pm 1,2$  суток, тогда как в контрольной группе (при ОХЭ) —  $11,5 \pm 1,2$  суток.

В то же время сроки нормализации биохимических показателей печёночных проб после традиционной ОХЭ и ЛХЭ существенных различий не демонстрировали.

Среди 40 пациентов (42,1%), которым выполнялась ОХЭ, в раннем послеоперационном периоде осложнения были зарегистрированы в 9 случаях (22,5%), из которых 3 (7,5%) завершились летальным исходом. Следует отметить, что в 66,7% случаев осложнения носили характер тяжёлых гнойно-септических процессов, локализованных как в области БП, так и в зоне ПБС, и потребовали проведения повторных хирургических вмешательств.

В основной группе пациентов, перенёсших ЛХЭ, послеоперационные осложнения различного характера отмечались в 7 наблюдениях (12,7%), при этом зарегистрировано 2 летальных исхода (3,6%).

Полученные данные позволяют заключить, что обоснованное применение малоинвазивных методов в хирургическом лечении осложнённых форм ОКХ обеспечивает снижение частоты послеоперационных осложнений на 9,8% и летальности — на 3,9%, что подтверждает их целесообразность в качестве метода выбора.

## ВЫВОДЫ

1. За 15-летний период наблюдений в 3-х клинических базах установлено, что частота выявления неспецифического реактивного гепатита и желтухи на фоне острого калькулёзного холецистита составляет 1,2%. Формирование указанных осложнений обусловлено расстройствами микроциркуляции в желчепузырной стенке в сочетании с повышением внутрипросветного давления, что ведет к дисфункции билиарной системы и создает условия для микробной инвазии в полость желчного пузыря.
2. Комплексное применение современных методов лучевой диагностики, определение маркеров эндотоксемии, а также выявление морфологических изменений в печёночной паренхиме служат объективными показателями степени печёночной дисфункции и лежат в основе разработанных диагностических алгоритмов.
3. Выбор метода лапароскопической холецистэктомии при различных формах деструкции стенки желчного пузыря должен быть дифференцированным и определяться характером и степенью локальных воспалительно-деструктивных изменений, наличием местных и системных осложнений, а также тяжестью сопутствующей соматической патологии.
4. Проведённый сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения острого калькулёзного холецистита, осложнённого неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой, выявил преимущество лапароскопической холецистэктомии, позволившей снизить частоту послеоперационных осложнений с 9,8% до 3,9%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая важную роль транслокации бактерий в развитии острого калкулезного холецистита, осложненным неспецифическим реактивным гепатитом и желтухой, рекомендуется по показаниям применение пери- и послеоперационной антибиотикопрофилактики.

2. При ОКХ диагностика печеночной дисфункции требует применения широкого спектра исследований. Помимо стандартного биохимического исследования сыворотки крови, высокую диагностическую ценность демонстрируют визуализирующие технологии (ультрасонография, компьютерная и магнитно-резонансная томография),

3. При лечении пациентов с острым деструктивным холециститом, который сопровождается развитием НРГ и желтушным синдромом, выбор методики лапароскопической холецистэктомии должен осуществляться индивидуально. Такой подход требует тщательной оценки выраженности деструктивных изменений в стенке желчного пузыря и может включать применение нестандартных хирургических техник.

4. Для точного установления причин желтухи у пациентов с ОКХ, протекающим на фоне НРГ и желтушного синдрома, наиболее эффективным диагностическим подходом служит лапароскопическая визуальная оценка состояния гепатикохоледоха. Данная методика позволяет получить достоверную информацию о генезе желтушных проявлений.

### Список литературы

1. Абдулжалилов М.К. Субоперационные технические сложности при лапароскопической холецистэктомии у пациентов с острым калькулезным холециститом (анализ серии из 677 случаев) / М.К. Абдулжалилов, А.М.Абдулжалилов, М.Р. Иманалиев // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2018. – № 1(26). – С. 40-45.
2. Абдуллоев Дж.А. Тактика лечения больных острым обтурационным холециститом у больных пожилого и старческого возраста /Д.А. Абдуллоев, М.К. Билолов, Л.А. Гуломов// Здравоохранение Таджикистана. - 2015. - №3. – С.16-18.
3. Абдуллозода Дж.А. Особенности тактика лечения больных острым обтурационным холециститом «высокого риска»/ Д.А. Абдуллозода, Л.А. Гуломов, А.М. Сафарзода // Вестник Авиценны. – 2020. - №2., Т.22. - С.269-274.
4. Абдурахманов М.М. Хирургическое лечение синдрома механической желтухи / М.М. Абдурахманов, У.У. Обидов, У.У. Рузиев, Т.Р. Мурадов // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. - №1. - С. 59-62.
5. Айдемиров А.Н. Оптимизация лечения больных механической желтухой различного генеза / А.Н. Айдемиров, А.З. Шахназарян, А.О. Вафин, А.М. Шахназарян [и др.] // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2016. - Т. 11. - № 2. – С. 159-162.
6. Аксенов И.В. Лапароскопическая холецистэктомия после резекции печени /И.В. Аксенов// Эндоскопическая хирургия. – 2014. -№2. – С.56-57.
7. Аксенов И.В. Лапароскопическая холецистэктомия после резекции печени /И.В. Аксенов// Эндоскопическая хирургия. – 2014. -№2. – С.56-57.
8. Аксенов И.В. Профилактика повреждения добавочных желчных ходов при эндоскопической холецистэктомии /И.В. Аксенов, А.В. Оноприев// Эндоскопическая хирургия. – 2014. - №1. – С.9-10.
9. Аксенов И.В. Эктопия ткани печени в стенку желчного пузыря /И.В. Аксенов// Эндоскопическая хирургия. – 2014. -№2. – С.26-27.

10. Аксенов И.В. Эктопия ткани печени в стенку желчного пузыря /И.В. Аксенов// Эндоскопическая хирургия. – 2014. -№2. – С.26-27.

11. Аксенов И.В. Эндоскопическая холецистэктомия при остром холецистите у больных пожилого и старческого возраста / И.В. Аксенов, А.В. Оноприев, Н.С. Шейранов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. - №3(138). – С.24-25.

12. Аксенов И.В. Профилактика повреждения добавочных желчных ходов при эндоскопической холецистэктомии /И.В. Аксенов, А.В. Оноприев// Эндоскопическая хирургия. – 2014. - №1. – С.9-10.

13. Алвендова Л.Р. Лапароскопическая холецистэктомия в условиях стационара краткосрочного пребывания: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Алвендова Лейла Ровшан кызы. –М., 2016. – 103 с.

14. Алгоритм диагностики и лечения больных пожилого и старческого возраста с острым холециститом, холедохолитиазом и механической желтухой / М.Д. Дибиров [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2017; 6(2): 145–148. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-2-145-148.

15. Алиев Ю.Г. Хирургическое лечение больных с заболеваниями желчевыводящих путей. автореф. дисс. док. мед. наук. - 2014: М. - 31 стр.

16. Амирханов А.А. Клинико-лабораторные параллели при деструктивном холецистите у больных пожилого и старческого возраста /А.А. Амирханов, О.Э. Луцевич, А.С. Урбанович// Эндоскопическая хирургия. – 2014. - №1. – С.42-43.

17. Амонов Ш.Ш. FAST TRACK хирургия – мультимодальная стратегия при калькулёзном холецистите у больных с клапанными и коронарными пороками / Ш.Ш. Амонов, М. Олими, Ф.Б. Бокиев // Здравоохранение Таджикистана. - 2020. - №2. - С.10-15.

18. Амонов Ш.Ш. Минимально инвазивные методы хирургического лечения желчнокаменной болезни у кардиохирургических больных / Ш.Ш.

Амонов, М. Олими, З.Ш. Файзиев // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - 2021. - №2. - С.5-11.

19. Анализ причин кровотечения при лапароскопической холецистэктомии /Э.Х. Байчоров [и др.]// Эндоскопическая хирургия. – 2014. - №1. – С.43-44.

20. Ахметзянов Ф.Ш. Тактика и выбор метода разрешения механической желтухи чрескожным чреспеченочным доступом / Ф.Ш. Ахметзянов, И.Н. Ахметов, Ф.Ш. Ахметзянов, А.В. Пушков/ В сборнике: Здоровье человека в XXI веке. IX-я Российская науч-практич. конф. Сборник научных статей. - 2017. - С. 397-399.

21. Багненко С.Ф. Гибридные операции при осложненном течении желчнокаменной болезни: холангит, билиарный сепсис, острый билиарный панкреатит / С.Ф. Багненко, А.Ю. Корольков, Д.Н. Попов // Мат-лы Пленума Правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, Махачкала. – 2024. – С. 20-21.

22. Балаян Г.З. Эффективность лапароскопической холецистэктомии у пациентов с острым холециститом в зависимости от группы операционно-анестезиологического риска. // Успехи современной науки. – 2016. – №2, Том 3. – С. 95-100.

23. Бейшенбаев Р.К. Приоритетные направления в диагностике больных с механической желтухой различного генеза / Р.К. Бейшенбаев, С.Ш. Сапаров// Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2017. - № 2. - С. 94-96.

24. Беляев А.Н. Метаболическая коррекция церебральных нарушений при обтурационном холестазае (Экспериментальное исследование) /А.Н. Беляев, С.И. Хвостунов, С.А. Беляев, С.В. Костин //Анналы хирургической гепатологии. – 2016. - № 2. – С. 86-92.

25. Быстров С.А. Состояние системы гемостаза при различных видах холецистэктомии по поводу хронического калькулезного холецистита / С.А. Быстров, Б.Н. Жуков, В.О. Бизярин // Эндоскопическая хирургия. – 2014. - №1. – С.90-91.

26. Бычков С.А. Реактивный неспецифический гепатит у больных желчнокаменной болезнью / С.А. Бычков // Вестник Харьковского медицинского университета. – 2007. - №774. – С.80-84.

27. Василенко О.Ю. Современные методы диагностики и лечения синдрома механической желтухи / О.Ю. Василенко, В.П. Башилов, Е.А. Решетников, Н.В. Фомичева // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2015. - №3. - С. 34-39.

28. Васин А.Б. Возможности прогнозирования осложнений при малоинвазивной декомпрессии желчных путей / А.Б. Васин, В.Н. Малашенко А.В. Сгонник // Креативная хирургия и онкология. – 2020. - т.10. - №1. – С. 28-32.

29. Величко Е.А. Качество жизни пациентов с повышенным анестезиолого-операционным риском после холецистэктомии по поводу острого деструктивного холецистита /Е.А. Величенко, А.Ю. Некрасов, А.В. Сергеев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. - №5. – С.33-37. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2015-5-33-37>.

30. Винокур М.М. Лапароскопическая холецистэктомия при остром холецистите /М.М. Винокур, А.Е. Васильев, Е.С. Гилев// Эндоскопическая хирургия. – 2014. - №1. – С.96-97.

31. Гулов М.К. Когнитивные дисфункции в отдаленном периоде у пациентов среднего, пожилого и старческого возрастов после холецистэктомии / М.К. Гулов, А.М. Сафарзода // Вестник Авиценны. - 2019. - Т.21. - №1. - С.60-65.

32. Диагностика и хирургическое лечение острого деструктивного холецистита у больных с суб- и декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией / Л.З. Гурцкая [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 67-72.

33. Дифференцированный подход к выбору варианта малоинвазивного хирургического лечения пациентов, страдающих разными формами

калькулезного холецистита / И.В. Михин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2014. - №1. – С.3-8.

34. Дябкин Е.В. Определение степени тяжести печеночной недостаточности при механической желтухе доброкачественного генеза с помощью комплексной интегрально-ферментативной диагностики / Е.В. Дябкин // Наука и образование: новое время. – 2016. - №17. – С. 31-35.

35. Заривчацкий М.Ф. Метаболические нарушения у больных острым холецистопанкреатитом / М.Ф. Заривчацкий, А.П. Власов, Р.М. Куданкин и др. // Пермский медицинский журнал. - 2014. - №2. - Т. XXXI. - С. 59-67.

36. Ивашкин В.Т. Желчнокаменная болезнь / В.Т. Ивашкин, Е.К. Бронская, Ю.О. Шульгина. - Москва, 2015. - 34 с.

37. Ившин В.Г. Чрескожные желчеотводящие вмешательства у больных с механической желтухой в условиях дневного стационара / В.Г. Ившин, И.В. Малафеев, А.Ю. Якунин, М.А. Дьяков, С.М. Абдуллоев // Вестник новых медицинских технологий. - 2018. – Т.25. - №1. – С. 5-13.

38. Кадыров Д.М. Влияние темпа декомпрессии желчных протоков на результаты традиционного хирургического лечения механической желтухи / Д.М. Кадыров, А.С. Восиев // Известия Академии наук Республики Таджикистан. – 2018. – №2(26). – С. 180-189.

39. Кадыров Д.М. Значение предварительной чрескожно-чреспеченочной декомпрессии желчных протоков при механической желтухе / Д.М. Кадыров, А.С. Восиев // Известия Академии наук Республики Таджикистан. – 2017. – №1(21). – С. 36-42.

40. Кадыров Д.М. Функциональные и морфологические нарушения печени при обтурационном холестазе и их связь с развитием послеоперационной печеночной недостаточности / Д.М. Кадыров, А.С. Восиев, Ф.Д. Кодиров // Проблемы гастроэнтерологии. – 2018. – №3(68). – С. 46-53.

41. Кадыров Д.М. Чрескожное чреспеченочное билиарное дренирование в лечении больных механической желтухой / Д.М. Кадыров,

А.С. Восиев // Известия Академии наук Республики Таджикистан. – 2014. – №2(186). – С. 63-70.

42. Кашаева М.Д. Морфофункциональные изменения печени и почек при холестазах / М.Д. Кашаева, А.В. Прошин, Д.А. Швецов Д.А. // Вестник Новгородского Государственного университета. - 2019. – Т. 113. - №1. – С. 34-38.

43. Клинические рекомендации. Journal of Hepatology. - 2016 (65). - С. 146-181.

44. Коробка В.Л. Билиарная декомпрессия у больных механической желтухой /В.Л. Коробка, С.В. Толстопятов, Р.О. Даблиз, А.М. Шаповалов // Инновационная медицина Кубани. - 2019. – Т. 16. - №4. - С. 24-31.

45. Кукош М.В. Этапное лечение механической желтухи, вызванной желчнокаменной болезнью / М.В. Кукош, В.И. Демченко, Д.Л. Колесников, Д.Е. Ветюгов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. - №2. - С. 26-31.

46. Кулиш В.А. Применение миниинвазивных технологий в лечении больных с осложненным острым холециститом / В.А. Кулиш, А.Я. Коровин, Е.Н. Балаклеец // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - Воронеж, 2012. – Т. 5, № 2. - С. 277-281.

47. Курбанов Дж.М. Частота развития осложнения лапароскопической холецистэктомия / Д.М. Курбанов, А.С. Ашуров // Вестник педагогического университета. – 2015. - №2 (63-1). – С. 146-147.

48. Курбонов К.М. Диагностика и тактика лечения перипузырного инфильтрата при остром калькулезном холецистите / Курбонов К.М., Назирбоев К.Р., Муродов У.К., Саидов Р.Х. // Журнал Здравоохранение Таджикистана. – 2017 - №2 – С. 22-27.

49. Курбонов К.М. Особенности лечения острого калькулезного холецистита осложненным перипузырным инфильтратом / Курбонов К.М., Назирбоев К.Р., Муродов У.К. // Материалы XXIV Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреато-билиарных хирургов стран СНГ «Актуальные

проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» Алма-Ата, - 2018. - С. 112-113.

50. Курбонов К.М. Пункционно-дренирующие вмешательства под УЗ-контролем в лечении перивезикальных инфильтратов / Курбонов К.М., Муродов У.К., Назирбоев К.Р., Саидов Р.Х. // Национальный хирургический конгресс совместно с XX юбилейным Съездом Российского Общества Тезисы докладов XVII съезда Российского Общества Эндоскопических Хирургов. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского, Москва. – 2017. - №1. - С. 322.

51. Курбонов К.М. Различные способы холецистэктомии в лечении острого деструктивного холецистита / Курбонов К.М., Назирбоев К.Р., Саидов Р.Х. // Тезисы Общероссийского хирургического форума с международным участием. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского, Москва. – 2018. - №1. - С. 336-337.

52. Курбонов К.М. Результаты различных способов холецистэктомии при лечении острого деструктивного холецистита / Курбонов К.М., Назирбоев К.Р., Саидов Р.Х., Муродов У.К. // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения. – 2017. - №2. - С. 43-48.

53. Курбонов К.М. Хирургическое лечение калькулезного холецистита у больных с диффузными заболеваниями печени / К.М. Курбонов, К.Р. Назирбоев // Вестник Авиценны. – 2013. - №1. – С. 23-27.

54. Курбонов К.М. Эндотоксикоз и показатели уровня цитокинов у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза / К.М. Курбонов, К.Р. Назирбоев // Новости хирургии. - 2017. – Т. 25. - №4. – С. 359-364.

55. Курманбаев А.Г. Применение миниинвазивных методов лечения механической желтухи калькулезной этиологии /А.Г. Курманбаев // Вестник новых медицинских технологий. - 2015. - Т. 22. - №3. - С. 127-133.

56. Лапароскопическая холецистэктомия при остром холецистите / Ф.С. Курбанов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – №2. – С. 16-18.

57. Лапароскопическая холецистэктомия у пациентов с избыточной массы тела / И.В. Михин [и др.] // Хирургия. – 2017. - №9. – С.38-42.

58. Лапо Е.И. Печеночная энцефалопатия при механической желтухе, особенности патогенеза, клиники и диагностики и лечения / Е.И. Лапо, Н.В. Исаева, Р.А. Пахомова, Л.В. Кочетков // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - №5. – С. 154.

59. Лечебная тактика при «трудной» лапароскопической холецистэктомии / П.М. Ромащенко [и др.] // Мат-лы Пленума Правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, Махачкала. – 2024. – С. 59-60.

60. Лупальцов В.И. Современные аспекты хирургической тактики в лечении больных желчнокаменной болезнью, осложненной механической желтухой / В.И. Лупальцов, М.С. Котовщиков, И.А. Дехтярук, А.В. Трофимова // Оренбургский медицинский вестник. - 2016. - Т. IV. - №3-1 (15). - С. 51-53.

61. Луцевич О.Э. Острый деструктивный холецистит у больных старческого возраста / О.Э. Луцевич, Э.В. Луцевич, А.С. Урбанович // Хирург. – 2013. – №5. – С. 19-26.

62. Луцевич О.Э. Спаечная болезнь брюшины: современный взгляд на патогенез и лечение / О.Э. Луцевич, В.П. Акимов, В.Г. Ширинский // Хирургия. 2017. - №10. – С.100-108.

63. Луцевич О.Э. Холецистостома или лапароскопическая холецистэктомия? / О.Э. Луцевич // Московский хирургический журнал. – 2018. – №3(61) – С. 236–237.

64. Магомедов М.М. Особенности системы гемостаза и маркеры системной воспалительной реакции у пациентов при механической желтухе, осложненной печеночной недостаточностью / М.М. Магомедов, М.Р. Иманалиев, Х.М. Магомедов // The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”. - 2018. - V.20. - №6. – С. 59-63.

65. Малков И.С. Факторы, влияющие на результаты лечения больных с механической желтухой / И.С. Малков, Р.Ш. Шаймарданов, В.Н. Коробков, В.А. Филиппов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. - № 10. - С. 48-51.

66. Малоинвазивные декомпрессионные эхоконтролируемые вмешательства при осложненном холецистите / Н.А. Расулов [и др.] // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - 2017. - №4. - С.88-92.

67. Махмадов Ф.И. К вопросу о холецистэктомии при остром калькулёзном холецистите у больных с высоким операционно-анестезиологическим риском / Махмадов Ф.И., Каримов П.Ш., Мирбегиёв Дж. // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана, 2019. - №1(29) Том VIII. – С. 40-46.

68. Махмадов Ф.И. Мини-инвазивная коррекция ранних послеоперационных осложнений лапароскопической холецистэктомии / Махмадов Ф.И., Мирбегиёв Дж., Каримов П.Ш. // Московский хирургический журнал. - 2018. - №3(61). – С. 12-13.

69. Махмадов Ф.И. Оптимизация тактики лапароскопической холецистэктомии у больных со спаечным процессом в брюшной полости / Махмадов Ф.И., Каримов П.Ш., Мирбегиёв Дж. // Проблемы гастроэнтерологии, 2019. - №1 (70) – С. 30-34.

70. Махмадов Ф.И. Результаты неотложной лапароскопической холецистэктомии у больных с высоким операционным риском / Махмадов Ф.И., Мирбегиёв Д., Каримов П.Ш. // Вестник Авиценны, 2019. - №1 – С. 121-128.

71. Махмадов Ф.И. Сочетанные миниинвазивные вмешательства при остром калькулёзном холецистите у больных старших возрастных групп / Ф.И. Махмадов, К.М. Курбонов, Ф.Х. Кузратов // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2015. - №2, Т.9. – С. 88-91.

72. Мелконян Г.Г. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни и его осложнений: автореф: дисс. докт. мед. наук / Г.Г. Мелконян; Москва. - 2015. – 42 с.

73. Минимально инвазивные технологии в хирургическом лечении больных с острым холециститом: учебное пособие / Ю.В. Баринов, Р.Б. Мумладзе, Г.М. Чеченин, С.С. Лебедев, Г.Г. Мелконян; ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. – 92 с.

74. Мишалов В.Г. Результаты лечения, осложненного острого холецистита у лиц пожилого и старческого возраста / В. Г. Мишалов // Хірургія України. – 2015. – № 4. – С. 49-53.

75. Натрошвили И.Г. Гетерогенность больных острым холециститом. / И.Г. Натрошвили, М.И. Прудков, А.В. Савицкая // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – №3 (63). – С. 125-129.

76. О целесообразности уменьшения доступа при операциях по поводу желчнокаменной болезни. / И.В. Михин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – Том 22, №5. – С. 11-16.

77. Операционные риски и их профилактика при лапароскопической холецистэктомии. / В.П. Сажин [и др.]// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 6. – С. 17-20.

78. Оптимизация лечения больных острым холециститом с повышенным операционным риском / А.А. Гудилин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2014. - №1. – С.116-117.

79. Осложнения при лапароскопической холецистэктомии. / Д.М. Красильников [и др.] // Практическая медицина. – 2016. - №4-1 (96). – С. 110-113.

80. Особенности диагностики и лечения острого деструктивного калькулезного холецистита у больных с избыточной массой тела и с

ожирением / Мейрбек Ж. Аймагамбетов [и др.] // Science & Healthcare. – 2019. - Vol. 3(21). – P. 54-67.

81. Петров А.П. Выбор тактики хирургического лечения больных с острым холециститом, осложненным холедохолитиазом и механической желтухой: дисс. канд. мед. наук: 14.01.17 – хирургия. – 2013, Якутск. – 164 с.

82. Повреждение внепеченочных желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии. / О.Х. Халидов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Том 22. № 4. – С. 46-52.

83. Применение высокоэнергетического лазерного излучения на этапах малоинвазивной холецистэктомии. / Н.Т. Гульмурадова [и др.]// Лазерная медицина. – 2015. – Т.19. №1. – С. 22-25.

84. Сидорук А.А. Новые малоинвазивные методы лечения острого холецистита (клинико-экспериментальное исследование) / А.А. Сидорук Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2014. - 23 с.

85. Совцов С.А. Возможности улучшения результатов лечения острого холецистита / С.А. Совцов, Е.В. Прилепина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2015. - №2. - С.50-55.

86. Ташкинов Н.В. Субтотальная лапароскопическая холецистэктомия при остром холецистите /Н.В. Ташкинов// Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. - №1. – С. 120-126.

87. Тимербулатов М.В. Хирургическое лечение больных с острым холециститом / М.В. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов, А.М. Саргсян // Анналы хирургии. – 2017. – Том 22, №1. – С. 16-20.

88. Тимербулатов Ш.В. Качество жизни больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии / Ш.В. Тимербулатов, Р.А. Низамов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Том 12, № 5(71). – С. 112-115.

89. Тип кровотока в сосудах желчного пузыря как критерий дифференциальной диагностики обтурационной формы острого холецистита /И.В. Верзакова [и др.]// Эндоскопическая хирургия. – 2014. - №1. – С.93-94.

90. Хаджибаев Ф.А. Лечение осложнений чрескожных чреспеченочных вмешательств в условиях экстренного стационара / Ф.А. Хаджибаев, С.О. Тилемисов, Х.Э. Анваров, Р.О. Тилемисов // Скорая медицинская помощь. - 2019. - №2. - С. 51-55.

91. Характер осложнений лапароскопической холецистэктомии и возможность их коррекции с позиции классификации Clavien-Dindo / А.Г. Бондаренко [и др.] // Мат-лы XV Съезда хирургов России и IX Конгресса Московских Хирургов, Москва. – 2023. – С. 642-643.

92. Хилько С.С. Оптимизация хирургического лечения больных с механической желтухой и печеночной недостаточностью/ С.С. Хилько, А.К. Влахов, А.Г. Бутырский, О.В. Бобков // Таврический медико-биологический вестник. - 2017. - Т. 20. - №1. - С. 73-79.

93. Чрезкожные вмешательства в абдоминальной хирургии / Ю.В. Кулезнева [и др.] М.: Гэотар-Медиа. – 2016. - 66-77с., ил.

94. Шербек У.А. Тактика ведения больных желчекаменной болезнью с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. / У.А. Шербек, С.К. Алиева, Ж.Ж. Вохидов // Academy. – 2018. – Т. 2, №6 (33). – С. 85-89.

95. Шумкина Л.В. Хирургия единого лапароскопического доступа: современные тенденции в лечении холецистита / Л.В. Шумкина, Ю.Г. Старков // Эндоскопическая хирургия. – 2014. - №1. – С.58-61.

96. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis / L. Ansaloni [et all.] // World J Emerg Surg. – 2016. – Vol. 11. – P. 25. doi: 10.1186/s13017-016-0082-5.

97. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis / M. Pisano [et all.] // World Journal of Emergency Surgery. – 2020. – P.15-61.

98. A case of acute cholecystitis with abnormally high CA19-9 / S. Oinuma [et all.] // Fron Endocrinol. – 2023. – Vol. 9(1). – P. 69.

99. A novel machine learning model and a public online prediction platform for prediction of post-ERCP-cholecystitis (PEC) / X. Zhang [et all.] // *Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 48. – P. 101431. DOI:10.1016/j.eclinm. 2022.101431.

100. A review on endoscopic management of acute cholecystitis: endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage and endoscopic transpapillary gallbladder drainage / AP. Manudhane [et all.] // *Medicina*. – 2024. – Vol. 60(2). – P. 212. DOI:10.3390/medicina60020212.

101. A Significant Increase in the Serum Carbohydrate Antigen 19-9 Level Accompanied by Acute Cholecystitis and Choledocholithiasis: A Case Report and Review of the Literature / T. Kawaguchi [et all.] // *Intern Med*. – 2024. – Vol. 63(12). – P.1713-1718.

102. Acalculous cholecystitis is a common extrahepatic manifestation of hepatitis E and suggests a more serious condition / X. Cao [et all.] // *Virol J*. – 2023. – Vol. 20(1). – P. 77. DOI:10.1186/s12985-023-02045-8.

103. Accuracy of ultrasound and computed tomography in diagnosing acute cholecystitis patients in a tertiary care center in Saudi Arabia / MA. Khafaji [et all.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15(9). – P. e44934. DOI:10.7759/cureus.44934.

104. Acute acalculous cholecystitis and cardiovascular disease, which came first? After two hundred years still the classic chicken and eggs debate: A review of literature / M. Saragò [et all.] // *Ann Med Surg (Lond)*. – 2022. – Vol. 78. – P. 103668.

105. Acute acalculous cholecystitis in critically ill patients: Risk factors, diagnosis and treatment strategies / SA. Júnior [et all.] // *J Pancreas*. – 2016. – Vol. 17. – P. 580-586.

106. Acute acalculous cholecystitis in the critically ill: risk factors and surgical strategies / C. Treinen [et all.] // *Langenbecks Arch. Surg*. – 2015. – Vol. 400(4). – P. 421-427.

107. Acute cholecystitis in old adults: the impact of advanced age on the clinical characteristics of the disease and on the surgical outcomes of laparoscopic

cholecystectomy / CE. Lee [et all.] // BMC Gastroenterol. – 2023. – Vol. 23(1). – P. 328.

108. Acute cholecystitis: do sonographic findings and WBC count predict gangrenous changes? / S.A. Teefey [et all.] // AJR Am J Roentgenol. – 2013. - Vol.200. – P. 363-369.

109. Addissouky T. Detecting liver fibrosis by recent reliable biomarkers in viral hepatitis patients / T. Addissouky // Am J Clin Pathol. – 2019. – Vol. 152. – P. 85. DOI:10.1093/ajcp/aqz117.000.

110. Addissouky TA. Assessing the efficacy of a modified triple drug regimen supplemented with mastic gum in the eradication of helicobacter pylori infection / TA. Addissouky, AA. Khalil, MG. EA. Agroudy // Am J Clin Pathol. – 2023. – Vol. 160. – S. 19. DOI:10. 1093/ajcp/aqad150.041.

111. Addissouky TA. Assessment of potential biomarkers for early detection and management of Glomerulonephritis patients with diabetic diseases / TA. Addissouky, EI. Agroudy, AA. Khalil // Am J Clin Pathol. – 2023. – Vol. 160(1). – P. 18-19.

112. Addissouky TA. Emerging advanced approaches for diagnosis and inhibition of liver fibrogenesis / TA. Addissouky, MM. Ali, IE. Sayed, Y. Wang // Egypt J Intern Med. – 2024. – Vol. 36(1). – P. 19. DOI:10.1186/s43162-024-00283-y.

113. Addissouky TA. Polyploidy-mediated resilience in hepaticaging: Molecular mechanisms and functional implication / TA. Addissouky // Egypt Liver J. – 2024. – Vol. 14(1). – P. 1-14.

114. Advances in the study of acute acalculous cholecystitis: A comprehensive review / Y. Fu [et all.] // J. Dig Dis. – 2022. – Vol. 40(4). – P. 468-478.

115. Age, predisposing diseases, and ultrasonographic findings in determining clinical outcome of acute acalculous inflammatory gallbladder diseases in children / D.Y. Yi [et all.] // J. Korean Med. Sci. – 2016. – Vol. 31(10). – P. 1617-1623.

116. Ahmed M. Acute cholangitis - an update / M. Ahmed // World J Gastrointest Pathophysiol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1-7.

117. Ahmed M. Clinical approach to patients with thick wall gallbladder / M. Ahmed, HH. Nag, P. Meena // Egypt J Radiol Nuclear Med. – 2023. – Vol. 54(1). – P. 184. DOI:10.1186/s43055-023-01137-3.

118. Ahn KS. Use of Liver Function Tests as First-line Diagnostic Tools for Predicting Common Bile Duct Stones in Acute Cholecystitis Patients / KS. Ahn, YS. Yoon, HS. Han // World J Surg. – 2016. - Vol. 40(8). – P. 1925-1931.

119. Albert AR. Acute hepatitis B with pancreatitis and cholecystitis leading to acute liver failure and death / AR. Albert, R. Valencia, JA. Smereck // Clin Pract Cases Emerg Med. – 2018. – №2. – P. 304-308.

120. Antibiotic selection based on microbiology and resistance profiles of bile from gallbladder of patients with acute cholecystitis / SW. Suh [et all.] // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11(1). – P. 2969. DOI:10.1038/s41598-021-82603-8.

121. Antonio-Pérez A. Biosynthesis of copper nanoparticles with medicinal plants extracts: From extraction methods to applications / A. Antonio-Pérez, LF. Durán-Armenta, MG. Pérez-Loredo // Micromachines. – 2023. – Vol. 14(10). – P. 1882. DOI:10.3390/mi14101882.

122. Application of transparent cap-assisted choledochoscopy in endoscopic gallbladder-preserving surgery / W. Jian [et all.] // Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech. – 2020. – Vol. 30(4). – P. 317-321.

123. Assessment of gallbladder drainage methods in the treatment of acute cholecystitis: A literature review / D. Bozic [et all.] // Medicina. – 2023. – Vol. 60(1). – P. 5. DOI:10.3390/medicina60010005.

124. Association between metabolically healthy overweight/obesity and gallstones in Chinese adults / J. Zhang [et all.] // Nutr Metab. – 2023. – Vol. 20(1). – P. 20.

125. Batra P. Synergy of gut microbiome and bile acids in inducing cholelithiasis / P. Barta // J Adv Sci Res. – 2024. – Vol. 15(8). – P. 1-9.

126. Big data in gastroenterology research / M. Alizadeh [et all.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24(3). – P. 2458. DOI:10.3390/ijms24032458.

127. Bile liquid biopsy in biliary tract cancer / F. Liu [et all.] // *Clinica Chimica Acta.* – 2023. – Vol. 551. – P. 117593. DOI:10.1016/j.cca.2023.117593.

128. Bonflio Neltio Ariobimo Acute Acalculous Cholecystitis Associated with Hepatitis A Viral Infection / B.N. Ariobimo, N. Nujum, D.P. Harto Saputro // *Biomol Health Sci J.* – 2023. – Vol.6. – P.74-7.

129. Bugajska J. Biliary aminoacids and telocytes in gallstone disease / J. Bugajska, J. Berska, A. Pasternak // *Metabolites.* – 2023. – Vol. 13(6). – P. 753. DOI:10.3390/metabo13060753.

130. Causal as sociations between human gut microbiota and cholelithiasis: A mendelian randomization study / W. Li [et all.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1169119. DOI:10.3389/fmicb.2023.1169119.

131. Causal association between serum total bilirubin and cholelithiasis: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study / Y. Sun [et all.] // *Fron Endocrinol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1178486. DOI:10.3389/fendo.2023.1178486.

132. Chang C.H. Hepatitis A virus-associated acute acalculous cholecystitis in an adult-onset Still's disease patient: a case report and review of the literature / C.H. Chang, Y.Y. Wang, Y. Jiao // *World J. Clin.* – 2023. – Vol. 11(6). – P. 1410-1418.

133. Characteristics and outcome of elderly patients admitted for acute Cholecystitis to medical or surgical wards / I. Feldman [et all.] // *Isr. J. Health Policy Res.* – 2020. – Vol. 9(1). – P. 23. doi: 10.1186/s13584-020-00383-4.

134. Chen E.Z. Clinical features and outcomes of patients with severe acute pancreatitis complicated with gangrenous cholecystitis / E.Z. Chen, J. Huang, Z.W. Xu // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2013. - Vol.12. – P. 317-323.

135. Cholecystectomy increases the risk of metabolic syndrome in the Korean population: A longitudinal cohort study / JH. Huh [et all.] // *Hepatobiliary Surg Nutr.* – 2023. – Vol. 12(4). – P. 523.

136. Cholecystokinin receptor antagonist induces pancreatic stellate cell plasticity rendering the tumor microenvironment less oncogenic / G. Jolly [et all.] // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15(10). – P. 2811. DOI:10.3390/cancers15102811.

137. Choledocholithiasis in acute calculous cholecystitis: guidelines and beyond / S. Reddy [et all.] // *Ann. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 34(2). – P. 247-252.

138. Cianci P. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches / P. Cianci, E. Restini // *World J Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 27(28). – P. 4536-4554.

139. Circulating vitamin levels mediate the causal relationship between gut microbiota and cholecystitis: A two-step bidirectional Mendelian randomization study / C. Miao [et all.] // *Front Nutr.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1228893. DOI:10.3389/fnut.2023.1268893.

140. Clinical characteristics of acute cholecystitis with elevated liver enzymes not associated with choledocholithiasis / SH. Song [et all.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – Vol. 26. – P. 452-457.

141. Clinical efficacy of laparoscopic cholecystectomy plus cholangioscopy for the treatment of cholecystolithiasis combined with choledocholithiasis / CH. Liu [et all.] // *World J Gastrointest Surg.* – 2024. – Vol. 16(7). – P. 2080-2087.

142. Comparative efficacy of laparoscopic choledocholithotomy with T-tube insertion vs. primary suture in the management of cholecystolithiasis complicated by choledocholithiasis / H. Sheng [et all.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2024. – Vol. 16(7). – P. 3139-3147.

143. Comparing Stone Recurrence Following Surgical Common Bile Duct Exploration or Endoscopic Stone Extraction for Patients with Common Bile Duct Stones / HM. De Silva [et all.] // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech A.* – 2023. – Vol. 33(4). – P. 389-396.

144. Comparison of laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography combined with laparoscopic cholecystectomy for patients with gallbladder and common bile duct stones a meta-

analysis of randomized controlled trials / WF. Lan [et all.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2023. – Vol. 27(10). – P. 4656-4669.

145. Comparison of laparoscopic common bile duct exploration plus cholecystectomy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography followed by laparoscopic cholecystectomy for elderly patients with common bile duct stones and gallbladder stones / PH. Wu [et all.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2024. – Vol. 28(5). – P. 719-724.

146. Comparison of three surgical patterns for cholecysto-choledocholithiasis / JW. Du [et all.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2017. – Vol. 97(4). – P. 276-279.

147. Complicated acute cholecystitis: The role of C-reactive protein and neutrophil-lymphocyte ratio as predictive markers of severity / F. Mahmood [et all.] // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13(2). – P. e13592. DOI:10.7759/cureus.13592.

148. Costanzo ML. Acute cholecystitis from biliary lithiasis: Diagnosis, management and treatment / ML. Costanzo, V. D'Andrea, A. Lauro, MI. Bellini // *Antibiotics.* – 2023. – Vol. 12(3). – P. 482.

149. C-reactive protein in gallbladder diseases: diagnostic and therapeutic insights / IM. Rajab [et all.] // *Biophys Rep.* – 2020. – Vol. 6. – P. 49-67.

150. Cultivation and genomic characterization of the bile bacterial species from cholecystitis patients / Q. Yan [et all.] // *Front Microbiol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 739621. DOI:10.3389/fmicb.2021.739621.

151. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association / B.W. McCrindle [et all.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135. – P. e927-e999.

152. Efficacy and safety of laparoscopic common bile duct exploration with primary closure and intraoperative endoscopic nasobiliary drainage for choledocholithiasis combined with cholecystolithiasis / Z. Zhang [et all.] // *Surg Endosc.* – 2023. – Vol. 37(3). – P. 1700-1709.

153. Efficacy of biomarkers in detecting fibrosis levels of liver diseases / TA. Addissouky [et all.] // *World J Med Sci.* – 2019. – Vol. 16(1). – P. 11-18.

154. Efficiency of alternative markers to assess liver fibrosis levels in viral hepatitis B patients / TA. Addissouky [et al.] // *Biomed Res.* – 2019. – Vol. 30(2). – P. 1-6.

155. Efficiency of mixture of olive oil and figs as an antiviral agent: A review and perspective / TA. Addissouky [et al.] // *Int J Med Sci Health Res.* – 2020. – Vol. 4(4). – P. 107-111.

156. El Agroudy AE. Biochemical study of some noninvasive markers in liver fibrosis patients / AE. El Agroudy, MS. Elghareb, TA. Addissouky // *J Biosci Appl Res.* – 2016. – Vol. 2(5). – P. 319-325.

157. Endoscopic minimally invasive cholecystolithotomy in a patient with duplicate gallbladder: A case report / Z. Jia [et al.] // *J Int Med Res.* – 2020. – Vol. 48(4). – P. 300060519886973. DOI:10.1177/0300060519886973.

158. Enhancing patient outcomes through nursing care in laparoscopic common bile duct exploration; a randomized control trial / L. He [et al.] // *J. BMC Surg.* – 2024. – Vol. 24(1). – P. 360.

159. Er S. Can we predict severity of acute cholecystitis at admission? / S. Er, S. Ozden, C. Celik, BC. Yuksel // *Pak J Med Sci.* – 2018. – Vol. 34. – P. 1293-1296.

160. European Consensus-Based Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Kawasaki Disease - The SHARE Initiative / N. de Graeff [et al.] // *Rheumatology.* – 2019. – Vol. 58. – P. 672-682.

161. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021 / N. Fujita [et al.] // *J Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 58(9). – P. 801-33.

162. Fikry AA. Elevated liver enzymes in patients with cholecystitis / AA. Fikry, AA. Kassem, D. Shahin, H. Shabana // *J Surg.* – 2014. – Vol. 2. – P. 38-41.

163. Gallstone-Associated Histopathological Changes in Liver: A Prospective Observational Study / R. Kumari [et al.] // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16(3). – P. e55417. doi: 10.7759/cureus.55417.

164. Gastrointestinal microbiome and cholelithiasis: Current status and perspectives / WY. Dan [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 29(10). – P. 1589-601.

165. Genotype 1 hepatitis E virus infection with acute acalculous cholecystitis as an extrahepatic symptom: a case report / K. Fujioka [et all.] // *Trop. Med. Health.* – 2016. – <https://doi.org/10.1186/s41182-016-0016-7>.

166. HAV-induced acalculous cholecystitis: a case report and literature review / F. Salajegheh [et all.] // *Clin. Case Rep.* – 2023. – Vol. 11(4). – P. e7254. <https://doi.org/10.1002/ccr3.7254>.

167. Hepatic Dysfunction Secondary to Kawasaki Disease: Characteristics, Etiology and Predictive Role in Coronary Artery Abnormalities / G. Mammadov [et all.] // *Clin. Exp. Med.* – 2020. – Vol. 20. – P. 21-30.

168. Hepatitis a incidence, seroprevalence, and vaccination decision among MSM in Amsterdam, the Netherlands / C.J. Alberts [et all.] // *Vaccine.* – 2019. – Vol. 37(21). – P. 2849-2856.

169. Hepatitis C virus-associated acalculous cholecystitis and review of the literature / WF. Wright [et all.] // *Clin Med Res.* – 2020. – Vol. 18. – P. 33-36.

170. Hwang H. Does ultrasonography accurately diagnose acute cholecystitis? Improving diagnostic accuracy based on a review at a regional hospital / H. Hwang, J. Doyle, I Marsh // *Can J Surg.* – 2014. – Vol. 57(3). – P. 162.

171. Identification of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* based on biomarkers and *Galleria mellonella* infection model / D. Mai [et all.] // *BMC Microbiol.* – 2023. – Vol. 23(1). – P. 369. DOI:10.1186/s12866-023-03124-0.

172. Imaging of acute cholecystitis and cholecystitis-associated complications in the emergency setting / A. Chawla [et all.] // *Singapore Med J.* – 2015. – Vol. 56. – P. 438-443.

173. Imaging-based algorithmic approach to gallbladder wall thickening / P. Gupta [et all.] // *World J Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 26(40). – P. 6163-6181.

174. Impact of AI system on recognition for anatomical landmarks related to reducing bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy / Y. Endo [et all.] // *Surg Endosc.* – 2023. – Vol. 37(7). – P. 5752-5759.

175. Impact of Biliary Calculi on the Liver / R. Rangaswamy [et all.] // J Clin Diagn Res. – 2017. - Vol. 11(4). – PC04-PC07. doi: 10.7860/JCDR/2017/ 24680. 9738.

176. Incidence, clinical features, and risk factors for acute pancreatitis following posterior instrumented fusion surgery for lumbar degenerative disease: a single-center, retrospective analysis of 20,929 patients / Y. Hu [et all.] // Eur. Spine J. – 2023. – Vol. 32(9). – P. 3218-3229.

177. Insight into the mechanism of gallstone disease by proteomic and metaproteomic characterization of human bile / XT. Yang [et all.] // Front Microbiol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1276951. DOI:10.3389/fmicb.2023.1276951.

178. Interplay between the Human Microbiome and Biliary Tract Cancer: Implications for Pathogenesis and Therapy / C. Ye [et all.] // Microorganisms. – 2023. – Vol. 11(10). – P. 2598. DOI:10.3390/microorganisms11102598.

179. Intestinal Involvement in Kawasaki Disease / C. Colomba [et all.] // J. Pediatr. – 2018. – Vol. 202. – P. 186-193.

180. Intraoperative endoscopic nasobiliary drainage over primary closure of the common bile duct for choledocholithiasis combined with cholecystolithiasis: a cohort study of 211 cases / P. Yin [et all.] // Surg Endosc. – 2017. – Vol. 31(8). – P. 3219-3226.

181. Is C-reactive protein a useful adjunct in selecting patients for emergency cholecystectomy by predicting severe/gangrenous cholecystitis? / KW. Mok [et all.] // Int J Surg. – 2014. – Vol. 12(7). – P. 649-653.

182. Is Laparoscopic Common Bile Duct Exploration Safe for the Oldest Old Patients? / HJ. Yeon [et all.] // Ann. Geriatr. Med. Res. – 2022. – Vol. 26(2). – P. 140-147.

183. Israel S. Ascites and gallbladder abnormalities are frequent findings in adults with hepatitis A virus infection / S. Israel, H. Fruchtman, D. Ackerman // Isr Med Assoc. – 2019. – Vol. 21. – P. 24-28.

184. Kawasaki Disease with Combined Cholestatic Hepatitis and Mycoplasma Pneumoniae Infection: A Case Report and Literature Review / S.W. Huang [et all.] // *Front. Pediatr.* – 2022. – Vol. 9. – P. 738215.

185. Kim G.B. Reality of Kawasaki Disease Epidemiology / G.B. Kim // *Korean J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 62. – P. 292-296.

186. Koenig K.L. Hepatitis A virus: essential knowledge and a novel identify-isolate-inform tool for frontline healthcare providers / K.L. Koenig, S. Shastry, M.J. Burns // *West. J. Emerg.* – 2017. – Vol. 18(6). – P. 1000-1007.

187. Köstenbauer JK. Factors affecting early cholecystectomy for acute cholecystitis in older people A population-based study / JK. Köstenbauer, RC. Gandy, J. Close // *World J Surg.* – 2023. – Vol. 47(7). – P. 1704-1710.

188. Kumar A. Comparison of MRCP and ERCP in the evaluation of common bile duct and pancreatic duct pathologies / A. Kumar, NR. Mohanty, S. Dash // *Front Med Technol.* – 2023. – Vol. 5. – P. 946555. DOI:10.3389/fmedt.2023.946555.

189. Landscape in the gallbladder mycobiome and bacteriome of patients undergoing cholelithiasis with chronic cholecystitis / J. Hu [et all.] // *Front Microbiol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1311694. DOI:10.3389/fmicb.2023.1131694.

190. Laparoscopic cholecystectomy versus antibiotic therapy for acute cholecystitis in patients over 75 years: Randomized clinical trial and retrospective cohort study / A. Kivivuori [et all.] // *Scand J Surg.* – 2023. – Vol. 112(4). – P. 219-226.

191. Laparoscopic cholecystectomy vs endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy in elderly patients with acute gallstone pancreatitis / I. Stefanova [et all.] // *Am Surg.* – 2024. – Vol. 90(11). – P. 2808-2813.

192. Laparoscopic common bile duct exploration is an effective, safe, and less-costly method of treating choledocholithiasis / B. Ramser [et all.] // *Surg Endosc.* – 2024. – Vol. 38(10). – P. 6076-6082.

193. Laparoscopic common bile duct exploration plus cholecystectomy versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for cholecystocholedocholithiasis: a meta-analysis / Y. Lyu [et all.] // *Surg. Endosc.* – 2019. – Vol. 33(10). – P. 3275-3286.

194. Laparoscopic common bile duct exploration versus intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with gallbladder and common bile duct stones: a meta-analysis / J. Zhu [et all.] // *Surg. Endosc.* – 2021. – Vol. 35(3). – P. 997-1005.

195. Latest advances in hepatocellular carcinoma management and prevention through advanced technologies / TA. Addissouky [et all.] // *Egypt Liver J.* – 2024. – Vol. 14(2). – P. 1-18.

196. Le ZH. A rare case of calculous gallbladder hydrops presenting with atypical abdominal and urinary symptoms / L. Dowling [et all.] // *Medicina.* – 2023. – Vol. 15(6). – P. e40016. DOI:10.7759/cureus.40016.

197. Lee YJ. Cholecystectomy is feasible in children with small-sized or large numbers of gallstones and in those with persistent symptoms despite medical treatment / YJ. Lee, YS. Park, JH. Park // *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* – 2020. – Vol. 23(5). – P. 430-438.

198. Li Y. Comparison of Laparoscopic Cholecystectomy Outcome with Laparoscopic *Versus* Endoscopic Bile Duct Exploration in Elderly Patients with Cholecystolithiasis and Choledocholithiasis / Y. Li, T. Wu, J. Wang // *J. Coll. Physicians Surg.* – 2025. – Vol. 35(5). – P. 562-567.

199. Liu X. Gut microbiota causally affects cholelithiasis: A two-sample Mendelian randomization study / X. Liu, X. Qi, R. Han, Z. Tian // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1253447. DOI:10.3389/fmicb.2023.1253447.

200. Long-Term Risks of Benign and Malign Complications after Endoscopic Sphincterotomy in the Management of Benign Biliopancreatic Pathology: A Cohort Study / M. Ibáñez [et all.] // *Eurasian J. Med.* – 2024. – Vol. 56(1). – P. 1-6.

201. Low D. Surgical management of feline biliary tract disease: Decision-making and techniques / D. Low, J. Williams // *J Feline Med Surg.* – 2023. – Vol. 25(11). – P. 1098612X231206846. DOI:10.1177/1098612X231206846.

202. Majumdar I. Kawasaki Disease Masquerading as Hepatitis / I. Majumdar, S. Wagner // *Clin. Pediatr.* – 2016. – Vol. 55. – P. 73-75.

203. Malik A. Efficacy of endoscopic trans-papillary gallbladder stenting and drainage in acute calculous cholecystitis in high-risk patients: A systematic review and meta-analysis / A. Malik, MI. Malik, W. Amjad, S. Javaid // *Ther Adv Gastrointest Endosc.* – 2023. – Vol. 16. – P. 16. DOI:10.1177/26317745231192177.

204. Management of Gallstones and Acute Cholecystitis in Patients with Liver Cirrhosis: What Should We Consider When Performing Surgery? / SY. Wang [et all.] // *Gut Liver.* – 2021. - Vol.15(4). – P. 517-527.

205. Mejri A. Case report acute cholecystitis that must not be operated / A. Mejri, K. Arfaoui, A. Pan // *Med J.* – 2020. - №2. – P. 1-5.

206. Metabolic dysfunction-associated gallstone disease: Expecting more from critical care manifestations / P. Portincasa [et all.] // *Medicina.* – 2023. – Vol. 18(7). – P. 1897-918.

207. Microbiota analysis with next-generation 16S rDNA gene sequencing in recurrent common bile duct stones / W. Tan [et all.] // *Ann Transl Med.* – 2022. – Vol. 10(10). – P. 576. DOI:10.21037/atm-22-2247.

208. Modifiable risk factors in high-risk groups of colorectal cancer screening: A cross-sectional study with propensity score method / X. Zhong [et all.] // *Risk Manage Healthcare Policy.* – 2023. – Vol. 16. – P. 2673-2683.

209. Molecular pathways in sepsis pathogenesis: Recent advances and therapeutic avenues / TA. Addissouky [et all.] // *J Cell Immunol.* – 2024. – Vol. 5(6). – P. 174-183.

210. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo Guidelines / M. Yokoe [et all.] // *J Hepato Bil Pancreat Sci.* – 2012. – Vol. 19(5). – P. 578-585.

211. Novel biomarkers assist in detection of liver fibrosis in HCV patients / TA. Addissouky [et all.] // Egypt Liver J. – 2021. – Vol. 11. – P. 1-5.

212. Omar A. Acute acalculous cholecystitis caused by hepatitis C: A rare case report / S. Kaya [et all.] // Int J Surg Case Rep. – 2016. – Vol. 19. – P. 78-81.

213. Oxidative stress and inflammation: elucidating mechanisms of smoking-attributable pathology for therapeutic targeting / TA. Addissouky [et all.] // Bull Nat Res Cent. – 2024. – Vol. 48(1). – P. 16.

214. Oztas M. New diagnostic and predisposing parameters for acute acalculous cholecystitis / M. Oztas, YS. Peker // Indian J Pharm. – 2020. – Vol. 82. – P. 16-21.

215. Pallaneeandee NK. Evaluation of the Common bile duct (CBD) Diameter After Laparoscopic Cholecystectomy (LC) and Laparoscopic Common Bile Duct Exploration (LCBDE): A Retrospective Study / NK. Pallaneeandee, SS. Govindan, L. Zi Jun // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. – 2023. – Vol. 33(1). – P.62-68.

216. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline / PA. Testoni [et all.] // Endoscopy. – 2016. – Vol. 48(7). – P. 657-683.

217. Pavlidis ET. Current management of concomitant cholelithiasis and common bile duct stones / ET. Pavlidis, TE. Pavlidis // World J Gastrointest Surg. – 2023. – Vol. 15. – P. 169-176.

218. Plasma metabolomics and proteomics reveal novel molecular insights and biomarker panel for cholelithiasis / J. Gong [et all.] // J Pharm Biomed Anal. – 2024. – Vol. 238. – P. 115806. DOI:10.1016/j.jpba.2023.115806.

219. Prakash O. Study of determine the relationship between c-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) with gall bladder adhesion on cholecystectomy / O. Prakash, R. Parshab // Int J Sci Res. – 2021. – Vol. 10(6). – P. 28-30.

220. Preclinical promise and clinical challenges for innovative therapies targeting liver fibro genesis / TA. Addissouky [et all.] // Arch Gastroenterol Res. – 2023. – Vol. 4(1). – P. 14-23.

221. Predicting gangrenous cholecystitis / B. Wu [et all.] // HPB. – 2014. – Vol. 16(9). – P. 801-806.

222. Prediction of common bile duct stones in acute cholecystitis patients at time of hospital admission / M. Sadek [et all.] // Egypt J Surg. – 2023. – Vol. 42(2). – P. 433-438.

223. Prediction of morbidity and mortality after early cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: results of the S.P.Ri.M.A.C.C. study / P. Fugazzola [et all.] // World J Emerg Surg. – 2023. – Vol. 18(1). – P. 20. DOI:10.1186/s13017-023-00488-6.

224. Predictors of bile tree pathology in patients presenting with gallbladder disease / MA. Rahal [et all.] // Eur. J. Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 29(9). – P.1017-1021.

225. Preoperative antibiotic prophylaxis in acute cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / Y. Endo [et all.] // Transl Gastroenterol Hepatol. – 2023. – Vol. 8. – P. 37. DOI:10.21037/tgh-23-48.

226. Preoperative predictors of choledocholithiasis in patients presenting with acute calculous cholecystitis / PR. Chisholm [et all.] // Gastrointest Endosc. – 2019. – Vol. 89(5). – P.977-983.

227. Primary duct closure versus T-tube drainage after laparoscopic common bile duct exploration: a meta-analysis / T. Zhu [et all.] // J. Zhejiang Univ. Sci. B. – 2021. – Vol. 22(12). – P. 985-1001.

228. Profiles of biliary microbiota in biliary obstruction patients with *Clonorchis sinensis* infection / R. Chen [et all.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2023. – Vol. 13. – P. 1281745. DOI:10.3389/fcimb.2023.1281745.

229. Rai K. Prediction of the grade of acute cholecystitis by plasma level of C-reactive protein and ESR / K. Rai, K. Singh, C. Dausage // *Int Surg J.* – 2025. – Vol. 12(3). – P. 318-325.

230. Recent advances in diagnosing and treating helicobacter pylori through botanical extracts and advanced technologies / TA. Addissouky [et all.] // *Arch Pharmacol Ther.* – 2023. – Vol. 5(1). – P. 53-66.

231. Recent trends in Helicobacter pylori management: Harnessing the power of AI and other advanced approaches / TA. Addissouky [et all.] // *Beni Suf Univ J Basic Appl Sci.* – 2023. – Vol. 12(1). – P. 80. DOI:10.1186/s43088-023-00417-1.

232. Relationship between the Tokyo guidelines and pathological severity in acute cholecystitis / TY. Park [et all.] // *J Per Med.* – 2023. – Vol. 13(9). – P. 1335. DOI:10.3390/jpm13091335.

233. Risk factors for acute gangrenous cholecystitis in emergency general surgery patients / S. Bourikian [et all.] // *Am. J. Surg.* – 2015. – Vol. 210. – P. 730-733.

234. Sánchez-Manubens J. Diagnosis and Classification of Kawasaki Disease. / J. Sánchez-Manubens, R. Bou, J. Anton // *J. Autoimmun.* – 2014. – Vol. 48. – P. 113-117.

235. Schuld J. Acute cholecystitis / J. Schuld, M. Glanemann // *Visc Med.* – 2015. – Vol. 31(3). – P. 163-165.

236. Secondary involvement of gallbladder by acute lymphoblastic leukemia presenting clinically as cholecystitis in a young patient: a case report / S. Rahim [et all.] // *World J Surg Onc.* – 2023. – Vol. 21. – P. 63.

237. Serum hyaluronic acid as noninvasive biomarker to predict liver fibrosis in viral hepatitis patients / EI. Agroudy [et all.] // *J Biosci Appl Res.* – 2016. – Vol. 2(5). – P. 326-333.

238. Shahramian I. Acute cholecystitis management during the COVID-19 pandemic – A systematic review and meta-analysis / I. Shahramian, F. Parooie, M. Salarzaei // *Pol Przegl Chir.* – 2022. – Vol. 94. – P. 6-14.

239. Simões A.S. Acalculous acute cholecystitis during the course of an enteroviral infection / A.S. Simões, A. Marinho, P. Coelho, S. Ferreira // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Vol. 12(4). - e228306. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228306>.

240. Singh AN. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with gallbladder stones with common bile duct stones: systematic review and meta-analysis of randomized trials with trial sequential analysis / AN. Singh, R. Kilambi // *Surg. Endosc.* – 2018. – Vol. 32(9). – P. 3763-3776.

241. Suggested use of empirical antibiotics in acute cholecystitis based on bile microbiology and antibiotic susceptibility / JM. Lee [et all.] // *HPB.* – 2023. – Vol. 25(5). – P. 568-576.

242. Surgical methods of treatment for cholecystolithiasis combined with choledocholithiasis: six years' experience of a single institution / T. Guo [et all.] // *Surg. Endoscopy.* – 2022. – Vol. 36(7). – P. 4903-4911.

243. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones / BV. Dasari [et all.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 12. – CD003327. doi: 10.1002/14651858P.

244. Tarawneh A. Acute acalculous cholecystitis in a child with hepatitis A infection / A. Tarawneh, BA. AL-Namurah // *J Pediatr Surg Case Rep.* – 2021. – Vol. 66. – P. 101778.

245. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos) / M. Yokoe [et all.] // *J Hepato Bil-Pancreat Sci.* – 2013. – Vol. 20. – P. 35-46.

246. The Association of Liver Enzymes with Acute Cholecystitis Diagnosed Using the Tokyo Criteria in the Eastern Region of Saudi Arabia: A Retrospective Case-Control Study / MY. Alessa [et all.] // *Health Sci Rep.* – 2025. – Vol. 8(4). – e70707. doi: 10.1002/hsr2.70707.

247. The effect of laparoscopic cholecystectomy combined with laparoscopic transcystic common bile duct exploration in treatment of cholecystolithiasis combined with choledocholithiasis / S. Xu [et all.] // *Updates Surg.* – 2025. – Vol. 77(2). – P. 493-499.

248. The global prevalence of gallstones in pregnancy: A systematic review and meta-analysis / N. Salari [et all.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* – 2023. – Vol. 19. – P. 100237. DOI:10.1016/j.eurox.2023.100237.

249. The Laparoscopy in Biliary Exploration Research and Training Initiative (LIBERTI) trial: simulator-based training for laparoscopic management of choledocholithiasis / NV. VanDruff [et all.] // *Surg. Endosc.* – 2024. – Vol. 38(2). – P. 931-941.

250. The link between *Helicobacter pylori* infection and gallbladder and biliary tract diseases: A review / KPK. Lim [et all.] // *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2023. – Vol. 27(3). – P. 241-250.

251. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract / KV. Chathadi [et all.] // *Gastrointest. Endoscopy.* – 2015. – Vol. 81(4). – P. 795-803.

252. The SCARE 2023 guideline: updating consensus surgical CAse REport (SCARE) guidelines / C. Sohrabi [et all.] // *Int. J. Surg. Lond. Engl.* – 2023. – Vol. 109(5). – P. 1136.

253. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos) / M. Yokoe [et all.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2018. – Vol. 25. – P. 41-54.

254. Trujillo-Guerrero L. Gallbladder empyema: An atypical manifestation of acute cholecystitis / L. Trujillo-Guerrero, EJ. Aguirre-Salamanca, C. Ramírez-Giraldo // *Int J Surg Case Rep.* – 2023. – Vol. 109. – P. 108560. DOI:10.1016/j.ijscr.2023.108530.

255. Uche-Anya E. Metabolomic profiles of incident gallstone disease / E. Uche-Anya, J. Ha, R. Balasubramanian, KM. Rexrode // *BMJ Open Gastroenterology.* – 2024. – Vol. 11(1). – P. e001417. DOI:0.1136/bmjgast-2024-001417.

256. Ugurlu ET. Our experiences in 1000 case single-centre endoscopic retrograde cholangiopancreatography / ET. Ugurlu // *J. Minim. Access Surg.* – 2023. – Vol. 19(1). – P. 85-94.

257. Upfront Laparoscopic Management of Common Bile Duct Stones: What Are the Risk Factors of Failure? / D. Genet [et all.] // *J Gastrointest Surg.* – 2023. – Vol. 27. – P. 1846-1854.

258. Ursodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis / P. Fickert [et all.] // *J Hepatol.* – 2017. – Vol. 67(3). – P. 549-558.

259. Utility of liver function tests in acute cholecystitis / Z. Hady [et all.] // *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2019. - Vol. 3(23). – P. 219-227.

260. Velev V. Involvement of the gallbladder in the course of viral hepatitis A in childhood / V. Velev, M. Popov, L. Tomov // *Trop Doct.* – 2019. – Vol. 49. – P. 271-273.

261. Viral hepatitis A in 108 adult patients during an eight-year observation at a single center in Poland / M. Bura [et all.] // *Adv Clin Exp Med.* – 2015. – Vol. 24. – P. 829-836.

262. Wang G. Genome editing for cystic fibrosis / G. Wang // *Cells.* – 2023. – Vol. 12(12). – P. 1555. DOI:10.3390/cells12121555.

263. Wang L. Differential proteomics analysis of bile between gangrenous cholecystitis and chronic cholecystitis / L. Wang, W. Sun, Y. Chang, Z. Yi // *Med Hypotheses.* – 2018. – Vol. 121. – P. 131-136.

264. Wang M. Mechanisms of hepatocellular injury in hepatitis A / M. Wang, Z. Feng // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13. – P. 861.

265. Wang SY. Management of gallstones and acute cholecystitis in patients with liver cirrhosis: What should we consider when performing surgery? / SY. Wang, CN. Yen, YY. Jan, MF. Chen // *Gut Liver.* – 2021. – Vol. 15(4). – P. 517-527.

266. Wevers KP. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: C-reactive protein level combined with age predicts conversion / KP. Wevers, HL. van

Westreenen, GA. Patijn // Surg Laparosc Endosc Percut Tech. – 2013. – Vol. 23(2). – P. 163-166.

267. Wilkins T. Gallbladder dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia / T. Wilkins, E. Agabin, J. Narghese // *Prim Care*. – 2017. - Vol. 44(4). – P. 575-597.

268. With gallbladder stones with common bile duct stones: systematic review and meta-analysis of randomized trials with trial sequential analysis / AN. Singh [et all.] // *Surg. Endosc.* – 2018. – Vol. 32(9). – P. 37-63-3776.

269. Wu X.D. Meta-analysis comparing early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis / X.D. Wu, X. Tian // *Liu. Br. J. Surg.* – 2015. – Aug. – P. 12.

270. Wu Y. Advances in Risk Factors for Recurrence of Common Bile Duct Stones / Y. Wu, CJ. Xu, SF. Xu // *Int J Med Sci.* – 2021. – Vol. 18. – P. 1067-1074.

271. Xanthogranulomatous cholecystitis: Diagnostic complexity and review of the literature / W. Arnott [et all.] // *J Surg Case Rep.* – 2023. – Vol. 6. – P. rjad308. DOI:10.1093/jscr/rjad308.

272. Xue Y. Intraductal neoplasms of the pancreatobiliary tract: Navigating the alphabet / Y. Xue, O. Basturk // *Histopathology.* – 2023. – Vol. 83(40). – P. 499-508.

273. Yeo DM. Differentiation of acute cholecystitis from chronic cholecystitis: Determination of useful multidetector computed tomography / DM. Wang, SE. Jung // *Endosc. Surgery.* – 2018. – Vol. 97. – P. e11851.

274. Yin Y. Comparison of Primary Suture and T-Tube Drainage After Laparoscopic Common Bile Duct Exploration Combined with Intraoperative Choledochoscopy in the Treatment of Secondary Common Bile Duct Stones: A Single-Center Retrospective Analysis / Y. Yin, K. He, X. Xia // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* – 2022. – Vol. 32. – P. 612-619.

275. Zhao J. Efficacy and safety of double endoscopy combined with exploration in the treatment of elderly patients with cholecystolithiasis complicated

with choledocholithiasis / J. Zhao, X. Liu, T. Huang // J. BMC Surg. – 2024. – Vol. 24(1). – P. 67.