

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П.ПАВЛОВА»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Натальский Александр Анатольевич

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
СИНДРОМА МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ**

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Специальность 14.01.17. – Хирургия

Научный консультант
доктор медицинских наук, профессор
Тарасенко Сергей Васильевич

Рязань, 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Современные тенденции распространенности заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны.....	13
1.2. Роль полиморфизма генов ферментов детоксикации и интерлейкинов в развитии заболеваний желчных путей.....	14
1.3. Патофизиология холестатических расстройств.....	25
1.4. Классификация печеночной недостаточности.....	30
1.5. Современные подходы к хирургическому лечению синдрома механической желтухи.....	39
1.6. Оценка результатов хирургического лечения больных с синдромом механической желтухи.....	42
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Общая характеристика больных с синдромом механической желтухи.....	48
2.2. Изучение полиморфизма генов ферментов детоксикации, TNF- α и IL-4 у больных механической желтухой.....	54
2.3. Изучение патогенеза печеночной недостаточности при подпеченочном холестазае.....	56
2.4. Изучение качества жизни у больных с синдромом механической желтухой.....	57
2.5. Формирование тетрагепатикоюноанастомоза при высоких блоках желчевыводящих путей.....	60
2.6. Изучение лечебно-диагностической тактики при обтурационном холестазае.....	62
2.7. Статистическая обработка результатов исследования.....	69
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	71

3.1. Распространенность синдрома механической желтухи и возрастно-гендерная характеристика больных.....	71
3.1.1. Распространенность синдрома механической желтухи.....	71
3.1.2. Возрастно-половая характеристика больных.....	78
3.1.3. Нозологическая характеристика синдрома механической желтухи.....	79
3.2. Полиморфизм генов ферментов детоксикации, TNF- α и IL-4.....	97
3.3. Патогенез печеночной недостаточности при подпеченочном холестазае.....	109
3.4. Оценка качества жизни у больных механической желтухой.....	123
3.5. Тетрагепатикоеюностомия при высоких блоках желчевыводящих путей.....	147
3.6. Сравнительная оценка результатов гепатикоеюностомии и тетрагепатикоеюностомии в раннем послеоперационном периоде.....	153
3.7. Совершенствование лечебно-диагностической тактики при синдроме механической желтухи.....	156
3.7.1. Анализ хирургического лечения больных с синдромом механической желтухи контрольной группы.....	156
3.7.2. Лечебно-диагностический алгоритм у больных с синдромом механической желтухи.....	163
3.7.3. Сравнительный анализ ближайших послеоперационных результатов лечения больных с синдромом механической желтухи.....	183
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	190
ВЫВОДЫ	206
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	208
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	210
ПРИЛОЖЕНИЕ	241

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БДС – большой дуоденальный сосочек
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ГЕА – гепатикоеюноанастомоз
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
КЖ – качество жизни
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МРТ – магнитно-резонансная томография
МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография
ОПП – общий печеночный проток
ПН – печеночная недостаточность
ПДР – панкреатодуоденальная резекция
ПХЭС – постхолецистэктомический синдром
УЗА – ультразвуковой аппарат
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ХДА – холедоходуоденоанастомоз
ХЕА – холедохоеюноанастомоз
ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия
ЧЧХГ – чрескожная чреспеченочная холангиография
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Проблема лечения больных с механической желтухой и печеночной недостаточностью остается важной медико-социальной проблемой не только в России, но и во всем мире (Григорьева И.Н. и др., 2007; Гальперин Э.И., 2011; Хоконов М.А. и др., 2011; Федоров В.Э., Власов А.П., 2014). Механическая желтуха – синдром, развивающийся при различных доброкачественных и злокачественных заболеваниях, вызывающих острую или исподволь нарастающую закупорку желчных протоков (Гальперин Э.И., 2011). Механическая желтуха может развиваться либо остро в результате обтурации желчевыводящих путей за счет смещения конкрементов, находящихся в общем желчном протоке, либо нарастает постепенно за счет отека, стенозирования или прорастания опухолью общего печеночного или общего желчного протоков. При этом отток желчи значительно затрудняется или становится полностью невозможным. В 30–70 % случаев причиной механической желтухи является желчнокаменная болезнь, а в 15–30 % – онкопатология (Беляев А. Н. и др., 2009; Addley J., Mitchell R.M., 2012).

В последнее время отмечается прогрессивный рост доброкачественной и злокачественной патологии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, что ведет к увеличению распространенности синдрома механической желтухи (Майстренко Н.А., 2011; Dietrich C.F. et al., 2004). По данным научного прогнозирования, заболеваемость органов желчевыводящей системы вырастет в ближайшие 15 лет в мире на 30-50%, что объясняется образом жизни и характером питания, наследственными факторами (Григорьева И.Н., 2010; Гальперин Э.И., Ветшев П.С., 2011). Наблюдается общий процесс «омоложения» контингента больных с подпеченочным холестазом (Преображенский В.Н. и др., 1997; Логинов А.С., 2001; Ильченко А.А., 2004; Брискин Б.С., Ломидзе О.В., 2005; Савельев В.С., 2006). На сегодняшний день отмечается рост летальности при механической желтухе среди лиц трудоспособного возраста.

Присоединение к основному заболеванию механической желтухи

быстро приводит к выраженной дисфункции гепатоцитов и к глубокому нарушению детоксикационной и синтетической функции печени. Развивающиеся на фоне печеночной недостаточности геморрагические и гнойные осложнения значительно ухудшают прогноз основного заболевания (Tajiri T. et al., 2008; Kim K.O., 2010; Kostrzevska M., 2011).

Хирургические операции, выполненные больным на высоте желтухи, сопровождаются большим числом осложнений, а летальность достигает 15-30%, что в несколько раз выше, чем в тех случаях, когда внутрипротоковую гипертензию разрешают до операции (Савельев В.С., 2008; Ломакин И.А. и др., 2012). Поэтому проблема диагностики и лечения больных с механической желтухой остается одной из сложных задач клинической хирургии (Гальперин Э.И., 2011; Майстренко А.Н., 2011; Шевченко Ю. Л. и др., 2011; Broutzor E. et al., 2007).

Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с механической желтухой позволило внедрением в клиническую практику миниинвазивных эндоскопических и чрескожных чреспеченочных вмешательств, характеризующихся малой травматичностью и высокой эффективностью (Ившин В. Г., Лукичев О. Д., 2000; Кулезнева Ю. В. и др., 2011; Ветшев П.С., 2014; Fang Y. et al., 2012). Первые публикации, посвященные этим вмешательствам, были представлены В.С.Савельевым (1981), Э.И. Гальпериним (1982), В.И.Прокубовским (1983), С.А.Шалимовым (1989). Ими были разработаны и усовершенствованы различные методы чреспеченочных эндобилиарных операций.

Особое место в билиарной хирургии занимают вмешательства, проводимые при супратерминальных блоках внепеченочных желчных протоков, что продиктовано их спецификой: ограниченной визуализацией просвета желчных протоков с помощью эндоскопической техники, в связи, с чем значительно затруднена литоэкстракция крупных и средних конкрементов, проведение эндопротезов и назобилиарных дренажей через стенотический участок внепеченочных протоков. Факторы и параметры, позволяющие определить прогно-

стическую перспективность, необходимые диагностические мероприятия и приемы, гарантирующие высокий лечебный эффект при низком уровне осложнений и оптимизирующие хирургическую тактику, на настоящий момент недостаточны исследованы и не систематизированы (Leung J.W., 2003).

Следует отметить, что среди современных ученых нет единого мнения о роли, месте и последовательности выполнения лечебно-диагностических процедур при заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненной механической желтухой. Существовавшие ранее алгоритмы хирургического лечения пациентов с механической желтухой не полностью отражают весь спектр возможных современных лечебных и диагностических действий. Неудовлетворительные результаты хирургического лечения больных с механической желтухой в немалой степени обусловлены отсутствием информативных критериев оценки функционального состояния печени при данной патологии. Быстрое прогрессирование механической желтухи имеет прямую коррелятивную связь с тяжестью состояния пациента, степенью эндогенной интоксикации и прогнозом исхода заболевания. Не являясь самостоятельной нозологической единицей, механическая желтуха не регистрируется в формах статистического учета заболеваемости населения, что затрудняет изучение клинико-эпидемиологических аспектов данного вида патологии.

Всё вышеизложенное послужило поводом для проведения диссертационного исследования, направленного на изучение клинической эпидемиологии механической желтухи, усовершенствование техники и тактики хирургических операций и повышение клинической эффективности инвазивных вмешательств на гепатобилиарной системе.

Цель исследования:

Целью исследования является улучшение оказания хирургической помощи больным с синдромом механической желтухи путём оптимизации комплекса лечебно-диагностических мероприятий и уточнения факторов, достоверно влияющих на течение и исходы заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить заболеваемость механической желтухой в Рязанской области за период с 1999 по 2013 гг. и определить ее тенденцию.
2. Изучить роль полиморфизмов генов ферментов детоксикации первой и второй фазы в течении механической желтухи.
3. Разработать классификацию печеночной недостаточности по степени тяжести у больных синдромом механической желтухи.
4. Разработать современный опросник качества жизни для больных механической желтухой.
5. Изучить показатели качества жизни больных, оперированных по поводу механической желтухи, при помощи разработанного специального опросника.
6. Совершенствовать существующие хирургические способы формирования гепатикоеюноанастомозов при высоких блоках желчных путей.
7. Обосновать усовершенствованную лечебно-диагностическую тактику у больных с синдромом механической желтухи.

Научная новизна

Предложен способ формирования тетрагепатикоеюноанастомоза в воротах печени при высоких блоках желчевыводящих путей.

Изучен полиморфизм генов ферментов детоксикации первой и второй фазы, IL-4, TNF- α у больных с механической желтухой, определены факторы риска развития заболеваний желчевыводящих путей, механической желтухи, а также выявлены протективные факторы подпеченочного холестаза.

Предложена классификация печеночной недостаточности у больных механической желтухой, в основу которой положен анализ изменений билиарного дерева, выявленных на ультразвуковом исследовании, количественного и качественного состава полученной при ЧЧХС желчи и данных биопсии.

Предложен и апробирован оригинальный опросник по изучению качества жизни больных с синдромом подпеченочного холестаза.

Разработан лечебно-диагностический алгоритм, в основу которого положены проведенный анализ хирургического лечения больных с синдромом механической желтухи, внедрение новых лечебно-диагностических технологий и изменившиеся теоретические представления относительно диагностики, тактики и целесообразности применения хирургических вмешательств.

Теоретическая значимость

Изучены тенденции распространенности заболеваний желчевыводящих путей за последние пятнадцать лет, являющиеся основными причинами развития синдрома механической желтухи.

Подробно представлена современная нозологическая характеристика обтурационного холестаза, что имеет теоретическое значение в понимании современной этиологии механической желтухи.

Уточнена роль полиморфизма генов ферментов детоксикации, IL-4, TNF- α в этиопатогенезе заболеваний билиарного тракта и синдрома механической желтухи.

Разработаны новые критерии оценки тяжести печеночной недостаточности при обтурационном холестазе.

Расширены теоретические представления по формированию билиодигестивных анастомозов в воротах печени путем обоснования преимуществ предложенного тетрагепатикоюноанастомоза.

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм предлагает использование современных и оригинальных методов диагностики и лечения, а также оптимальную тактику ведения больных с механической желтухой.

Практическая значимость

Полиморфные варианты генов CYP2E1 1293G/C, TNF- α G-308A, NAT2 Leu161Leu и IL4 C-589T свидетельствуют о высоком риске развития синдрома механической желтухи.

Предложена доступная для общих хирургов классификация печеночной недостаточности у больных с синдромом подпеченочного холестаза.

Разработан специальный опросник КОЛХОС, который обладает высокой чувствительностью к выявлению синдрома холестаза и печеночной недостаточности различной степени тяжести, позволяет проводить сравнительный анализ эффективности операций, направленных на разрешение подпеченочного холестаза.

Разработанная техника выполнения тетрагепатикоюноанастомоза позволяет при высоких блоках гепатикохоледоха избежать таких осложнений как несостоятельность анастомоза, желчно-геморрагический затек, гемобилия, стеноз, а также создает более выгодные интраоперационные условия формирования билиодигестивного соустья.

Разработанная методика видеолапароскопической холецистостомии баллонным катетером сокращает сроки диагностического поиска, уменьшает травматизм оперативного вмешательства и упрощает технику операции.

Предложенный лечебно-диагностический алгоритм с использованием современных принципов диагностических и лечебных манипуляций, в том числе с применением малоинвазивных методик, двухпросветного катетера, позволил добиться лучших результатов лечения: достоверно меньшей летальности, а также частоты развития послеоперационных осложнений.

Внедрение в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность Рязанского Центра «Реконструктивной хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы», клинику госпитальной хирургии Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, включены в программу обучения студентов на кафедре госпитальной хирургии Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Положения диссертации, выносимые на защиту

Развитие синдрома механической желтухи имеет генетическую основу, доказательством которой являются выявленные различия по полиморфным генам CYP2E1 1293G/C, TNF- α G-308A, NAT2 Leu161Leu и IL4 C-589T у

больных подпеченочным холестазом и здоровой популяцией.

Определить тяжесть печеночной недостаточности у больных с синдромом механической желтухи можно при помощи разработанной классификации, в основе которой лежат изменения значений общего билирубина, прямого билирубина, непрямого билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, а также данных ультразвукового исследования и по характеру и количеству желчи, полученной при чрескожной чреспеченочной холангиостомии.

Предложенный опросник КОЛХОС с высокой надежностью и чувствительностью оценивает качество жизни больных механической желтухой в пред- и послеоперационных периодах.

Совершенствование техники формирования билиодигестивных соустьев при высоких блоках желчных протоков путем внедрения новой методики тетрагепатикоюностомии позволили снизить частоту и тяжесть ранних послеоперационных осложнений и избежать использования каркасных дренажей.

Предложенная методика тетрагепатикоюностомии улучшает качество жизни больных с высокими блоками желчных путей.

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм позволил добиться достоверно лучших результатов по разрешению механической желтухи и снизить частоту ее рецидивов в раннем и позднем послеоперационных периодах по сравнению с контрольной группой, избежать рутинного обследования.

Апробация работы

Основные результаты исследования, выводы и практические рекомендации доложены и обсуждены на Пленуме Правления Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ (Рязань, 2009), научно-практической конференции, посвященной 80-летию Заслуженного деятеля науки РФ профессора Гармаша В.Я. (Рязань, 2011), Международном Конгрессе хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» (Иркутск,

2012), Девятнадцатой Российской гастроэнтерологической недели (Москва, 2013), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию основания Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова «Здравоохранение: образование, наука, инновации» (Рязань, 2013), выездном Пленуме научного общества гастроэнтерологов России «Профилактика заболеваний органов пищеварения и междисциплинарная гастроэнтерология» (Рязань, 2013), научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины» (Рязань, 2014), межрегиональной научной конференции университета с международным участием (Рязань, 2014), межкафедральном совещании кафедр госпитальной хирургии, факультетской хирургии с курсами анестезиологии и реаниматологии, общей хирургии, хирургических болезней с курсом урологии, пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России от 15 июня 2015 г.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 14 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, 2 патента на изобретения № 2506055, № 2550303, рационализаторское предложение.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 248 страницах. Состоит из введения, обзора научной литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 304 источников: 169 отечественных и 135 зарубежных. Представлено 45 таблиц, 42 рисунка, 1 приложение.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные тенденции распространенности заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны

За последние пятнадцать лет отмечается выраженный рост заболеваемости желчнокаменной болезнью и опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны [97,105, 212]. Желчнокаменной болезнью (ЖКБ) страдает около 10-15% населения развитых стран, и за последние десятилетия численность заболевших удваивается каждое десятилетие [21, 15, 59, 71, 74, 157, 261, 280]. По мнению отечественных и зарубежных исследователей холелитиаз является доминирующей патологией желчного пузыря и желчных протоков [11, 44, 62, 89, 96, 99, 116, 125, 148, 182, 271]. Распространённость ЖКБ составляет от 5-15% [88, 91, 245, 261, 304] до 10-40% [71, 135]. В Москве распространенность патологии желчевыводящих протоков за 10 лет стала выше, чем в России почти в 2 раза и составила 45,5 на 1000 населения (Гальперин Э.И. и др., 2006) [37].

Злокачественные опухоли органов гепатопанкреатобилиарной зоны составляют 5,4% в структуре онкологической заболеваемости России. При опухолях этой области механическая желтуха встречается у 60-80% пациентов [129, 135, 173, 182]. По данным М.В. Данилова и др. (1997), Савельева В.С. (2008), Guschieri A., Buess G., Perissat J. (1993), Gracanin A.G. (2013), Patil V.V. (2013), Cameron J.L. (2014) синдром подпеченочного холестаза возникает у 15-40% больных с желчнокаменной болезнью и у всех больных, имеющих опухолевое поражение желчных путей. Ряд авторов считает, что частота развития механической желтухи при заболеваниях гепатопанкреатобилиарной зоны составляет от 12,0 до 45,2% (Зверев Д.В.,1989; Дедерер Д.М. и др, 1990; Воробьев Г.И. и др., 2004). Причем при доброкачественных заболеваниях этот уровень колеблется от 4,8 до 22,5%, а при злокачественных поражениях - от 36,6 до 47,0% (Ившин В.Г., 1991; Шалимов А.А. и др., 1993; Скипенко О.Г. и др., 2004).

В настоящее время большинство зарубежных и отечественных авторов считают оптимальным проведение лечения больных холестазом в два этапа [60, 66, 77, 136, 155, 165, 216, 246, 252]. На первом этапе выполняют временную декомпрессию билиарных путей, а на втором - стараются устранить причину, вызвавшую холестаз [69, 105].

В ближайшие 15 лет прогнозируется рост мировой заболеваемости органов желчевыводящей системы на 30-50%, что объясняется образом жизни и характером питания, эпидемией ожирения, наследственными факторами [8, 12, 37, 43, 45, 56, 61, 100, 126, 138, 141, 186, 190, 229, 241, 242, 280, 286, 298]. За последние 10 лет прослеживается стойкая тенденция увеличения заболеваний, сопровождающихся развитием внепеченочного холестаза. Ежегодно количество больных механической желтухой различной этиологии увеличивается в Российской Федерации на 800 000 [20, 37, 121].

В мировой медицинской литературе встречаются обзоры и метаанализы, посвященные изучению причин и распространенности синдрома механической желтухи (Moghimi N., et al., 2008; Siddique K., et al., 2008; Rahman G.A., et al., 2011; Gracanin A.G., et al., 2013; Sun C. et al., 2014; Xu C. et al., 2014; Klimov A.E. et al., 2014). Однако они не охватывают всех причин обтурационного холестаза, не убедительны по количеству клинических наблюдений, посвящены решению узких целей и задач, например, одному или двум сравниваемым методам лечения или диагностики. Не отслеживают тенденций распространенности за 15-летний период, отсутствует полноценный анализ нозологической структуры обтурационного холестаза. В связи с этим, комплексное эпидемиологическое исследование синдрома механической желтухи период представляется весьма актуальным для современной абдоминальной хирургии.

1.2. Роль полиморфизма генов ферментов детоксикации и интерлейкинов в развитии заболеваний желчных путей

В Российской Федерации, как и во многих странах мира, за последнее десятилетие отмечается неуклонный высокий рост и «омоложение» заболева-

ний гепатопанкреатодуоденальной зоны. Безусловно, любой морфогенетический патологический процесс, является результатом действия многих генов так называемой геной сети, в которой онкогенам и генам-супрессорам отводится главная роль, а другим генам, в том числе генам биотрансформации ксенобиотиков – роль модификаторов функций главных генов [42, 63, 232]. Как известно, процесс биотрансформации включает в себя две последовательные стадии. Ферменты первой фазы связывают ксенобиотики с образованием мутагенных промежуточных метаболитов (таких, как супероксид-анион-радикал и ароматические углеводороды), которые под действием ферментов второй фазы превращаются в нетоксичные для клетки водорастворимые продукты, легко выводимые из организма. Генетически запрограммированная система биотрансформации, деградации и выведения ксенобиотиков делает каждого человека уникальным в отношении его адаптационных способностей, т.е. устойчивости или чувствительности к повреждающим внешним факторам.

Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, не оказывают прямого биологического эффекта и вначале подвергаются различным превращениям, так называемой биотрансформации. Под биотрансформацией понимают ферментативное превращение жирорастворимых экзогенных или эндогенных соединений в полярные водорастворимые метаболиты, легко выводимые из организма. В процессе биотрансформации ксенобиотики, как правило, превращаются в менее активные метаболиты. Однако промежуточные продукты биотрансформации могут быть более токсичными, чем исходные соединения. Происходит так называемая токсификация ксенобиотиков, например, превращение хлороформа в сильнейший печеночный яд – фосген.

Биотрансформация ксенобиотиков является трехступенчатым процессом, включающим в себя активацию, детоксикацию и выведение из организма, в котором одновременно или поочередно участвуют многие ферменты системы детоксикации. Десинхронизация их активности может быть причиной оксидативного стресса, токсичности или мутагенности. Активация обеспечивается суперсемейством цитохромов P-450(CYP), а также многочислен-

ным семейством нецитохромных окислителей, таких как эстеразы, амидазы, алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы. Ферменты активации преимущественно сосредоточены в кишечнике, печени, легких и бронхах - главных путях поступления ксенобиотиков в организм [84]. Так ген алкогольного цитохрома CYP2E1 находится на хромосоме 10 в локусе 10q24.3-qter и кодирует белок, состоящий из 493 аминокислотных остатков. Изофермент цитохрома P-450 (CYP2E1), является ключевым ферментом микросомальной этанолаксилирующей системы (МЭОС) и экспрессируется, главным образом, в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов (Кукес и др., 2001). Показано, что МЭОС метаболизирует четверть этанола, поступающего в организм (Подымова С.Д., 1998). Различные исследования, посвященные анализу полиморфных вариантов гена CYP2E1, показывают индивидуальные и популяционные различия в чувствительности (толерантности) к алкоголю. Фермент обнаружен в основном в печени и составляет около 7% от всех изоферментов цитохромов P-450 (Кукес, 2004). CYP2E1 вовлечен в биотрансформацию как ксенобиотиков, так и эндогенных субстратов (Bauer et al, 2005). Экзогенными субстратами данного изофермента являются лекарственные средства, а также этанол, нитрозамины, небольшие ароматические углеводороды (бензол, анилин) и алифатические хлоруглеводороды. Индукторами CYP2E1 являются этанол, изониазид, пиридин и некоторые другие ксенобиотики, а ингибиторами - дисульфирам и ритонавир. Цитохром CYP2E1 метаболизирует широкий спектр промышленных соединений, некоторые лекарственные препараты, этанол и нитрозамины табачного дыма, а также отвечает за микросомальное ω 1 и ω 2 окисление свободных жирных кислот. Изучение полиморфизма гена CYP2E1 приобретает особое значение на фоне усиления индустриального влияния на человека. Этот фермент широко представлен в клетках печени. Показана роль полиморфизма гена CYP2E1 в развитии алкогольной болезни печени, цирроза и рака печени [81], снижении риска развития рака легкого [288]. Отмечается также роль этого фермента в развитии неалкогольного стеатогепатита [145, 199]. Установлено не менее 14 вариантов гена CYP2E1,

оказывающих влияние на активность фермента.

Цитохром P450 3A4 (CYP 3A4) является также членом суперсемейства ферментов цитохромов P 450. Вклад различных цитохромов CYP в метаболизм лекарств неравноценен [106]. Существует как минимум 57 изоформ CYP, но только 10 из них связаны с метаболизмом лекарств, при этом наибольший вклад вносят цитохромы CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C9 [201]. Фермент CYP3A4 обеспечивает метаболизм большинства лекарственных препаратов (50 %).

Несмотря на долгий поиск причин вариабельности ферментативной активности CYP3A, до сих пор нет однозначного ответа на вопрос, что приводит к значительным межиндивидуальным различиям в ферментативной активности. Унимодальное распределение метаболического профиля CYP3A4, наблюдаемое при оценках в больших выборках, говорит об участии комплекса факторов в формировании ферментативной активности. В гене CYP3A43 выявлены три полиморфных варианта, один из которых приводит к редуцированному белку за счет раннего стоп-кодона (Cauffiez et al., 2004), но полиморфизму CYP3A43 посвящено мало работ, и его влияние на ферментативную активность не изучено.

Все ферменты системы детоксикации отличаются высоким полиморфизмом и существуют в большом количестве изоформ с различающейся и перекрывающейся субстратной специфичностью. Основной функцией фазы детоксикации, как и фазы активации, является увеличение гидрофильности и снижение токсичности ксенобиотиков, путем присоединения к их функциональным группам других групп или молекул. У человека известно три гена N-ацетилтрансферазы (NAT), один из которых является псевдогеном. Два экспрессирующихся гена NAT1 и NAT2 расположены на одной хромосоме и кодируют N-ацетилтрансферазу-1 (NAT1) и N-ацетилтрансферазу-2 (NAT2), соответственно. Оба фермента обеспечивают фазу 2 детоксикации и играют важную роль в нейтрализации ксенобиотиков, катализируя перенос ацетильной группы с ацетил-кофермента А (ацетил-КоА) на концевой атом азота арилгидразинов и ариламинов-содержащих лекарственных препаратов и канце-

рогенов. Данная реакция N-ацетилирования представляет собой основной путь биотрансформации ароматических и гетероциклических аминов, содержащих гидразогруппу $RNH-NH_2$, которые превращаются в амиды $R-NH-COCH_3$ или гидразиды $RNH-NH-COCH_3$. N-ацетилтрансферазы экспрессируются преимущественно в клетках печени, но также они обнаружены в легких, толстом кишечнике, почках и мочевом пузыре [40]. Считается, что NAT2 обладает меньшей специфичностью и метаболизирует более широкий круг веществ, поэтому привлекает большее внимание исследователей [108]. Самые распространённые мутации гена NAT2: в 481 позиции цитозин заменяется тиминном (встречается в кластере аллелей NAT2*5 - NAT2*5A, NAT2*5B). Сочетания этих мутаций создают 36 аллельных вариантов гена NAT2, при этом каждый из 36 аллелей кодирует фермент с различной скоростью ацетилирования [108]. В гене NAT2 выделяют 3 основных «медленных» аллеля NAT2 (T341C, C481T), NAT2 (G590A), NAT2 (G857A) и один «дикий» (немутантный вариант) «быстрого» аллеля NAT2 (wild type). Сочетание «быстрого» и «медленных» аллелей приводит к формированию «промежуточного» фенотипа ацетилирования. Соотношение «быстрых» и «медленных» ацетиляторов значительно варьирует в популяциях с различным этническим и географическим происхождением. К наиболее распространенным среди европеоидов «медленным» аллелям относятся аллели NAT2 (T341C) и NAT2 (G590A), аллель NAT2 (G857A) представлен в основном у монголоидов, а аллель NAT2 (G191A) встречается только у негроидов (Hein et al, 2000, 2006). Из данных литературы известно, что полиморфные варианты гена NAT2, которые обуславливают фенотип «медленного» ацетилирования, приводят либо к снижению активности фермента, либо к снижению его стабильности. Так, например, замена T на C в позиции 341 приводит к аминокислотной замене Ile114Thr и снижает максимальную скорость N-ацетилирования, тогда как замены G на A в позициях 590 (Arg197Gln) и 857 (Gly286Glu) обуславливают образование менее стабильного фермента. В настоящее время установлена ассоциация полиморфизма гена NAT2с различными заболеваниями.

ями и различной чувствительностью к лекарственным препаратам (Nebert 1997). Так, например, наличие «медленного» фенотипа ацетилирования является фактором риска развития рака молочной железы (Ambrosone et al, 1996) и рака мочевого пузыря [40]. Кроме того, генетический полиморфизм NAT2 может определять токсикологическое и фармакологическое действие лекарственных препаратов, которые подвергаются N-ацетилированию посредством данного фермента. Например, «медленные» ацетиляторы характеризуются более продолжительным фармакологическим эффектом, и, в то же время, обнаруживают повышенную чувствительность к некоторым лекарственным препаратам и побочным иммунотоксическим эффектам ариламинов и гидразинов [40]. Выявлены варианты парных сочетаний генотипов (GSTP1 313AA — GSTM1 D/D, GSTP1 313AA - NAT2 590AA, GSTP1 313GG - NAT2 481TT), предрасполагающих к развитию рака легкого [131]. Также установлено, что полиморфизм гена NAT2 коррелирует с развитием цирроза печени и портальной гипертензии [237].

Глутатион – S- трансферазы катализируют взаимодействие глутамата с различными алифатическими, ароматическими, эпоксидными и гетероциклическими радикалами широкого спектра соединений. Коферментом глутатион-S-трансфераз является глутатион-низкомолекулярный водорастворимый трипептид, который присутствует в высокой концентрации почти во всех клетках, а также вне клеток (Кольман, 2000). Глутатионовая антиоксидантная система эффективно защищает клетки от оксидативного стресса. Функциональная роль суперсемейства глутатион-S-трансфераз (GSTs) заключается в ферментативной конъюгации сульфгидрильной (SH₂) группы с электрофильными молекулами самих ксенобиотиков или их метаболитов, образовавшимися в процессе фазы активации. Синтез глутатион-S-трансфераз контролируется генами, расположенными на различных хромосомах, для каждого из них описан ряд полиморфных вариантов, которые влияют на функциональную активность ферментов. Полиморфизм ферментов семейства глутатион-S-трансфераз определяет индивидуальную чувствительность организма к

воздействию факторов внешней среды (Кукес, 2004). К настоящему времени у человека описано несколько классов цитозольных глутатион-S-трансфераз: α (GST A), μ (GST M), π (GST P), θ (GST T) и т.д. Деление на классы основано на степени гомологии аминокислотных последовательностей этих ферментов и их иммунореактивности.

В группу глутатион S-трансфераз входят ферменты, играющие важную роль в детоксикации ксенобиотиков посредством присоединения глутатиона к субстратам. Глутатион S-трансфераза пи-1 (GSTP1) встречается в эритроцитах. Наличие в эритроцитах транспортных систем для глутатион-модифицированных веществ позволяет предположить, что GSTP1 очищает эритроциты от ксенобиотиков. Полиморфизм Ile105Val (A>G) гена GSTP1 связан с заменой нуклеотида аденина (A) на гуанин (G), что приводит к замене аминокислоты в пептидной цепи молекулы фермента, вызывая снижение его активности и, следовательно, увеличение накопления в организме токсичных веществ. За счет этого носители генотипа G/G имеют повышенный риск развития различных форм рака. При курении риск развития рака легких и рака ротовой полости значительно увеличивается. Полиморфизм также влияет на предрасположенность к лейкемии и болезни Паркинсона. У лиц, имеющих вариант G, может быть повышена чувствительность к препаратам, используемым для химиотерапии рака.

Десинхронизация процесса детоксикации может наступить вследствие одновременного действия разных ксенобиотиков или в результате неблагоприятного сочетания в организме разных по своей активности изоформ ферментов детоксикации, в результате чего возникает повышенная чувствительность организма к различным ксенобиотикам.

В случае генетически детерминированного сочетания у индивидуума высокой активности фазы активации процесса биотрансформации ксенобиотиков с низкой активностью ферментов детоксикации, формируется максимально неблагоприятный вариант, обуславливающий значительно более высокий риск интоксикации и канцерогенеза [39]. На современном этапе, в усло-

виях крайне агрессивного средового воздействия ксенобиотиков на организм человека, изучение данной проблемы является особенно актуальным [146].

Также значительную роль в развитии и течении заболеваний желчевыводящих путей играют цитокины (интерлейкины), фактор некроза опухолей α . Цитокины (ЦК) – это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие коротко-дистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. ЦК определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток. Способность регулировать перечисленные функции обусловлена тем, что после взаимодействия цитокинов с комплементарными рецепторами на поверхности клеток, сигнал через элементы внутриклеточной трансдукции передается в ядро, где активируются соответствующие гены. Белки, продукты активированных цитокинами генов, синтезируются клетками и регулируют перечисленные выше процессы. В зависимости от того, какие клетки иммунной системы преимущественно стимулирует тот или иной ЦК, различают интерлейкины (IL), монокины или лимфокины. В настоящее время 37 интерлейкинов имеют цифровые обозначения (IL-1-37), остальные ЦК буквенные: CSF (колониестимулирующие факторы), OSM (онкостатин M), LIF (фактор, ингибирующий лейкозные клетки), TGF (трансформирующие факторы роста), CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), TNF (фактор некроза опухолей), интерфероны (IFN) и т.д. По механизму действия ЦК можно условно подразделить на следующие группы:

- Провоспалительные ЦК (IL-1, IL-6, IL-12, TNF α , IFN α , IFN β , IFN γ , хемокины – IL-8, MCP-1, RANTES и др.) продуцируются и действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительный ответ. Многие авторы отмечают, что высокий уровень этих ЦК является отражением активности и тяжести патологического процесса.

- Противовоспалительные ЦК (IL-4, IL-10, TGF β и др.), регулирующие специфические иммунные реакции ограничивающие развитие воспаления. Регуляторы клеточного и гуморального иммунитета (естественного или спе-

цифического), обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусными, цитотоксическими).

Спектры биологических активностей ЦК иммунной системы в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним ЦК. Во многих случаях в действиях ЦК наблюдается синергизм. Антигенная (АГ) стимуляция приводит к секреции ЦК «первого поколения» –IL-1 и -6, TNF- α , которые индуцируют биосинтез центрального регуляторного ЦК: IL-2, а также IL-3-5, INF- γ и др. В свою очередь, ЦК «второго поколения» влияют на биосинтез ранних ЦК. Такой принцип действия позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и амплифицировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее число клеток. IL-2 появляется в цитоплазме Т-клеток через 2 ч после стимуляции; IL-4 через 4 ч, IL-10 через 6 ч, IL-9 через 24ч. Пик выработки различных лимфокинов варьирует: 12 ч для IL-2, 48 ч для IL-4 и IL-5, 72 ч для IL-9 и INF γ .

Действие ЦК тесно связано с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма. При этом происходит модуляция как локальных, так и системных механизмов защиты. Одной из важнейших функций системы ЦК является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной системы в ответ на стресс. Усиление продукции определенных воспаления или факторов, стимулирующих рост лимфоцитов, может лежать в основе некоторых заболеваний. В то же время снижение уровня ряда ЦК также способно провоцировать заболевание.

Интерлейкин 4 (IL-4) продуцируется Т-хелперами-2 и является фактором дифференцировки для Т- и В-клеток. Наиболее сильный эффект IL-4 оказывает на регуляцию образования других ЦК посредством участия многочисленных биологических процессах, таких как иммунный ответ и воспалительные реакции. IL-4 ограничивает синтез макрофагами провоспалительных IL-1 β , -6, -8, -12, TNF- α , образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота. Кроме того, IL-4 служит кофактором пролиферации покоящихся В-лимфоцитов, а также индуцирует в этих клетках синтез IgE и IgG4. Известна

способность IL-4 генерировать активность лимфокин-активированных киллеров и усиливать противоопухолевую активность макрофагов. Дисрегуляция секреции IL-4 является ключевой в развитии аллергопатологии. Увеличение синтеза IgE в ответ на стимуляцию IL-4 приводит к усилению IgE-стимулированного синтеза ЦК тучными клетками, способными вырабатывать IL-4-б. Наибольшее функциональное значение имеет полиморфизм C589T IL-4. Для гена IL-4 наличие T в положении 589 ассоциировано с гиперпродукцией IgE [300]. В ряде исследований показана ассоциация полиморфизма с развитием ряда заболеваний, таких, как атопическая бронхиальная астма, муковисцидоз, инфаркт миокарда, эндометриоз, болезнь Крона. Носители подобного гена обладают повышенной склонностью к активации иммунной системы при хирургических вмешательствах, инфекциях, механическом воздействии на ткань. Кроме того, чаще развиваются гнойно-воспалительные осложнения, сепсис.

В группу факторов некроза опухолей включают TNF α и β (лимфотоксин). TNF α является продуктом моноцитов/макрофагов, эндотелиальных, тучных и миелоидных клеток, клеток нейроглии, в особых случаях – активированных T-лимфоцитов. Последние являются основными продуцентами TNF β , который образуется при действии на T-клетки АГ и митогенов значительно позже, чем TNF α (2-3 сутки после активации). Противоопухолевое действие, связанное с геморрагическим некрозом и давшее название семейству, однако не ограничивает спектр действий данных ЦК. Существует три основных направления действия TNF: цитотоксическое, направленное на клетки опухоли либо клетки, пораженные вирусами; иммуномодулирующее и противовоспалительное, вызываемое активацией макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и эндотелиальных клеток; влияние на метаболизм, способное привести к гипергликемии, резорбции кости и увеличению мышечного гликогенолиза, т.е. кахексии, наблюдаемой при некоторых паразитарных инфекциях.

В результате высвобождения TNF повышается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов, возникает внутрисосудистый тромбоз.

Концентрация циркулирующего TNF α обычно очень низка (<5 пг/мл), однако она резко возрастает (максимум за 90 мин.) после введения ЛПС и возвращается к норме в течение 4 ч. Высокие уровни TNF- α (>300 пг/мл) обнаруживают во время септического шока. Сохранение высоких уровней указывает на возможность возникновения нежелательных последствий. Полиморфизм в позиции -308 в промоторной области TNF- α модифицирует генную экспрессию. Продукция цитокина TNF- α напрямую связана с геном TNF- α . В генетических исследованиях [133, 291] показано, что в промоторной зоне гена TNF- α определяется несколько полиморфизмов. Наиболее часто встречаются три мутации: G \rightarrow A 308, G \rightarrow A 238, G \rightarrow A 863. Наличие гуанина (G) в данных нуклеотидных позициях и его замена на аденин (A) определяет часто встречающиеся аллели и характеризуется как полиморфизм гена TNF- α . Предшествующие исследования показали, что повышенная продукция TNF- α ассоциирована с полиморфизмом именно G-308A [178, 236, 265]. У носителей данного полиморфизма синтез белка происходит в 3 раза быстрее, вследствие этого увеличивается продукция цитокина TNF- α . Он является фактором риска развития бронхиальной астмы, рака молочной железы, эндометриоза, сахарного диабета 2 типа, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, рака щитовидной железы, невынашивания беременности, аллергии.

Поражение внепеченочных желчных протоков, вызывающее блок оттока желчи в кишечник, желчную гипертензию и холемию, приводит к эндогенной интоксикации, в основе которой лежат глубокие нарушения детоксикационной и синтетической функции печени [128]. В экспериментах доказано, что в течение двух недель после внепеченочной обструкции развивается выраженный холестатический гепатит, а через два месяца – цирроз печени [92, 225]. Большая роль в развитии фиброза печени отводится различным цитокинам, которые регулируют синтез многих ферментов и определяют течение воспалительного процесса. Так известно, что синтез коллагеназы активируется интерлейкинами 1, 6, 10, β - и γ -интерфероном, фактором некроза опухоли α (ФНО α), а тормозится интерлейкинами 4, 11, 13 [6, 41, 200].

Таким образом, представляет большой научный интерес комплексное исследование полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков и про- и противовоспалительных интерлейкинов у больных с синдромом механической желтухи.

1.3. Патопфизиология холестатических расстройств

Среди хирургических заболеваний печени и желчевыводящих путей наиболее тяжелыми являются те, которые сопровождаются окклюзией желчных протоков и последующим развитием механической желтухи (внепеченочного холестаза) [119, 125, 148]. Блок оттока желчи вызывает значительные нарушения пищеварения, сдвиги обменных процессов, изменения общей и локальной гемодинамики [3, 33, 119]. Внепеченочный холестаз – синдром, который проявляется характерными клинико-биохимическими признаками: желтушностью и/или зудом кожи, субфебрильной температурой, повышением в крови содержания холестерина, желчных кислот, фосфолипидов, β -липопротеидов, щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы, 5-нуклеотидазы и других экскреторных ферментов. Конъюгированная гипербилирубинемия является специфичной для холестаза в том случае, если одновременно отмечается повышение уровня ЩФ. Однако гипербилирубинемия выявляется непостоянно, и ее наличие свидетельствует о тяжелом поражении гепатоцитов или желчных протоков. В то же время нормальный уровень билирубина не исключает холестаза [24].

Холестаз, обусловленный механическим препятствием, быстро приводит к холестатической интоксикации, холангиту [224], прогрессирующей печеночной недостаточности, выражающейся сложными симптомокомплексами нарушений, ведущей причиной которых является угнетение детоксикационной и синтетической функций печени (Земсков В.С. и др., 1992; Паршиков В.В., 2010; Chazouilleres O. et al., 1996). Степень и скорость изменений в печени зависят от темпа нарастания желчной гипертензии, нарушения микроциркуляции, гипоксии тканей, наличия воспаления в протоках и

продолжительности патологического воздействия (Доценко Г.Д. и др., 1988).

Нарушения функции печени и характеризующие их изменения клинико-лабораторных маркеров в хирургической практике встречаются часто, но интерпретируются различно, так как параллельно с прогрессированием холестаза развиваются явления печеночной недостаточности. К тому же, в понятие печеночной недостаточности всеми вкладывается разный смысл.

В то же время, ранняя диагностика печеночной недостаточности крайне сложна при отсутствии манифестирующей желтухи и печеночной энцефалопатии в связи с большим разнообразием функций печени [172]. Известно более 1000 тестов для диагностики нарушений последних, однако, ни один из них не является строго специфическим. Лабораторная диагностика и прежде всего биохимические исследования позволяют с известной степенью достоверности судить о ранних нарушениях тех или иных функций органа и адекватности их коррекции. Лишь по суммарным результатам тестов и лабораторных данных можно судить о функциональном состоянии печени, подтвердить ее поражение и сделать заключение о степени его тяжести [10, 14, 34, 72].

Хирургические вмешательства у больных с механической желтухой, выполняемые по экстренным показаниям, сопровождаются большим числом осложнений, а летальность достигает 15-30%, что в 4 раза выше, чем в тех случаях, когда холестаз удается ликвидировать до операции [9, 10, 16, 46, 49].

Печеночная недостаточность является, по мнению Э.И. Гальперина (1978), понятием клинико-биохимическим [34]. Х.Х. Мансуров (1987) под ней понимает нарушение одной или нескольких функций органа [101]. Другие авторы считают, что к печеночной недостаточности следует относить те случаи поражения печени, которые ведут к расстройствам деятельности центральной нервной системы [153]. Э.И. Гальперин полагает, что под печеночной недостаточностью нужно понимать такое «состояние, при котором имеется несоответствие между потребностями организма и возможностью печени в удовлетворении этих потребностей» [34]. Э. И. Гальперин с соавторами (2014) рассматривают печёночную недостаточность как более широкое поня-

тие, включающее в себя не только различные степени нарушения функций печени, но и гепатоцеребральную недостаточность, финалом которой является печёночная кома [31]. С употреблением в качестве синонимов печеночной недостаточности терминов «холемия», «гепатаргия», «большая кома» и «малая кома», «шоковая печень», «аммиачная интоксикация» связано существование разнообразных классификаций печеночной недостаточности. Желчная гипертензия является одной из наиболее частых причин печеночной недостаточности [35, 53]. Повышение давления в желчных протоках приводит к нарушению секреции гепатоцитов, так как для выделения секрета в просвет желчных капилляров им приходится преодолевать большее сопротивление. Нарушаются крово- и лимфообращение в печени, изменяется микроциркуляция органа. Все эти факторы ведут к дистрофическим изменениям в гепатоцитах. Возникают они и при резкой декомпрессии протоков во время операции.

Современные представления о патофизиологии холестаза основываются преимущественно на данных экспериментальных, биохимических и инструментальных исследований, дополненных клиническими наблюдениями и несмотря на прогресс медицинской науки носят все еще гипотетический характер. При механической желтухе возникает препятствие для оттока желчи из печеночных ацинусов. Повышение давления выше 2,7 кПа (270 мм вод. ст.) в желчных капиллярах приводит к разрыву контактов между гепатоцитами, и желчь проникает в пространства Диссе, а далее в лимфу и в кровь. При давлении свыше 300 мм вод. ст. желчь может попадать в синусоиды. Считается возможным и трансгепатоцитарный обратный ток желчи за счет изменения электрического заряда на мембранах гепатоцитов. Кроме того, часть желчи под повышенным давлением на уровне портальных триад просачивается в соединительную ткань триад, а далее - в находящиеся здесь лимфатические капилляры, попадая затем в кровь. Увеличение содержания желчных кислот в крови может вызвать гемолиз эритроцитов, лейкоцитоз, снижение свертывания крови, повышение проницаемости мембран и развитие воспалительного процесса на месте контакта с тканями: печеночный

некроз, реактивный гепатит [149]. При нарастании давления в желчных капиллярах нарушается микроциркуляция и кровоснабжение клеток печени, повреждаются мембраны желчных протоков и гепатоциты. Секреция билирубина и желчных кислот может полностью прекращаться, при этом желчь становится бесцветной (белая желчь) и напоминает слизистую жидкость.

Патогенез поражения печеночных клеток при синдроме механической желтухи заключается в повреждении мембран гепатоцитов за счет снижения содержания в них фосфатидилхолина; в метаболических нарушениях окислительных процессов (накопление в гепатоцитах свободных жирных кислот и триглицеридов), приводящих к оксидантному стрессу; секреции купферовскими клетками провоспалительных цитокинов; трансформации эндотелиальных клеток в фибробласты; развитии инсулинорезистентности, приводящей к нарушению липогенеза, обмена глюкозы [3, 119].

Установлено, что при непродолжительной (несколько дней) блокаде оттока желчи развивается относительная адаптация гепатоцитов к холестазу, что сопровождается уменьшением секреции желчи и снижением активности некоторых ферментов печени. При длительной обтурации желчевыводящих путей происходит срыв этих адаптационных механизмов [9, 231]. Согласно данным А.И. Краковского и В.П. Пискунова (1976) при прогрессировании холестаза в застойной желчи определяется высокий уровень аммиака.

Большой интерес представляют морфологические исследования печени при внепеченочном холестазе, описываются отличающиеся сроки развития тех или иных изменений [294]. Так, например, пролиферация желчных протоков и эпителия, секретирующего бикарбонаты и воду, по данным F. Blumgart (1978) начинается с 21 дня развития холестаза, в исследовании И.П. Парфенова (2000) – к 14 дню, В.К. Кана (1998) - пролиферация желчных протоков и изменения гепатоцитов развиваются уже через 36 часов после обструкции желчных протоков. Примерно через 2 недели степень изменений в печени уже не зависит от продолжительности холестаза. А.С. Логинов и Ю.Е. Блок (1987) предположили развитие холестатического гепатита уже че-

рез 10 дней с момента обструкции [92]. Г.Д. Доценко (1988) указал на зависимость степени и скорости изменений печени от темпа нарастания желчной гипертензии, нарушения микроциркуляции, гипоксии тканей, наличия воспаления в протоках и продолжительности патологического воздействия. При длительном холестазах формируется билиарный цирроз. Поля фиброзной ткани в портальных зонах сливаются, приводя к уменьшению размеров долек. Мостовидный фиброз соединяет портальные тракты и центральные участки. В зарубежной литературе встречается упоминание об обратимости перипортального фиброза при устранении причины обструкции желчных путей [225].

Нарушение выделения основных компонентов желчи в печеночные протоки при холестазах оказывает токсическое действие на гепатоциты с нарушением их функции и ведет к изменению свойств и структуры клеточных мембран. Так, повреждение митохондрий, содержащих ферменты окислительного фосфорилирования, цикла Кребса, АТФ-азу, ведёт к нарушению катаболизма нейтральных жиров, и прежде всего жирных кислот (в связи с чем страдает энергетический баланс), а также нарушению синтеза нейтральных жиров и фосфолипидов. Повреждение рибосом и зернистой эндоплазматической сети сопровождается нарушением синтеза белков, многочисленных ферментов. Сдвиги протеолитических ферментов, ферментов дезаминирования и окисления влекут за собой нарушение процесса катаболизма белков, в результате чего промежуточные продукты белкового обмена включаются в обменные циклы других веществ. Изменение конечных этапов катаболизма белков приводит к нарушению детоксицирующей функции печени. Повреждение клеток периферических зон долек печени и ферментных систем этих зон (глюкозо-6-фосфатазы, гексокиназы) сопровождается нарушением глюконеогенеза, а повреждение клеток центральных зон долек печени - нарушением гликолиза. Повреждение незернистой эндоплазматической сети ведёт к нарушению синтеза и катаболизма холестерина и синтеза желчных кислот. Нарушение синтеза желчных кислот является причиной расстройства желчеобразующей и желчевыделительной функций печени, зависящих в значи-

тельной мере и от состояния пигментного, липидного, белкового и минерального обмена, а также клиренсной функции печени [34].

При окклюзии желчных протоков возникает компенсаторная связь между желчной и лимфатической системами печени. Главной функцией лимфатической системы печени является дренирование интерстициального пространства и возвращение нереабсорбированных белков в кровеносное русло (Dumont, Mulholland, 1960). Таким образом, увеличивается продукция лимфы печенью, расширяются пресинуоидальные пространства Диссе, через которые осуществляется сброс желчи и продуктов метаболизма в расширенные лимфатические сосуды перипортальных полей. Благодаря этому сбросу лимфатическая система выполняет функцию дренажа, что приводит к уменьшению отека органа, улучшению гемодинамики и обменных процессов в ней (К.С.Ковальская, 1978; А.В. Вахидов и др., 1995).

Таким образом, остаются дискуссионными вопросы диагностики, клинической манифестации, оценки степени тяжести, определения сроков развития печеночной недостаточности, её главных прогностических критериев, а также роль компенсаторных механизмов печени при внепеченочном холестазе [51, 64, 105].

1.4. Классификации печеночной недостаточности

На сегодняшний день различными авторами предложено множество оригинальных классификаций печеночной недостаточности, однако, ни одна из них не является общепринятой. Так Р.Т. Панченков (1986) предложил классифицировать печеночную недостаточность по фазам: 1) компенсированная фаза, 2) субкомпенсированная фаза, 3) декомпенсированная фаза. Клиническое течение декомпенсированной фазы подразделил на стадии: I – легкая, латентная, скрытая; II – средняя, явная; III – прекоматозная; IV - коматозная.

Разработаны также биохимические классификации, определяющие степень печеночной недостаточности, например, по уровню билирубина в крови. Одной из таких классификаций является классификация Зиневича В.П.

(1986): I стадия (компенсированная) – содержание общего билирубина 21-50 мкмоль/л; II стадия (субкомпенсированная) – уровень билирубина 51-100 мкмоль/л; III стадия (декомпенсированная) – 101-200 мкмоль/л; IV стадия (терминальная) – 201-360 мкмоль/л и более.

В.Г.Астапенко с соавт. (1985) разработали градацию печеночной недостаточности, адаптированную к механической желтухе, хроническому гепатиту с холестазом, первичному билиарному и портальному циррозам печени. Выявлено 7 наиболее информативных признаков: билирубин, АсАТ, АлАТ, фруктозо-1,6-дифосфатальдолаза, щелочная фосфатаза, альбумин, белковые фракции. На основе обработки данных с помощью компьютера выделены три стадии печеночной недостаточности: I стадия – отражает временные нарушения между функциональными возможностями и метаболическими потребностями организма, при терапии может быть обратима; II стадия – резко выраженные клинические симптомы и нарушения функциональной деятельности печени; включение гемосорбции приводит к клиническому улучшению, но нормализации биохимических показателей не происходит; III стадия – резко выраженные клинические симптомы печеночной недостаточности и появление психоневрологической симптоматики.

Сопоставление данных радиогепатографии с показателями уровня интоксикации по тесту молекул средней массы и биохимическими параметрами позволило С.Г. Шаповальянцу (1992) выявить достоверные различия ряда количественных показателей в зависимости от степени тяжести желтухи и рекомендовать использование показателей клиренса крови, времени максимального накопления радиофармпрепарата в печени для объективной количественной оценки степени тяжести механической желтухи (табл. 1).

В 1995 году Э.И. Гальперин на основании гипотезы о том, что типы нарушения портальной гемодинамики соответствуют стадиям нарушения функционального состояния печени, предложил четырехстадийную классификацию печеночной недостаточности. В первой стадии заболевания печень реагирует защитной реакцией в виде снижения базального кровотока, но при

этом сохраняется способность усиления кровотока, при нагрузке (хороший функциональный резерв). Во второй стадии – при хронизации процесса – нормализуется базальный кровоток, но снижается функциональный резерв. В третьей – при длительном течении процесса – увеличивается базальный кровоток, возможно в результате шунтирования крови по внутривенным портокавальным анастомозам; функциональный резерв резко снижен или отсутствует. В четвертой стадии – при манифестирующей печеночной недостаточности – снижается базальный кровоток с отсутствием или резким снижением функционального резерва.

Таблица 1

Критерии тяжести печёночной недостаточности (С.Г. Шаповальянц, 1992)

Критерии	Степень печеночной недостаточности		
	I (легкая)	II (средняя)	III (тяжелая)
Длительность желтухи	0-7 дней	7-14 дней	Более 14 дней
Энцефалопатия	Нет	Снижение аппетита, адинамия, бессонница	Отсутствие аппетита, выраженная адинамия, эйфория
Гемодинамические показатели	Стабильные	Стабильные	Гипотония
Диурез	Достаточный	Достаточный	Снижен
Билирубин сыворотки крови, мкмоль/л	0-100	100-200	Выше 200
Уровень мочевины сыворотки крови	Не изменён	Не изменён	Повышен
Альбумин/глобулиновый коэффициент	Более 1,2	1,2-0,9	Менее 0,9
Нарушение поглотительно-выделительной функции гепатоцитов [данные радиогепатографии: Tмакс (норма - до 25 мин)]	До 50	50-60	Более 60
Снижение печёночного кровотока	На 25-30%	На 30-50%	Более 50%

В 2009 г. на Пленуме Правления Ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ отмечено, что печеночная недостаточность при механической желтухе чаще носит скрытый характер и редко сопровождается явлениями энцефалопатии в отличие от печеночной недостаточности при циррозе печени. Предложена рабочая классификация печеночной недостаточности (Гальперин Э.И., 2009). Классификация печеночной недостаточности (ПН) должна содержать информацию о форме (Ф), стадии (С) и причине (П), ее вызывающей: I. Формы ПН: 1) эндогенная, 2) экзогенная (портосистемная), 3) смешанная. II. Стадии ПН: 1) скрытая – дисфункция печени без клинических проявлений, положительные нагрузочные пробы; 2) легкая энцефалопатия (тремор, смена настроения, вялость, головная боль, апатия, нарушение сна, снижение внимания, минимальная дезориентация в пространстве и времени, расстройство письма, двигательное возбуждение); 3) дезориентация, кома. III. Причина ПН (цирроз печени, массивная резекция печени, механическая желтуха, тяжелое оперативное вмешательство). Безусловно, классификация должна быть удобной для клинической практики.

Позже Э.И. Гальпериным (2012) предложена классификация тяжести механической желтухи [30]. Определены лабораторные признаки (общий билирубин и общий белок сыворотки крови), осложнения механической желтухи (холангит, почечная недостаточность, энцефалопатия, желудочно-кишечное кровотечение, сепсис), указывающие на тяжесть, а также учтена злокачественность опухоли – “этиологический фактор”. Выбранным признакам присвоены балльные оценки: общий билирубин сыворотки крови (мкмоль/л): <60 – 1 балл, 60–200 – 2 балла, >200 – 3 балла. Общий белок сыворотки крови (мкмоль/л): >65 – 1 балл, 65–55 – 2 балла, <55 – 3 балла. Каждое осложнение механической желтухи и “опухолевый фактор” оцениваются в 2 раза выше балла билирубина и зависят от уровня билирубинемии, т.е. билирубин 1 балл – осложнение 2 балла, билирубин 2 балла – осложнение 4 балла и билирубин 3 балла – осложнение 6 баллов. Определены классы тяжести механической желтухи (А, В, С) путем сочетания балльных оценок выявленных признаков: класс

А – ≤ 5 баллов, класс В – 6–12 баллов, класс С – ≥ 16 баллов. Классификация, по мнению автора, позволяет определить прогноз предстоящей операции и лечебные действия, зависящие от тяжести холестаза [30, 31].

По мнению Черного В.И., Э.И. Гальперин с коллегами дают чрезвычайно общую трактовку: печеночная недостаточность - это состояние, при котором имеется несоответствие между потребностями организма и возможностями печени в удовлетворении этих потребностей [150]. Градации такого несоответствия колеблются в широких границах, начиная от субклинических проявлений и кончая выраженными нарушениями [34].

Чтобы избежать подобных недостатков, Е.А. Лужников предлагает классификацию гепатопатий в зависимости от степени тяжести, в которой термин «печеночная недостаточность» является синонимом гепатопатии III степени [94]. Классификацию гепатопатий Е.А. Лужникова цитируем по С.Г. Мусселису [70]:

Гепатопатия I степени. Клинических признаков поражения печени нет. Нарушения функции печени выявляются только при лабораторных и инструментальных исследованиях. В биохимических анализах крови отмечается незначительное повышение показателей, отражающих повреждение гепатоцитов и снижение их функциональной активности. Концентрация билирубина общего составляет $19,1 \pm 2,1$ мкмоль/л, непрямого - $6,3 \pm 0,3$ мкмоль/л, АСТ - $1,4 \pm 0,05$ мкмоль/ч*л, АЛТ - $1,5 \pm 0,03$ мкмоль/ч*л, ЛДГ общая - $9,2 \pm 1,0$ мкмоль/с*л⁻¹, протромбиновый индекс (ПТИ) - $91,4 \pm 2,1$ %.

Гепатопатия II степени. Развиваются симптомы нарушения ЦНС в виде заторможенности или агрессивности. При осмотре отмечается увеличенная и болезненная при пальпации печень, кожные покровы и склеры иктеричные. При лабораторных и инструментальных исследованиях выявляются значительные поражения паренхимы печени. В анализах крови - повышение концентрации билирубина общего до $95,2 \pm 22,2$ мкмоль/л, непрямого - $41,23 \pm 9,1$ мкмоль/л, АСТ - $3,2 \pm 0,9$ мкмоль/ч*л, АЛТ - $6,9 \pm 1,3$ мкмоль/ч*л, ЛДГ общая - $29,3 \pm 0,87$ мкмоль/с*л⁻¹, протромбиновый индекс (ПТИ) - $63,2 \pm 4,1$ %.

Гепатопатия III степени (печеночная недостаточность). Ведущим симптомом в клинике отравления становится энцефалопатия, крайним проявлением которой является печеночная кома. Патология печени выражается признаками тяжелого поражения гепатоцитов. Степень цитолиза столь значительна, что страдают все виды обмена. В крови в высоких концентрациях накапливаются реакционно-активные продукты нарушенного метаболизма, дающие токсический эффект. На фоне коагулопатии отмечаются выраженная желтуха и повышение кровоточивости. Концентрация билирубина общего в крови колеблется в пределах 191,6 - 368,8 мкмоль/л, билирубина прямого - 104,4-192,5 мкмоль/л, билирубина непрямого - 86,9-174,1 мкмоль/л. В крайне тяжелых случаях АСТ достигает 8,92 мкмоль/ч л, АЛТ -14,8 мкмоль/ч л, ЛДГ - 54,2 мкмоль/с*л⁻¹, протромбиновый индекс снижается до 25,2 %.

А.И. Хазанов выделяет два вида печеночной недостаточности, в зависимости от степени ее тяжести: большую и малую [151]. Под малой печеночной недостаточностью он подразумевает любые нарушения функции печени без энцефалопатии, а под большой печеночной недостаточностью - такие нарушения функции печени, которые приводят к энцефалопатии. Малую печеночную недостаточность автор называет также «гепатопривной», или «гепатодепрессивной», выделяя тем самым две основные фазы печеночной недостаточности: малая ПН - гепатодепрессия; большая ПН - гепатаргия. Индикаторы большой и малой ПН одни и те же, но степень их нарушений значительно более выражена при большой ПН. Функциональные печеночные пробы при этом А.И. Хазанов предлагает классифицировать по сущности нарушений гепатобилиарной системы, которые эти пробы отражают. В результате такого подхода были выделены следующие синдромы: цитолитический синдром; синдром малой печеночной недостаточности; мезенхимально-воспалительный (иммуновоспалительный) синдром; холестатический синдром; синдром портакавального шунтирования (синдром отключения печени); синдром регенерации и опухолевого роста печени.

Д.Н. Сизов (1998), рассматривая нарушения функции печени как ком-

понента полиорганной недостаточности, предлагает систему оценки последовательно развивающихся органических повреждений, формулируя понятия дисфункции, недостаточности и несостоятельности (табл. 2).

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика стадийности органических повреждений

Печень	Дисфункция	Цитолиз (АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГДГ) Билирубинемия (до 60 ммоль/л) Гепатопротекторы
	Недостаточность	Гипоальбуминемия (<15 г/л) Снижение протромбина (до 60%) Плазмообмен
	Несостоятельность	Печеночная кома Геморрагический синдром Использование ксеногепатоцитов

В 1999 году Р.Е. Лахин предлагает классификацию, в которой выделены экскреторная (механическая желтуха и др.) и клеточно-печеночная (цирроз печени, токсический гепатит и др.) формы печеночной недостаточности, а также две степени.

Декомпенсированная степень определяется при наличии двух и более признаков (табл. 3).

И.П.Парфенов (2000) в своей классификации учитывает основные факторы развития печеночной недостаточности при механической желтухе опухолевого генеза [118]. Эта классификация отражает патогенетическую сущность и фазность изменений, происходящих в печеночной паренхиме на разных сроках механической желтухи. 0 степень - билирубин плазмы крови - до 50 мкмоль/л, длительность желтухи - до 1 недели (или рецидивирующая желтуха), морфологические изменения печени - центролобулярный холестаз легкой степени линейная скорость портального кровотока печени не изменена.

Таблица 3

Степени и формы печеночной недостаточности

Признаки	Степени и формы печеночной недостаточности			
	Компенсированная		Декомпенсированная	
Формы печеночной недостаточности	эскреторная	клеточно-печеночная	эскреторная	клеточно-печеночная
Печеночная Энцефалопатия	1-я стадия		2-4 стадии	
Общий билирубин, мкмоль/л	менее 100,6	-	более 100,6	-
Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода	-	Нет	-	Да
Альбумин, г/л	более 30,0	более 21,2	менее 30,0	менее 21,2
Протромбиновый индекс, %	-	более 72,6	-	менее 72,6

I степень - билирубин плазмы крови - до 170 мкмоль/л длительность желтухи - до 2 недель, морфологические изменения печени - выраженный центрлобулярный холестааз линейная скорость портального кровотока печени снижена до 10-15%. II степень- билирубин плазмы крови - 170 - 300 мкмоль/л, длительность желтухи - 2 - 4 недели, морфологические изменения печени - выраженный центрлобулярный холестааз с переходом на вторую зону и пролиферация эпителия в портальных трактах, линейная скорость портального кровотока печени снижена до 50-60 %. III степень - билирубин плазмы крови - свыше 300 мкмоль/л, длительность желтухи - свыше 4 недель, морфологические изменения печени - субтотальный холестааз, некробиоз и некроз гепатоцитов третьей зоны, выраженная пролиферация билиарного эпителия и желчных протоков, разрастание соединительной ткани, гиблиолимфоцитарный инфильтрат в портальных трактах линейная скорость

портального кровотока печени снижена на 30-40 % от нормы [118].

В.Д. Федоров, В.А. Вишнеvский (2004) предложили свою балльную классификацию (табл. 4, 5). Несмотря на множество предлагаемых различными авторами классификаций печеночной недостаточности при механической желтухе в широкой хирургической практике все они не нашли практического применения. Связано это, по нашему мнению, с тем, что в основу этих классификаций положена только клиническая картина, один или несколько факторов развития печеночной недостаточности или сложные громоздкие таблицы, в которых учитываются чуть ли не все лабораторные и биохимические показатели крови.

Таблица 4

Балльная оценка тяжести печеночной недостаточности при механической желтухе

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Длительность желтухи, дни	< 7	7-14	> 14
Общий билирубин, мкмоль/л	< 100	100-200	> 200
Альбумин - глобулиновый коэффициент	> 1,2	1,2 - 0,9	< 0,9
Наличие неврологической симптоматики	0	слегка выражены	выраженная (пресопорозное состояние)

Таблица 5

Степень тяжести механической желтухи и исход заболевания

Степень тяжести желтухи	Количество баллов	Общая летальность, %
Легкая	4-5	0
Средняя	6-8	10,5
Тяжелая	9-12	42,9

В последние 10 лет широкое признание получили методы чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств, как для временной декомпрессии желчных путей, так и в виде самостоятельного метода лечения [7, 22, 167, 193, 259, 287]. Эндобилиарные вмешательства удается осуществлять независимо от уровня и протяженности обтурации желчных путей. В пользу антеградных эндобилиарных вмешательств на желчных путях говорит и тот факт, что осложнения и летальность при них составляют от 3 до 10% [38, 137, 193, 282], в то время как при ретроградных - 1,1% - 16% [18, 46, 57, 105,

107, 127, 147, 154, 168, 185, 194, 203, 209, 210, 211, 223, 258, 269]. Важная роль в исключении внепеченочного холестаза принадлежит ультразвуковому исследованию (УЗИ) и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) [23, 28, 43, 51, 105, 119, 127, 204, 210, 283]. Характерным признаком блокады внепеченочных желчных путей является надстенотическое расширение протоков, в том числе внутripеченочных (данные УЗИ). С помощью ЭРХПГ выявляются уровень и выраженность механической блокады желчных путей [23, 46, 51, 117, 127, 168, 169]. Все другие методы, в том числе и компьютерная томография, оказались менее информативными [275].

1.5. Современные подходы к хирургическому лечению синдрома механической желтухи

Несмотря на стремительное развитие миниинвазивных технологий и модернизацию диагностического оборудования, проблемы диагностики и дифференциальной диагностики причин обтурации желчных путей в настоящее время не потеряли актуальности [43, 54, 58, 90, 103, 125, 163, 183, 198]. Хирургические методы лечения механических желтух известны уже более 100 лет и постоянно совершенствуются [52]. Однако, все успехи оперативной хирургии, анестезиологии и интенсивной терапии не позволяют существенно снизить уровень летальности, который, по данным современных авторов, остается высоким, на уровне 20 - 30% [7, 16, 36, 234]. С внедрением в хирургию желчных путей современных технологий безусловно меняется хирургическая тактика [22, 51, 75, 79, 98, 167, 168, 196, 235, 274, 279]. Ведущее место в диагностике занимают малоинвазивные методы с применением ультрасонографии и эндоскопии [22, 51, 90, 113, 117, 167, 168, 196, 210, 223, 289]. В лечении больных с механической желтухой многие авторы являются приверженцами двухэтапного способа, включающего в себя различные варианты эндоскопических вмешательств [79, 144, 207, 209, 211] и операций под контролем УЗИ [104, 137, 142]. Так было доказано, что эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) с последующей лапароскопической холецистэкто-

мией, операция из минилапаротомного доступа или одноэтапная лапароскопическая операция [278] дают меньшее число соматических и хирургических осложнений, чем открытое вмешательство на желчных путях [25, 113, 228]. В современной литературе приводятся данные, что антеградные чреспеченочные вмешательства под контролем УЗА и рентгенотелевидения могут компенсировать ограничения ретроградных эндоскопических методов и позволяют уменьшить количество и риск осложнений [28, 57, 107, 115, 143, 174, 181, 192, 196, 207, 228, 254, 274, 292]. Лечебная тактика при механической желтухе в настоящее время стала более активной в связи с разработкой различных методов литоэкстракции и литотрипсии [28, 51, 77, 102, 104, 115, 149, 161, 205, 209, 251]. Выполнение радикальных операций после разрешения механической желтухи позволяет добиться снижения частоты послеоперационных осложнений до 26,3 % и летальности - 5,3 % [159].

Однако, данные разных авторов противоречивы, вариабельны предлагаемые виды операций и показания к ним, сроки их выполнения [5, 27, 32, 109, 137]. Роль малоинвазивных методов, их преимущества и недостатки в сравнении с традиционными способами операций являются предметами дискуссий [1, 58, 109, 171, 183, 185, 238]. Так выводы зарубежных авторов и последних мета-анализов говорят о том, что предоперационное дренирование желчных путей достоверно не снижает летальности и частоту послеоперационных осложнений [175, 187, 240, 244, 255, 259, 260, 270, 281]. В России хирурги по-прежнему проводят декомпрессию желчных протоков в 2 этапа [19, 58, 125, 129, 136, 137, 142, 144]. Полагают, что выполнение паллиативных операций на фоне высокой гипербилирубинемии в 54% наблюдений сопровождается развитием осложнений, в 9,8% – летальными исходами, а радикальных операций – в 60 и 15% соответственно [36]. Таким образом, представляет научный интерес провести собственный анализ методов диагностики и лечения больных с синдромом механической желтухи и разработать лечебно-диагностический алгоритм.

Формирование билиодигестивных анастомозов в воротах печени является актуальной проблемой в хирургии заболеваний периампулярной зоны [20, 26,

54, 87, 125, 156, 158, 227, 248, 297]. На сегодняшний день, несмотря на множество предложенных методик формирования билиодигестивных анастомозов [188, 273], ни одна из методик не может гарантировать защиту от несостоятельности и стеноза [2, 13, 69, 73, 120, 122, 123, 124, 132, 156, 188, 197, 203, 208, 272, 295]. В настоящее время хирургическое формирование билиодигестивных анастомозов сопровождается уровнем осложнений 10-15%, а летальностью – 2,5% [20, 26, 50, 87, 93, 267, 295]. Рецидив стриктуры после реконструктивных операций возникает в 5,8-35% случаев (Э.И.Гальперин и др., 1991; В.М.Русинов, 2011; Погосян Г.А, 2014). Причинами рубцевания билиодигестивных анастомозов являются нарушение питания и иннервации тканей, рефлюкс-холангит (Э.И.Гальперин и др., 1982; Н.Ф.Кузовлев, 1990, Агаев Б.А., 2011).

Тетрагепатикоеюностомия является редким видом дренирования билиарной системы, поэтому варианты ее выполнения остаются дискуссионными [35]. Ряд авторов предлагает, как альтернативу высокому билиодигестивному анастомозу, наружное дренирование, дренирование на каркасе [2, 85, 123, 156, 158, 160, 176, 177] или комбинированный метод, сочетающий в себе элементы наружно-внутреннего дренирования наряду с использованием каркаса [26].

Общеизвестной является методика формирования гепатикоеюноанастомоза конец в бок с кишкой по Ру узловыми швами [13, 19, 29, 69, 95, 132, 156, 160, 215, 222], что, по мнению ряда авторов, создает надежное отведение желчи и препятствует дигестивно-билиарному рефлюксу [219]. Некоторые авторы высказывают мнение, что удлинение изолированной петли Ру до 70-80 см рефлюкс не предотвращает [189]. Данной классической методикой невозможно воспользоваться при высоких блоках желчевыводящих путей, поскольку не удастся адаптировать слизистые оболочки протока и кишки [214]. При низком делении общего печеночного протока на долевые и сегментарные анастомозировать с кишкой должны несколько протоков [191]. В этой ситуации решить данную техническую задачу только классической методикой не представляется возможным. Э.И.Гальперин и соавторы (2004) рекомендуют при высоких рубцовых стриктурах печеночных протоков несколько

способов гепатикоеюностомии: продольный гепатикоеюноанастомоз, продольный гепатикоеюноанастомоз с дополнительным рассечением долевых протоков, сшивание правого и левого печеночных протоков и формирование гепатикоеюноанастомоза с новым конфлюенсом, отдельное наложение гепатикоеюноанастомоза с правым и левым печеночными протоками с использованием сменного транспеченочного дренажа [160].

Наиболее близким по технической сущности является способ бигепатикоеюностомии на сменном транспеченочном дренаже по Э.И.Гальперину, где сменный транспеченочный дренаж проводили через одну долю печени, перегибали его в просвете кишки и пропускали через протоки другой доли печени [19]. Недостатками данной методики являются ее техническая сложность и опасность из-за возможного повреждения магистральных сосудов печени, сомнительная герметичность соустья из-за отсутствия прецизионных швов в области анастомоза, необходимость замены транспеченочного дренажа, возможность развития таких осложнений как несостоятельность анастомоза, транслокация дренажа, желчно-геморрагический затек, гемобилия, образование ложного хода в печени при проведении чреспеченочного дренажа с его вторичным инфицированием, стеноза, пролежней по ходу дренажа и обтурации просвета трубки замазкообразной желчью [29, 158]. Еще одним важным недостатком методики является сложность подбора соответствующего диаметра дренажа диаметрам протоков, которая влечет за собой неудовлетворительную герметичность анастомозов. Все вышперечисленное свидетельствует о том, что поиск оптимального дренирования желчных путей, в том числе и при высоких блоках, еще не окончен.

1.6. Оценка результатов хирургического лечения больных с синдромом механической желтухи

Проблема оценки результатов хирургического лечения непосредственно самим пациентом остается актуальной и в настоящее время [29, 68, 140, 263]. Эффективность хирургического, да и любого другого вида лечения, ос-

новывается на изменении клинических и биохимических данных. В абдоминальной хирургии - это наличие или отсутствие жалоб, общих и специфических симптомов, уровень эритроцитов и гемоглобина, лейкоцитоз, изменения лейкоцитарной формулы, изменения показателей азотистого обмена, билирубина. Важно понимать, что все вышеупомянутые параметры не позволяют оценить самочувствие непосредственно самого больного и его функционирования, а также степень адаптации в повседневной жизни [68, 140, 195].

Одной из первых шкал, которая была предложена для оценки результатов оперативного лечения явилась 5-уровневая шкала Visick (1948) [299]. Автор апробировал ее у больных, перенесших гастрэктомия. В основу критериев были положены клинические проявления болезни оперированного желудка и их влияние на повседневную жизнь больных в качестве показателя общего благополучия. Шкала находила широкое применение на протяжении нескольких десятилетий. Но к настоящему времени накоплен значительный негативный опыт ее применения, связанный, прежде всего, с низкими надежностью, валидностью и чувствительностью [217, 266, 277]. В современных условиях эта шкала не может быть рекомендована для оценки эффективности хирургического лечения язвенной болезни [82].

Альтернативой шкале Visick явилась шкала D. Johnston, в которой автор предложил присвоить каждому признаку (рецидив язвы, летальный исход и т.п.) определенное количество баллов в зависимости от его выраженности [230]. Шкала оказалась не лишена ряда существенных недостатков: субъективизм в оценке тяжести того или иного симптома (оценивает врач, а не больной), произвольное начисление баллов (летальный исход – 50 баллов, рецидив язвы – 5 баллов), и потому получила распространение лишь в работах научных школ университета автора.

Предпосылками введения в медицинскую терминологию понятия «качество жизни» явились статьи середины 60-х годов прошлого столетия [303]. В них нашло отражение мнение о том, что для получения полноценной картины о состоянии здоровья пациента недостаточно использовать результаты

лишь физикальных, лабораторных и инструментальных методов исследования [139, 195]. Впервые словосочетание «качество жизни» использовал J.Erkinton в 1966 г. во время дискуссии о важности всестороннего изучения последствий болезни. Ранее оно использовалось исключительно как социологическое понятие [303].

В 1977 году термин «качество жизни» был официально признан как медицинский и появился в одной из рубрик «Cumulated Index Medicus» [110]. В настоящее время исследование качества жизни является удобным и информативным методом, позволяющим оценивать самочувствие пациентов, использовать результаты таких исследований для оценки эффективности любого вида лечения и динамики любого заболевания [139, 250, 264], а следовательно, позволяет врачам максимально помогать пациенту, не отдаляясь от принципа «лечить больного, а не болезнь», сформулированного профессором С.П.Боткиным в середине XIX века [55].

Качество жизни (КЖ) – совокупность объективных и субъективных характеристик, отражающих ощущение жизненного комфорта, физического благополучия, психологические особенности личности, бытовой и трудовой активности. По мнению ряда авторов [110, 264, 302] современное понятие качества жизни тесно связано с определением «здоровья». Всемирная организация здравоохранения определяет «Здоровье» как полное физическое, социальное и психическое благополучие, а не просто отсутствие заболевания. Качество жизни, связанное со здоровьем, является одним из ключевых понятий современной медицины, позволяющим дать глубокий многоплановый анализ важных составляющих здоровья человека в соответствии с критериями ВОЗ, то есть физиологических, психологических и социальных проблем больного человека, основанных на субъективном его восприятии (Ю.Л. Шевченко, 2000; А.А. Новик, Т.И. Ионова, 2007; С.Р. Добровольский, Ю.Х. Абдурахманов, 2008; А.П. Кошель, 2014). Современное понятие качества жизни имеет три принципиальных составляющих: многомерность, под которой понимается информация об основных сферах жизнедеятельности человека; изменяемость во времени и участие

непосредственно самого больного в оценке своего состояния.

В соответствие с новой парадигмой клинической медицины, КЖ пациента является главной или дополнительной целью лечения: 1) КЖ является главной целью лечения пациентов при заболеваниях, не ограничивающих продолжительность жизни; 2) КЖ является дополнительной целью лечения при заболеваниях, ограничивающих продолжительность жизни (главной целью в этой группе является увеличение продолжительности жизни); 3) КЖ является единственной целью лечения пациентов в инкурабельной стадии заболевания.

За последнее десятилетие отмечается значительный рост интереса к понятию качество жизни со стороны специалистов различных областей медицины, в том числе хирургов, и значительное увеличение количества публикаций по данной проблеме. Однако, в литературе встречаются разночтения как в определении понятия и его составляющих, так и в способах оценки качества жизни на практике. С начала 90-х годов прошлого столетия количество публикаций, посвященных исследованию качества жизни, увеличивается на 30-40% ежегодно. Большая часть публикаций [80, 110, 233, 303] относится к онкологическим и сердечно-сосудистым заболеваниям. К настоящему времени насчитывается более 100 тыс. публикаций по оценке качества жизни [111].

В различных областях хирургии используются как общие, так и специальные опросники [80]. Все они не лишены недостатков и удовлетворяют потребностям исследования качества жизни в абдоминальной хирургии лишь частично. Общие опросники предназначены для оценки качества жизни независимо от нозологии, тяжести заболевания и способа лечения. Они позволяют решить широкий круг задач по оценке КЖ при различных заболеваниях и состояниях. В целом общие опросники являются полифункциональными и обычно охватывают несколько областей. Чаще всего они учитывают такие показатели, как физическое, социальное, эмоциональное функционирование, восприятие собственного здоровья, жизненную удовлетворенность. Общеизвестны следующие общие опросники: Euro Qol (EQ-5D); MOS SF-36 и его модификации (SF-22, SF-20, SF-12); Quality of Well-Being Index; Sickness Impact

Profile; Nottingham Health Profile; Quality of Life Index [68, 170, 180, 184, 284, 290]. Опросник MOS SF-36, относящийся к общим, является наиболее распространенным и широко применяемым как в популяционных исследованиях, так и в специальных исследованиях качества жизни [301], в том числе и в хирургии [46, 68]. По мнению ряда исследователей, применение общих опросников для сравнительного изучения качества жизни пациента с различными клиническими формами одного и того же заболевания нецелесообразно. Это объясняется низкой чувствительностью при разграничении различных степеней тяжести заболевания, особенно при легком и среднетяжелом течении заболевания и к специфическим проблемам определенных групп больных; большая чувствительность общих опросников к ухудшению, чем к улучшению состояния больного; не регистрируются важные клинические изменения; сложны для понимания исследуемым [152, 164, 166, 67, 221].

Например, показана низкая информативность при использовании опросника MOS SF-36 для сравнительной оценки качества жизни у лиц хроническими риносинуситами, оперированных различными методами хирургического лечения [114]. Недостаточная чувствительность продемонстрирована при оценке функции коленного сустава после эндопротезирования [76].

Качество жизни не всегда тождественно выраженности клинической симптоматики, особенно, если речь идет об общем опроснике [195]. Группа ученых проанализировала отдаленные результаты повторного хирургического лечения 27 женщин по поводу рецидивной пептической язвы. Несмотря на то, что по шкале Visick отмечалось улучшение, показатели качества жизни по 7 шкалам из 8 опросника SF-36 оставались ниже популяционной нормы [256].

Все вышеперечисленные недостатки общих опросников побуждают исследователей к созданию специализированных шкал для оценки качества жизни при различных нозологиях: ревматоидном артрите, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, панкреонекрозе, бронхиальной астме, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и пр. [4, 134, 202, 213, 239].

На сегодняшний день, в качестве примеров специальных опросников,

используемых в гастроэнтерологии как одного из разделов хирургии, можно привести следующие: Irritable Bowel Syndrom Quality of Life (IBS-QoL); Inflammatory Bowel Disease Quality of Life (IBDQ); Quality of duodenal Ulcer Patients (QLDUP); Quality of life Reflux and Dyspepsia (QOLRAD); Gastrointestinal Quality of Life Indexy (GIQLI); Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). Все они сфокусированы на конкретной нозологии и на ее лечении, позволяют уловить изменения в качестве жизни пациентов, которые произошли за относительно короткий промежуток времени и применяются для оценки эффективности конкретного метода ведения данного заболевания. Существует ряд специальных опросников и для других разделов хирургии, но, к сожалению, в большинстве исследований используются только общие опросники. Специальные опросники являются наиболее чувствительными для конкретного заболевания, так как содержат специфические для них компоненты [17, 78, 112]. К основным недостаткам специальных опросников относятся сложность обработки и нечувствительность к неспецифическим эффектам [55].

Проблема качества жизни весьма актуальна и для современной хирургии желчевыводящих путей [46, 263]. Хирургическое лечение, как правило, является острым, травматичным и весьма нефизиологичным вмешательством в процесс заболевания и оказывает различное воздействие на состояние больного. Исследование U. Karvonen et al., изучавшего качество жизни пациентов, перенесших повреждения желчных протоков во время лапароскопической холецистэктомии, показало, что ятрогенная травма желчевыводящих путей не повлияла на качество жизни [263]. Такие показатели качества жизни, по мнению ряда авторов, являются весьма спорными, так наблюдаются значительные изменения в гепатобилиарной системе, что вызывает развитие различных гастроинтестинальных симптомов (тошнота, рвота, боли) [85, 285]. Оперативное и консервативное лечение сказываются на состоянии здоровья пациента, его физическом, психическом и социальном статусе [285]. Представляет большой научный интерес проведение собственного анализа оценки качества жизни больных с заболеваниями желчевыводящих путей, осложненных синдромом механической желтухи.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных с синдромом механической желтухи

Работа выполнена на кафедре госпитальной хирургии Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, на базе хирургических отделений ГБУ РО ГК БСМП, Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области. В основу исследования положены результаты лечения и обследования 2612 больных с подпеченочным холестазом, находившихся в клинике с 1999 по 2013 годы. Механическая желтуха опухолевого генеза выявлена у 700 больных, неопухолевого – у 1912 (табл. 6).

Таблица 6

Распределение больных по этиологии внепеченочного холестаза

Причина холестаза	Количество
I. Холестаз опухолевого генеза	700
Рак поджелудочной железы	360
Рак большого дуоденального соска	61
Метастазы злокачественных опухолей в ворота печени	56
Метастатическое поражение печени	68
Рак желчного пузыря	37
Рак внепеченочных желчных протоков	118
II. Холестаз неопухолевого генеза	1912
ЖКБ. Холедохолитиаз	763
ЖКБ. Холедохолитиаз. Острый холецистит	174
Острый калькулезный холецистит	115
Острый панкреатит	337
Стриктура терминального отдела холедоха	174
Ятрогенное повреждение холедоха	27
Псевдотуморозный панкреатит	94
Стенозирующий папиллит	128
ЖКБ	78
Дивертикул 12-перстной кишки	22
Всего:	2612

Женщин было 1525 (58,4%), мужчин – 1087 (41,6%), в возрасте от 20 до 100 лет (табл. 7). Средний возраст составил $65,3 \pm 11,9$. Лиц пожилого возраста – 1040 (39,8%), старческого – 687 (26,3%).

Таблица 7

Распределение больных по возрасту и полу

Пол	Возраст в годах				Всего %
	<39	40 – 59	60 – 74 (пожилой)	75 и > (старческий)	
Женский	129	379	592	425	1525
Мужской	113	264	448	262	1087
Всего (%)	242 (9,3%)	643 (24,6%)	1040 (39,8%)	687 (26,3%)	2612 (100%)

Длительность механической желтухи с момента появления до госпитализации варьировала от 1 суток до 3 месяцев (табл.8).

Таблица 8

Распределение больных по длительности механической желтухи

Этиология	Сутки с начала заболевания					Всего (%)
	1-5	6-10	11-20	21-30	30 и >	
Холестаза						
Неопухолевая	1258	279	265	108	2	1912
Опухолевая	44	224	143	204	85	700
Всего (%)	1302 (49,8%)	503 (19,4%)	408 (15,6%)	312 (11,9%)	87 (3,3%)	2612 (100%)

Сопутствующая системная патология отмечена у 1601 пациента (61,3%), причем у 726 больных (27,8%) наблюдалось сочетание двух и более сопутствующих заболеваний (табл. 9).

Сопутствующая патология у больных с механической желтухой

Характер патологии	Количество больных (%)
Гипертоническая болезнь	709 (44,3%)
Ишемическая болезнь сердца	379 (23,6%)
Сахарный диабет 2 типа	187 (11,7%)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	110 (6,8%)
Хронический пиелонефрит	51 (3,2%)
Дисциркуляторная энцефалопатия	59 (3,7%)
Цирроз печени	37 (2,3%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	19 (1,2%)
Сахарный диабет 1 типа	19 (1,2%)
Миома матки	11 (0,7%)
Пупочная грыжа	14 (0,9%)
Рак нижней губы	6 (0,4%)

Произведено 3242 оперативных вмешательств. У 964 пациентов декомпрессия осуществлена в 2 этапа. На первом этапе выполнено: ЭПСТ – 336, ЧЧХС под контролем УЗА – 293, холецистостомия, в том числе миниинвазивная – 235 (табл. 10). В 258 случаях малоинвазивные дренирующие операции явились единственным и окончательным методом декомпрессии. Радикальным и паллиативным хирургическим вмешательствам подверглись 2984 больных (табл. 11).

Дренирующие операции выполнялись в сроки от 3 часов до 30 суток с момента появления первых признаков механической желтухи. В первые трое суток вмешательства были выполнены у 945 больных (36,2%). При двухэтапном разрешении внепеченочного холестаза с использованием на первом этапе минимально инвазивных декомпрессионных процедур радикальная операция откладывалась на срок от 1 до 22 суток.

Вид минимально инвазивных вмешательств при синдроме
механической желтухи

Вид операции	Опухолевая этиология		Неопухолевая этиология	
	Абс	%	Абс	%
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия. Литоэкстракция	0	0%	193	15,8%
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия	44	3,6%	338	27,7%
Эндоскопическое стентирование холедоха	14	1,1%	2	0,2%
Холецистостомия	118	9,7%	55	4,5%
Чрескожная чреспеченочная холангиография. Наружное дренирование общего печеночного протока	19	1,6%	5	0,4%
Чрескожная чреспеченочная холангиостомия под контролем УЗ и рентгенаппаратов	253	20,7%	84	6,8%
Чрескожное чреспеченочное эндопротезирование гепатикохоледоха	58	4,8%	6	0,5%
Пункция и дренирование кисты головки поджелудочной железы	0	0%	28	2,3%
Пункция и дренирование абсцесса печени	2	0,1%	3	0,2%
Всего	508	41,6%	714	58,4%

Оценка состояния больных проводилась с учетом клинических, лабораторных и инструментальных методов, включая их математическую обработку. Изучались следующие клинические показатели: цвет кожных покровов, наличие кожного зуда и его интенсивность, длительность желтухи до поступления, возраст, частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхания, цвет кала и мочи, нарушения сознания, наличие пальпируемого желчного пузыря, симптомы раздражения брюшины, наличие пареза кишечника после операции, диурез, изменение размеров печени, изменение количества отделяющейся по дренажам желчи, наличие геморрагического синдрома, состояние послеоперационной раны.

Радикальные и паллиативные хирургические вмешательства с учетом этиологии механической желтухи

Вид операции	Опухолевая этиология		Неопухолевая этиология	
	Абс	%	Абс	%
Холецистэктомия	0	0%	1187	39,8%
Холецистэктомия. Дренирование холедоха по Пиковскому	0	0%	109	3,6%
Холецистэктомия. Дренирование холедоха по Вишневскому	4	0,1%	10	0,3%
Холецистэктомия. Холедоходуоденостомия	16	0,5%	277	9,3%
Холецистэктомия. Гепатикоеюностомия	18	0,6%	75	2,5%
Холецистэктомия. Холедохолитотомия. Холедоходуоденостомия	0	0%	106	3,6%
Холецистэктомия. Холедохолитотомия. Наружное дренирование холедоха по Пиковскому	0	0%	88	2,9%
Холецистэктомия. Холедохолитотомия. Дренирование холедоха по Вишневскому	0	0%	48	1,6%
Холедохолитотомия	0	0%	24	0,8%
Холедохолитотомия. Наружное дренирование холедоха по Вишневскому	0	0%	13	0,5%
Холедохолитотомия. Гепатикоеюностомия	0	0%	19	0,6%
Холедоходуоденостомия	34	1,1%	98	3,3%
Холедохолитотомия. Холедоходуоденостомия	0	0%	39	1,3%
Гепатикоеюностомия	164	5,5%	125	4,2%
Резекция холедоха. Гепатикоеюностомия	18	0,6%	0	0%
Панкреатодуоденальная резекция	224	7,5%	62	2,1%
Операция Фрея	0	0%	46	1,6%
Наружное дренирование холедоха по Вишневскому	24	0,8%	18	0,6%
Наружное дренирование правого печеночного протока	29	0,9%	19	0,6%
Наружное дренирование левого печеночного протока	13	0,4%	1	0,1%
Транспеченочное дренирование желчных протоков	42	1,4%	0	0%
Диагностическая лапаротомия	26	0,9%	8	0,2%
Всего	612	20,5%	2372	79,5%

Верификацию диагноза механической желтухи проводили с использованием современных методов инструментальной диагностики: ультразвукового исследования (УЗИ), фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), прямых методов рентгеноконтрастного исследования желчевыводящих путей, чрескожной чреспеченочной холангиографии (ЧЧХГ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной холангиопакреатографии (МРХПГ).

У всех больных определялись гематологические показатели: общий анализ крови (унифицированным методом, включавший определение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита, абсолютного количества лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы.

При биохимическом исследовании определяли следующие параметры: билирубин и его фракции (метод Эндрассика-Клеггорна-Грофа, 1972), мочевины (уреазный метод, 1974), креатинин (метод Поппера, 1937), общий белок (биуретовый метод, 1973) и его фракции (методом электрофореза, 1978), коэффициент альбумин/глобулин (А/Г), специфические печеночные ферменты: маркеры цитолиза – АсАТ и АлАТ (метод Райтмана –Френкеля, 1957), коэффициент де Ритиса (АсАт/АлАТ), маркеры холестаза – ГГТП (по методу Гольдберга, 1979) и ЩФ (методом Бессея-Лоури-Брока, 1940), больным с подозрением на опухолевый генез механической желтухи - уровень специфического онкомаркера - карбангидразного антигена СА-19-9, глюкоза крови (орто-толуидиновым методом, 1976); показатели коагуляционного гемостаза – время рекальцификации плазмы (по методике Бергергоф и Рока, 1975), этаноловый тест (унифицированным методом, 1982), фибринолитическая активность плазмы (по методике Куна), фибриноген В (по методике Каммайна и Лайонс, 1981), фибриноген (унифицированный метод, 1984), протромбиновый индекс (унифицированный метод, 1974), активность фибриназы (методика Сига и Дукерта, 1974), тромбиновое время (метод Сириаи, 1971).

В зависимости от задач исследования из кагорты вышеописанных больных формировались группы, которым проводились дополнительные методы исследования.

2.2. Изучение полиморфизма генов ферментов детоксикации, TNF- α и IL-4 у больных механической желтухой

В исследование включили 54 больных, находившихся на стационарном лечении в Центре хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области. Все пациенты были распределены на 3 группы сравнения. Первую группу составили 20 больных в возрасте $65,1 \pm 0,84$ с синдромом механической желтухи доброкачественной этиологии. Всем больным данной группы был поставлен диагноз желчно-каменной болезни (ЖКБ).

Кроме ЖКБ, 2 (10%) пациентов имели обострение хронического холецистита, 6 (30%) – обострение хронического холецистита и холедохолитиаз, 6(30%)-обострение хронического холецистита и стриктуру большого дуоденального сосочка, 4 (20%) - холедохолитиаз, 2 (10%) - билиарный панкреатит. Из них 14 было женщин, 6 - мужчин. Во вторую группу вошли 10 мужчин и 6 женщин в возрасте $62,9 \pm 0,76$ с механической желтухой опухолевого генеза. У 7 (43,8%) была пациентов выявлена аденокарцинома головки поджелудочной железы с прорастанием в холедох, 3 (18,8%) имели опухоль Клатскина, 4 (25%) – аденокарциному холедоха, 1 (6,2%) – метастатическое поражение ворот печени, 1(6,2%)- аденокарциному большого дуоденального сосочка. В третью группу включили 17 женщин и 1 мужчину в возрасте $56,1 \pm 0,79$ с неосложненной ЖКБ.

Всем больным выполнялись стандартные общеклинические и биохимические анализы. Больным с подозрением на опухолевый генез механической желтухи определяли уровень специфического онкомаркера - карбангидразного антигена СА-19-9. Верификацию диагноза механической желтухи проводили с использованием общепринятых методов инструментальной диагностики: ультразвукового исследования (УЗИ), фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), прямых методов рентгеноконтрастного исследования желчевыводящих путей, компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Анализу подвергали геномную ДНК человека, выделенную из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» при помощи системы «SNP-экспресс-РВ» ООО НТП «Литех» (г. Москва).

С образцом выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Результаты анализа позволяли дать три типа заключений: нормальная гомозигота; гетерозигота; мутантная гомозигота.

В качестве популяционного контроля использовали выборки, проведенных ранее клинических исследований (Pirmohamed M., Kitteringham N.R., Quest L.J. et al., 1995; Щепотина Е.Г., 2006; Кожекбаева Ж.М., Гра О.А., Фадеев В.С., Голденкова-Павлова И.В., Корсунская И.М., 2009; Скворцова В.И., Сломинский П.А., Шадрин М.И., Левицкий Г.Н., 2006; Петросян Э.К., Цыгин А.Н., Шестаков А.Е., Носиков В.В., 2006; Макарычева О.Ю., Царева Е.Ю., Судомоина М.А., Кулакова О.Г., 2010).

Статистическую обработку выполняли при помощи пакета Microsoft Excel 7.0. При сравнении частот аллелей использовали критерии Фишера и χ^2 , Бартлетта.

Для оценки ассоциации изучаемых полиморфных вариантов генов с риском развития патологии желчевыводящих путей рассчитывали отношение шансов OR (Odds Ratio). $OR = (a \times d) / (b \times c)$, где a – частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b – частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке, c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. OR определены с 95% и 99% доверительным интервалом (CI). OR=1 рассматривали как отсутствие ассоциации; OR>1 - как положительную ассоциацию («повышенный риск развития патологии»), OR<1 - как отрицательную ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием («пониженный риск развития патологии»).

2.3. Изучение патогенеза печеночной недостаточности при подпеченочном холестазае

Был проведен проспективный анализ клинических данных больных с механической желтухой как доброкачественного, так и опухолевого генеза. Больным, кроме стандартных общеклинических и биохимические анализы, УЗИ, ФГДС, выполнялись биопсия печени [257, 262, 268, 282, 285, 286, 288, 289, 295, 296] и ЧЧХС, а также количественное определение билирубина и его фракций, холестерина в полученной протоковой желчи. Статистическая обработка проводилась при помощи программы Microsoft Excel 7.0.

В 2013 году на базе Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области под наблюдением находились 23 пациента с синдромом механической желтухи и 4 пациента с признаками внутрипротоковой гипертензии без клиники механической желтухи, которым была выполнена чрескожная чреспеченочная холангиостомия. Причины механической желтухи у 3 пациентов (13%) были доброкачественные: хронический псевдотуморозный панкреатит, холедохолитиаз, стриктура гепатикохоледоха. Злокачественный характер внепеченочного холестаза выявлен у 20 больных (87%): рак внепеченочных желчных протоков – 3 (13%), рак головки поджелудочной железы – 17 (74%). Признаков метастатического поражения печени не выявлено. В группе больных без клиники механической желтухи причиной внутрипротоковой гипертензии был хронический псевдотуморозный панкреатит.

Женщин было 15 (55,5%), мужчин – 12 (44,5%) в возрасте от 34 до 89 лет. Средний возраст составил $62,4 \pm 12,2$ года. Длительность механической желтухи с момента клинического проявления до госпитализации варьировала от 1 суток до 2 месяцев. ЧЧХС выполнялись в сроки от 3 часов до 30 суток с момента появления первых признаков желтухи. Всем больным вмешательства были выполнены в течение первых 3-х суток от поступления в стационар. В 4 случаях холангиостомия явилась единственным и окончательным методом декомпрессии.

По характеру и количеству желчи, полученной при чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС) больные были разделены на 5 групп.

Оценка различий между группами сравнения выполнялась при помощи расчета непараметрического критерия Манна-Уитни (U-критерий).

Биопсия печени осуществлялась под контролем УЗА с помощью набора для пункционной биопсии herafix g18/1.2 x 88 [280, 283, 284, 285, 287, 291, 293]. В набор входит игла Менгини с углом среза 45° и круговой заточкой, что дает сохранение целостности образца ткани печени даже по краю среза. Прокол печени производили в девятом или десятом межреберье по передней подмышечной линии, предварительно обработав место предполагаемого вкола спиртом. Достигнув капсулы печени, выпускали 2 мл содержимого шприца, чтобы вытолкнуть из иглы кусочки жировой клетчатки. После этого отводили поршень для получения аспирации. Шприц оставлялся в таком положении до окончания пункции. Затем быстро вводили иглу в паренхиму печени и вынимали. Сразу после пункции на область правого подреберья клали пузырь со льдом, который больной держал с небольшими перерывами в течение 1 часа.

Оценку морфологических изменений проводили на срезах биопсийного материала, окрашенных гематоксилин-эозином. Гистологическую картину печени между группами сравнивали при помощи балльной оценки. Оценивались 4 гистологических признака: холестаза, дистрофия, инфильтрация и фиброз. Каждому признаку присваивался эквивалент баллов.

2.4. Изучение качества жизни у больных с синдромом механической желтухой

Изучение качества жизни проводилось с использованием разработанного опросника, в качестве прототипа использовали шкалу желудочно-кишечных симптомов (Gastrointestinal Symptom Rating Scale – GSRS). С целью повышения эффективности вышеупомянутых методик в оценке результатов хирургического лечения больных с синдромом холестаза были внесены

следующие переработки в опросник:

1) изменена формулировка ряда вопросов и количество вопросов в шкалах. Входящие в опросник шкалы стали иметь от 4 до 6 вопросов, оцениваемых по пятибалльной шкале Лайкерта;

2) для уменьшения количества вопросов и экономии времени на заполнение анкеты и ее обработку, шкалы диарейного и констипационного синдромов объединены в одну шкалу – шкалу расстройств стула, а шкала вегетативных расстройств удалена. Общее количество вопросов – 30;

3) добавлена шкала «холестатических расстройств». Входящие в эту шкалу вопросы призваны оценить выраженность синдрома холестаза, механической желтухи;

4) добавлена и изменена шкала собственной оценки пациентом уровня своего здоровья в целом;

5) в шкалы диспептических расстройств и расстройств стула добавлены по одному вопросу, позволяющих оценить изменения аппетита и стула при синдроме холестаза.

Для удобства упоминания введено акронимическое название переработанного опросника – Качество Оперативного Лечения ХОлестатического Синдрома – КОЛХОС. В окончательном виде опросник включает в себя 6 шкал: шкала болевого синдрома, шкала диспептического синдрома, шкала дуоденогастрального и пищеводажного рефлюкса, шкала холестатических расстройств, шкала нарушений стула, шкала общей оценки качества жизни. Пять шкал характеризуют развитие основных синдромов, которые могут развиваться у больных с механической желтухой, а также после операций на желчных протоках, двенадцатиперстной кишке. Шестая шкала опросника отражает общее ощущение состояния собственного здоровья пациентом.

Предлагаемый опросник апробирован на пациентах с синдромом механической желтухой в предоперационном периоде. Критериями исключения являлись психические расстройства и сопутствующие онкологические заболевания. Из исследования исключались анкеты, в которых был пропущен от-

вет хотя бы на один вопрос. Для статистического анализа путем случайной выборки было отобраны анкеты, заполненные до операции 40 больными поступившими с синдромом механической желтухи. Количество мужчин в группе – 22 (55%), женщин 18 (45%). Средний возраст составил $59,88 \pm 1,23$ лет. Механическая желтуха опухолевого генеза выявлена у 10 пациентов (25%) и была представлена раком поджелудочной железы. Печеночная недостаточность I стадии выявлена у 3 больных, II стадии -5, III стадии- 2. Доброкачественный холестаз выявлен у 30 (75%) больных. Основные причины неопухолевого холестаза представлены: холедохолитиазом у 20 больных (66,67%), хроническим панкреатитом – 5 (16,67%), стриктурой терминального отдела холедоха – 2 (6,67%), стриктурой гепатикоеюноанастомоза - 2 (6,67%), стриктурой проксимального отдела холедоха – 1 (3,33%). В зависимости от стадии печеночной недостаточности пациенты были распределены на 3 подгруппы. Критериальная валидность определялась параллельным тестированием больных по шкале с доказанной валидностью – SF-36.

Оценку концептной валидности провели путем распределения больных на группы по суммам баллов (суммарным откликам). Получились две равные группы: группа с низким и с высоким суммарным откликом – 16,67% пациентов, по 6 пациентов в каждой. Рассчитывался модифицированный t-критерий Стьюдента, учитывая число пациентов группы с высоким и низким суммарным откликом. Все пункты были проранжированы по величине. Как критерий состоятельности вопросов КОЛХОС по степени дискриминантности был принят $t_{\text{критическое}} = 1,68$.

Анализ конструктивной валидности опросника проводился методом «известных групп». Все пациенты были стратифицированы по 4-уровневой шкале Visick. Проведен дисперсионный анализ с помощью непараметрического критерия Краскала-Уоллеса. Основной предпосылкой к созданию опросника КОЛХОС послужила недостаточная чувствительность GSRS к холестатическому синдрому. Предполагается, что включение в анкету кластера вопросов, позволяющих выявлять симптомы, характерные для холеста-

за, позволит увеличить чувствительность опросника к этому параметру. Для изучения конструктивной валидности опросника КОЛХОС «внешним критерием» был выбран холестатический синдром.

Определение чувствительности к выявлению синдрома холестаза и печеночной недостаточности различной степени тяжести проводилось как ранее описанной группы в 40 больных с механической желтухой, так и у 16 пациентов, перенесших различные вмешательства на желчных протоках и имеющие клиническую картину механической желтухи с явлениями печеночной недостаточности различной стадии. Третью контрольную группу вошли 30 пациентов с неосложненной желчнокаменной болезнью (без признаков билиарной гипертензии). В каждой группе для каждой шкалы КОЛХОС определялся коэффициент корреляции Спирмена со степенью тяжести печеночной недостаточности при холестатическом синдроме.

2.5. Формирование тетрагепатикоеюноанастомоза при высоких блоках желчевыводящих путей

В 2011-2012 гг. на базе Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области была выполнена 51 гепатикоеюностомия в различных модификациях больным с синдромом механической желтухи. У всех больных подпеченочный холестаз был доброкачественной этиологии. Классический гепатикоеюноанастомоз на петле по Ру был наложен 33 (64,7%) больным, 3 (5,9%) – бигепатикоеюноанастомоз на петле по Ру, 2 (3,9%) - тригепатикоеюноанастомоз (третий анастомоз формировался с добавочным протоком) и 13 (25,5%) – тетрагепатикоеюноанастомоз по разработанной методике.

Возраст больных варьировал от 18 до 75 лет. Женщин было 32 (62,7%), мужчин - 19 (37,3%). При поступлении в клинику по-мимо симптомов механической желтухи, холангит присутствовал у 22 (43,1%) больных, наружный желчный свищ - у 7 (13,7%).

По Э.И. Гальперину (2002) выделяется шесть типов стриктур: тип

стриктуры «+2» — культя измененного ОПП более 2 см; «+1» - культя ОПП 1-2 см; «0» — культя ОПП менее 1 см; «-1» - культя ОПП нет, сохранен верхнезадний свод конfluence ПП; «-2» - зона конfluence ПП разрушена, сохранены культя долевых протоков; «-3» - рубцово-воспалительное поражение сегментарных протоков (рис. 1).

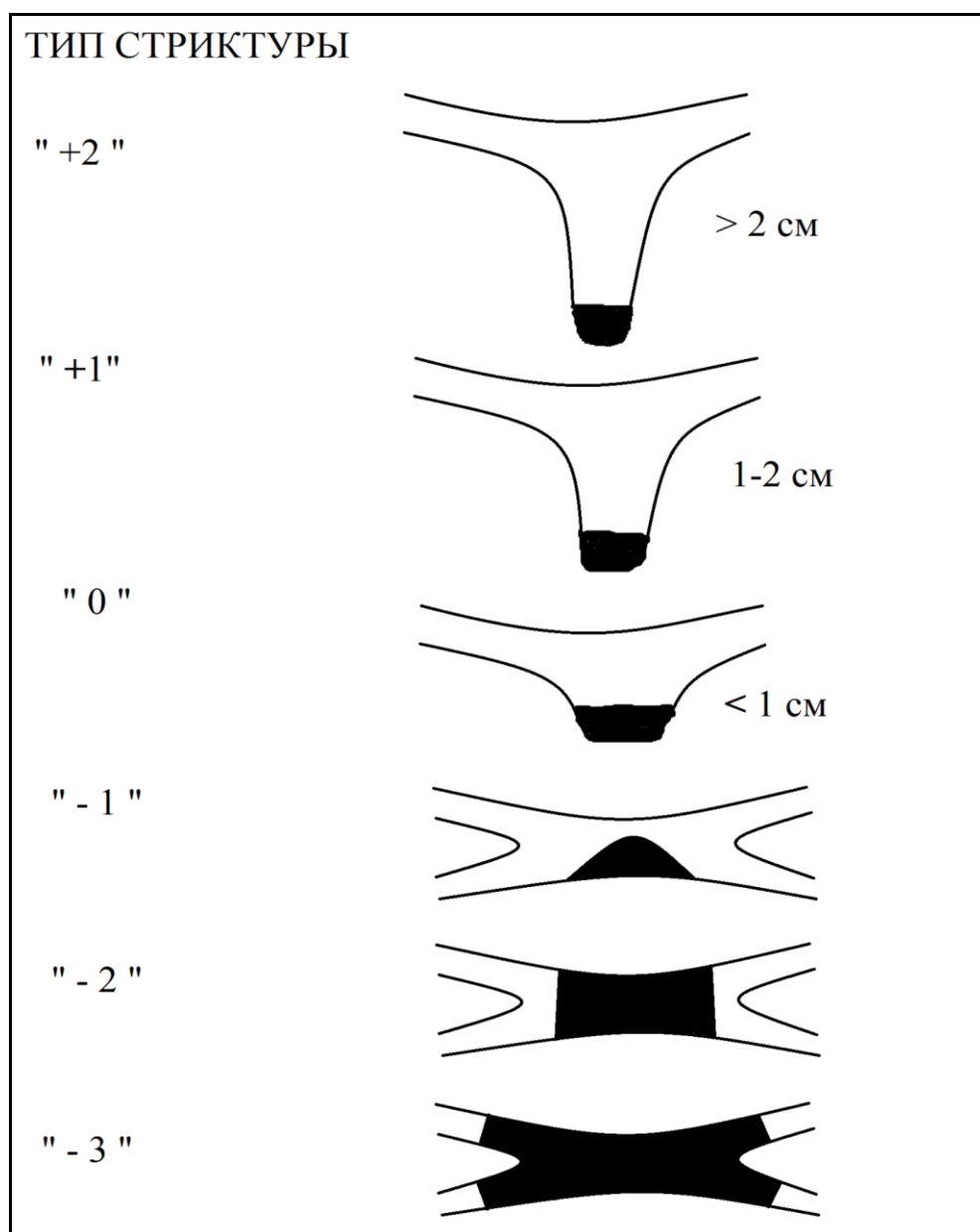


Рис. 1. Типы рубцовых стриктур по Э.И.Гальперину.

По классификации Гальперина в нашей группе больных стриктуры желчных протоков распределились следующим образом: у 17 больных «+2»

тип (33,3 %), «+1» тип – 12 (23,5 %), «0» тип – 6 (11,8 %), «-1» тип – 5 (9,8 %), «-2» тип – 7 (13,8 %), «-3» тип – 4 (7,8 %).

2.6. Изучение лечебно-диагностической тактики при обтурационном холестазах

Для анализа результатов лечения синдрома механической желтухи пациенты были разделены на две группы. Первую группу, численностью 869 человек, составили больные, находившиеся на лечении в клиники с 2000 по 2005 гг. Вторую – 858 пациентов, которые проходили обследование и лечение по предложенному алгоритму в 2010 по 2013 гг.

В первой группе мужчин было 363 (41,77%), женщин – 506 (58,23%). Возраст больных варьировал от 20 до 97 лет, средний возраст мужчин составил $63,38 \pm 6,24$, женщин – $69,89 \pm 4,89$. Механическая желтуха доброкачественной этиологии выявлена в 680 случаях (78,25%), злокачественные заболевания как причина холестатического синдрома диагностированы у 189 (21,75%) больных. Структура неопухолевых заболеваний, обусловивших развитие обструкции желчных путей, была представлена следующим образом: холедохолитиаз выявлен у 175 (25,75%) больных; ЖКБ в сочетании с острым холециститом – 123 (18,1%); ЖКБ – 71 (10,5%); острый холецистит с холедохолитиазом – 54 (7,95%), причем у 6 (1,1%) диагностировали синдром Миризи; острый панкреатит – 44 (6,5%), индуративный панкреатит – 34 (5,0%); ЖКБ в сочетании с острым панкреатитом 27 (3,95%); аденома БДС – 19 (2,8%); ЖКБ в сочетании с стенозирующим папиллитом – 14 (2,1%) и другие – 17,35% (табл. 12).

Причинами механической желтухи злокачественного генеза в первой группе (табл. 13) были рак поджелудочной железы в 58 (30,7%) случаях, рак головки поджелудочной железы – 41 (21,7%), рак общего печеночного протока – 25 (13,2%), рак ворот печени – 18 (9,5%), метастатическое поражение печени – 16 (8,5%), рак Фатерова соска – 13 (6,9%), рак желчного пузыря 11 (5,8%), рак печени – 5 (2,7%) и рак желудка – 2 (1%).

Структура неопухолевой механической желтухи в первой группе

Причины механической желтухи	Число больных	
	абсолютное	доля (%)
Аденома БДС	19	2,80%
Гангренозный холецистит	2	0,30%
Дивертикул 12-перстной кишки	3	0,50%
ЖКБ	71	10,50%
ЖКБ. Гангренозный холецистит	6	0,95%
ЖКБ. Гангренозный холецистит. Стенозирующий папиллит	2	0,30%
ЖКБ. Острый панкреатит	27	3,95%
ЖКБ. Острый холецистит	123	18,10%
ЖКБ. Острый холецистит. Панкреатит	3	0,40%
ЖКБ. Острый холецистит. Стенозирующий папиллит	4	0,60%
ЖКБ. Острый холецистит. Холедохолитиаз	54	7,95%
* Синдром Мириси	*6	*1,1%
ЖКБ. Стенозирующий папиллит	14	2,10%
ЖКБ. Стриктура холедоха	5	0,70%
ЖКБ. Холедохолитиаз	175	25,75%
ЖКБ. Хронический холецистит	15	2,20%
Индуративный панкреатит	34	5,0%
Индуративный панкреатит. Стеноз Фатерова соска	1	0,10%
Инфильтрат. Высокий билиарный блок	1	0,10%
Киста поджелудочной железы	7	1,1%
Нагноившаяся киста печени	1	0,10%
Острый панкреатит	44	6,50%
Острый панкреатит. Папиллит	3	0,50%
ПХЭС	6	0,95%
ПХЭС. Папиллит	3	0,40%

Таблица 12
Продолжение

ПХЭС. Стриктура ГЕА	5	0,70%
ПХЭС. Стриктура холедоха	1	0,10%
ПХЭС. Холедохолитиаз	14	2,10%
Стеноз ХДА	1	0,10%
Стенозирующий папиллит	12	1,80%
Стриктура холедоха	11	1,60%
Фиброма внепеченочных протоков	1	0,10%
Холедохолитиаз. Стриктура холедоха	3	0,50%
Хронический калькулезный панкреатит	1	0,10%
Хронический панкреатит. Стриктура холедоха	2	0,30%
Цирроз печени	5	0,70%
ЯБ ДПК с пенетрацией в pancreas	1	0,10%
Всего %	680	100%

Таблица 13

Структура механической желтухи злокачественного генеза в первой группе

Локализация опухоли	Число больных	
	Абсолютное	доля (%)
Рак поджелудочной железы	58	30,70%
Рак общего печеночного протока	25	13,20%
Рак головки поджелудочной железы	41	21,70%
Рак ворот печени	18	9,50%
Метастатическое поражение печени	16	8,50%
Рак фатерова соска	13	6,90%
Рак печени	5	2,70%
Рак желчного пузыря	11	5,80%
Рак желудка	2	1,00%
Всего:	189	100%

Сопутствующие механической желтухе осложнения (табл. 14) выявлены у 221 (25,42%) больного. Чаще всего диагностировали билиарный панкреатит и его осложнения – 85 (9,81%) случаев. Гнойный холангит выявлен у 79 (9,1%) больных, печеночная недостаточность – 13 (1,5%), папиллит – 10 (1,1%), реактивный гепатит – 8 (0,9%), холангиогенные абсцессы – 5 (0,6%), печеночно-почечная недостаточность – 5 (0,6%), гнойный перитонит – 5 (0,6%), анемия – 4 (0,46%) как следствие печеночной недостаточности, интоксикации и гемокоагуляционных расстройств.

Таблица 14

Осложнения механической желтухи в первой группе

Характер осложнения	Число больных	
	абс.	%
Гнойный холангит	79	9,10%
Билиарный панкреатит	78	9%
Билиарный панкреатит. Оментобурсит	3	0,35%
Панкреонекроз. Оментобурсит	4	0,46%
Холангиогенные абсцессы печени	5	0,60%
Перипузырный абсцесс	3	0,35%
Папиллит	10	1,10%
Реактивный гепатит	8	0,90%
Печеночная недостаточность	13	1,50%
Печеночно-почечная недостаточность	5	0,60%
Эмпиема желчного пузыря	1	0,10%
Гнойный перитонит	5	0,60%
Желчный перитонит	1	0,10%
Пузырнотолстокишечный свищ	1	0,10%
Пузырно-тонкокишечный свищ	1	0,10%
Анемия	4	0,46%
Всего:	221	25,42%

Во второй группе находились 349 мужчин, что составило 40,68%, и 509 женщин (59,32%). Пациенты были в возрасте от 20 до 92 лет, средний воз-

раст у мужчин и женщин составил соответственно $62,35 \pm 5,83$ и $67,76 \pm 4,13$. Неопухолевые причины обструкции желчных путей обнаружены у 573 (66,78%) больных, злокачественные поражения протоков – у 285 (33,22%).

Этиология доброкачественной механической желтухи во второй группе была представлена патологиями: холедохолитиаз у 178 больных (31%); острый холецистит в сочетании с холедохолитиазом – 73 (12,6%), причем у 11 (1,9%) синдром Миризи; ЖКБ в сочетании с острым холециститом – 48 (8,3%); острый панкреатит – 38 (6,6%); ЖКБ в сочетании с острым панкреатитом – 32 (5,6%); стриктуры холедоха – 21 (3,6%); ЖКБ – 17 (2,9%); индура- тивный панкреатит – 16 (2,8%); ПХЭС с холедохолитиазом – 15 (2,6%); холедохолитиаз в сочетании со стриктурой холедоха – 14 (2,4%); ЖКБ в сочетании с хроническим холециститом – 14 (2,4%); стенозирующий папиллит – 13 (2,3%); прочие 17,5% (табл. 15).

Локализация опухолевых поражений во второй группе (табл. 16) носила следующий характер: лидирующую позицию занял рак головки поджелудочной железы – 101 больной (35,4%), рак поджелудочной железы выявлен у 51 (17,9%), рак общего печеночного протока – 48 (16,8%), метастатическое поражение печени – 38 (13,3%), рак ворот печени – 17 (6,0%), рак Фатерова соска – 16 (5,6%), рак желчного пузыря – 11 (3,8%), рак печени – 1 (0,4%), рак желудка – 1 (0,4%), рак 12-перстной кишки -1 (0,4%).

У 237 (27,62%) больных второй группы (табл. 17), помимо синдрома механической желтухи, были выявлены сопутствующие холестазу осложнения. Гнойный холангит встречался наиболее часто, а именно, 101 случай (11,77%). На втором месте по частоте остался билиарный панкреатит и его формы – всего 60 пациентов (7,22%), далее анемия – 22 (2,57%).

Печеночная недостаточность присутствовала у 15 больных (1,75%), папиллит – 11 (1,28%), полиорганная недостаточность – 8 (0,93%), реактивный гепатит – 7 (0,82%), холангиогенные абсцессы печени – 5 (0,58%), печеночно-почечная недостаточность – 3 (0,35%) и желчный перитонит 2 (0,23%).

Структура неопухолевой механической желтухи во второй группе

Причины механической желтухи	Число больных	
	Абсолютное	доля (%)
Аденома БДС	4	0,70%
Гангренозный холецистит	1	0,20%
Дивертикул 12-перстной кишки	3	0,50%
ЖКБ	17	2,90%
ЖКБ. Стриктура холедоха	2	0,40%
ЖКБ. Гангренозный холецистит	4	0,70%
*Синдром Миризи	*2	*0,40%
ЖКБ. Гангренозный холецистит. Стенозирующий папиллит	4	0,70%
ЖКБ. Дивертикул ДПК	1	0,20%
ЖКБ. Острый панкреатит	32	5,60%
ЖКБ. Острый холецистит	48	8,30%
ЖКБ. Острый холецистит. Панкреатит	7	1,20%
ЖКБ. Острый холецистит. Стенозирующий папиллит	11	1,90%
ЖКБ. Острый холецистит. Стриктура холедоха	1	0,20%
ЖКБ. Острый холецистит. Холедохолитиаз	73	12,60%
* Синдром Миризи	*11	*1,9%
ЖКБ. Острый холецистит. Холедохолитиаз. Стриктура БДС	1	0,20%
ЖКБ. Стенозирующий папиллит	15	2,60%
ЖКБ. Стриктура холедоха	1	0,20%
ЖКБ. Холедохолитиаз	178	31,00%
ЖКБ. Холедохолитиаз. Стенозирующий папиллит	2	0,40%
ЖКБ. Холедохолитиаз. Стриктура холедоха	14	2,40%
ЖКБ. Хронический холецистит	14	2,40%
ЖКБ. Хронический холецистит. Стенозирующий папиллит	2	0,40%
Индуративный панкреатит	16	2,80%
Индуративный панкреатит. Стеноз Фатерова соска	1	0,20%
Киста поджелудочной железы	2	0,40%
Киста холедоха	1	0,20%
Острый панкреатит	38	6,60%

Таблица 15
Продолжение

Острый панкреатит. Папиллит	2	0,40%
Первичный склерозирующий холангит	1	0,20%
Полип БДС	2	0,40%
ПХЭС. Стриктура ГЕА	6	1,10%
ПХЭС. Стриктура холедоха	3	0,50%
ПХЭС. Холедохолитиаз	15	2,60%
Стеноз ГЕА	3	0,50%
Стеноз ХДА	1	0,20%
Стенозирующий папиллит	13	2,30%
Стриктура холедоха	21	3,60%
Хронический гепатит	5	0,90%
Хронический калькулезный панкреатит	1	0,20%
Хронический панкреатит с преимущественным поражением головки поджелудочной железы. Стриктура холедоха	2	0,40%
Цирроз печени	1	0,20%
Цистаденома головки панкреас	1	0,20%
Ятрогенное повреждение холедоха	3	0,50%
Всего:	573	100%

Таблица 16

Структура механической желтухи злокачественного генеза во второй группе

Локализация опухоли	Число больных	
	Абсолютное	доля (%)
Рак поджелудочной железы	51	17,90%
Рак общего печеночного протока	48	16,80%
Рак головки поджелудочной железы	101	35,40%
Рак ворот печени	17	6,0%
Метастатическое поражение печени	38	13,30%
Рак Фатерова соска	16	5,60%
Рак печени	1	0,40%
Рак желчного пузыря	11	3,80%
Рак желудка	1	0,40%
Рак 12-перстной кишки	1	0,40%
Всего:	285	100%

Осложнения механической желтухи

Характер осложнения	Число больных	
	абс.	%
Гнойный холангит	101	11,77%
Билиарный панкреатит	58	6,76%
Билиарный панкреатит. Оментобурсит	2	0,23%
Панкреонекроз. Оментобурсит	2	0,23%
Гнойный перитонит	1	0,12%
Желчный перитонит	2	0,23%
Холангиогенные абсцессы печени	5	0,58%
Папиллит	11	1,28%
Реактивный гепатит	7	0,82%
Печеночная недостаточность	15	1,75%
Полиорганная недостаточность	8	0,93%
Печеночно-почечная недостаточность	3	0,35%
Анемия	22	2,57%
Всего:	237	27,62%

Для определения статистически достоверного различия частот послеоперационных осложнений, летальности, рецидивирования механической желтухи в двух независимых группах объектов исследования проводилась проверка нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий этих величин путем построения таблиц сопряженности методом «2x2» с расчетом критериев χ^2 с поправкой Йетса и критериев Фишера.

2.7. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка результатов проведена с помощью компьютера с использованием прикладных статистических программ «SPSS for Windows», Excel-2010, «Биостат». При статистической обработке использовались методы параметрической и непараметрической статистики. При отсутствии нормального распределения количественных показателей в малых

выборках, были определены закономерности изменений исследованных показателей. При статистической обработке вычислялись следующие значения: средняя арифметическая (M), средняя ошибка средней величины (m), стандартное отклонение (σ), амплитуда ряда, критерий Стьюдента, в том числе парный критерий Стьюдента (t), критерий Фишера (F), критерий χ^2 , Бартлетта, критерий Манна-Уитни (U), критерий Уилкоксона (W).

Прогнозирование тенденции проводилось при помощи метода скользящей средней и путем построения линии тренда в надстройке «Пакет анализа» для программы Excel 2010. Распространенность качественных признаков была определена в процентах. Различия количественных показателей были признаны достоверными с вероятностью в 95 % и более ($p < 0,05$) при $t \geq 2$.

Для определения зависимостей количественных и качественных признаков проведен корреляционный анализ с определением положительной, прямой связи при $r > 0,3$, или отрицательной, обратной связи при $r < - 0,3$. При расчете коэффициента корреляции применялась методика Спирмена (для нормальных распределений) или непараметрический критерий Пирсона.

При анализе качественных показателей применялся метод рангов. Связь признавалась слабой при $0,3 < r < 0,5$; умеренной при $0,5 < r < 0,7$; сильной при $r > 0,7$.

Для определения статистически достоверного различия частот в двух независимых группах объектов исследования проводилась проверка нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий этих величин путем построения таблиц сопряженности методом «2x2» с расчетом критериев χ^2 с поправкой Йетса и критериев Фишера.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Распространенность синдрома механической желтухи и возрастно-гендерная характеристика больных

3.1.1. Распространенность синдрома механической желтухи

В целом отмечается тенденция роста распространенности синдрома механической желтухи по Рязанской области. Сведения о распространенности синдрома внепеченочного холестаза в Рязанской области за период 1999-2013 гг. представлены на рисунке 2. В 2013 г. распространенность синдрома подпеченочного холестаза, по сравнению с 1999 годом, увеличилась на 221,4%. Также неуклонно растет абсолютное число госпитализаций по поводу холестатического синдрома (рис. 3). Значительные росты госпитализаций зарегистрированы в 2000-2001 гг. – 27,4%, в 2008-2009 гг. – 32,5% и 2012-2013 гг. – 37,3% ($p < 0,01$). Используя метод скользящей средней, можно отметить преобладание распространенности механической желтухи доброкачественной этиологии (рис. 4, 5) над злокачественной. Однако, очевидны более высокие темпы роста холестатического синдрома злокачественного генеза (рис. 6). Практически в 2 раза (на 93,6%) выросла распространенность неопухолевой механической желтухи в период с 1999-2005 гг., несколько снизив темпы роста в последующие годы: в период с 2005-2013 гг. повысилась на треть (33,61%). Подпеченочный холестаз злокачественного генеза показал рост распространенности с 1999-2005 гг. на 116%, а в период с 2005-2013 гг. в 3 раза (на 200%), о чем свидетельствуют коэффициенты аппроксимации (R). Для злокачественной желтухи он равен 0,91, против доброкачественной - 0,80. Сравнивая 1999 год и 2013 год, рост числа госпитализаций по поводу неопухолевой желтухи (рис. 7) составил 81 случай против 187 – 230,8%. Наиболее высокие темпы роста произошли за 2004 -2005 гг. – 23,7% и в 2008-2009 гг. – 18,6%. Частота холестатического синдрома онкологического генеза (рис. 8) в 1999-2013 годы увеличилась на 593,3%, с 15 госпитализаций до 89.

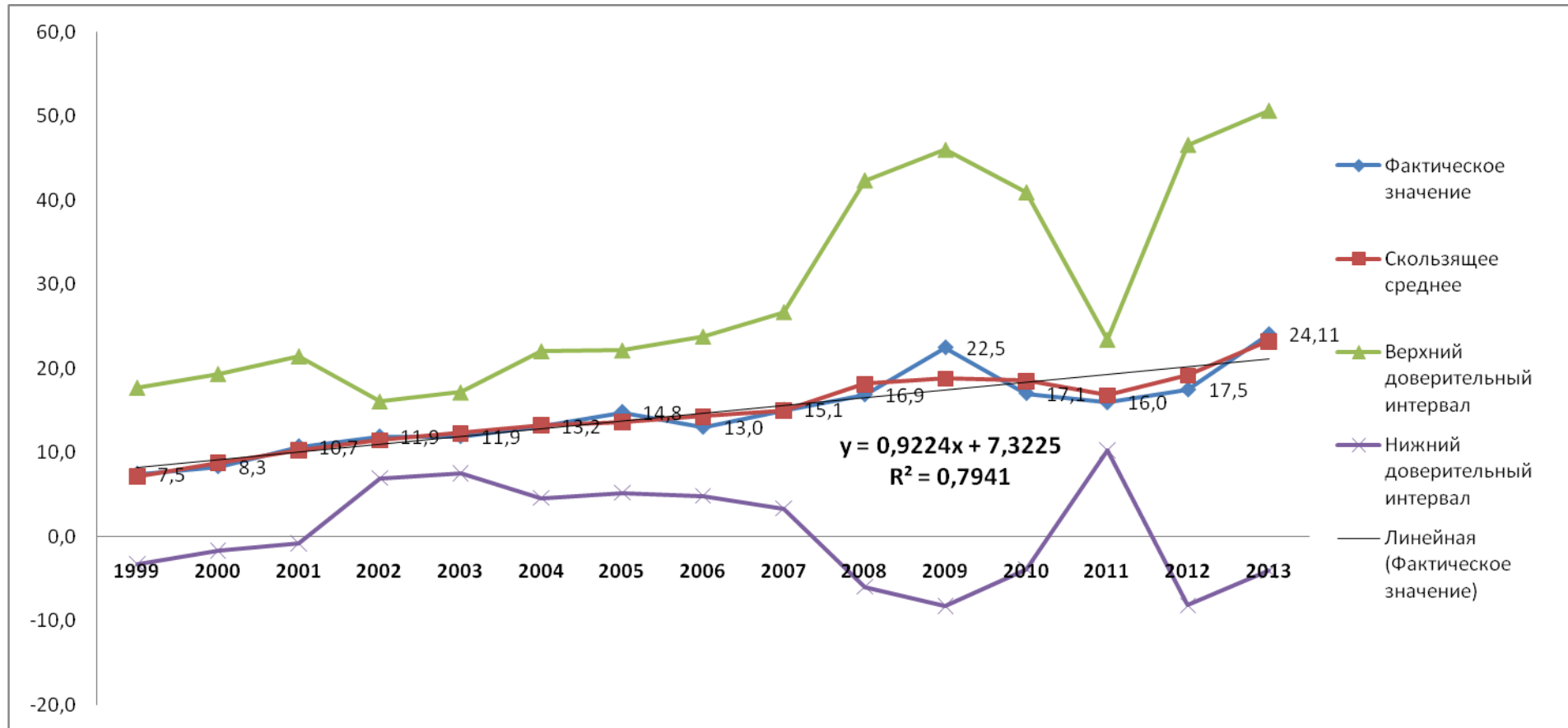


Рис. 2. Изменение распространенности синдрома механической желтухи в 1999-2013 гг (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области). По оси абсцисс – год наблюдения, по оси ординат - распространенность синдрома механической желтухи (на 100 000 населения).

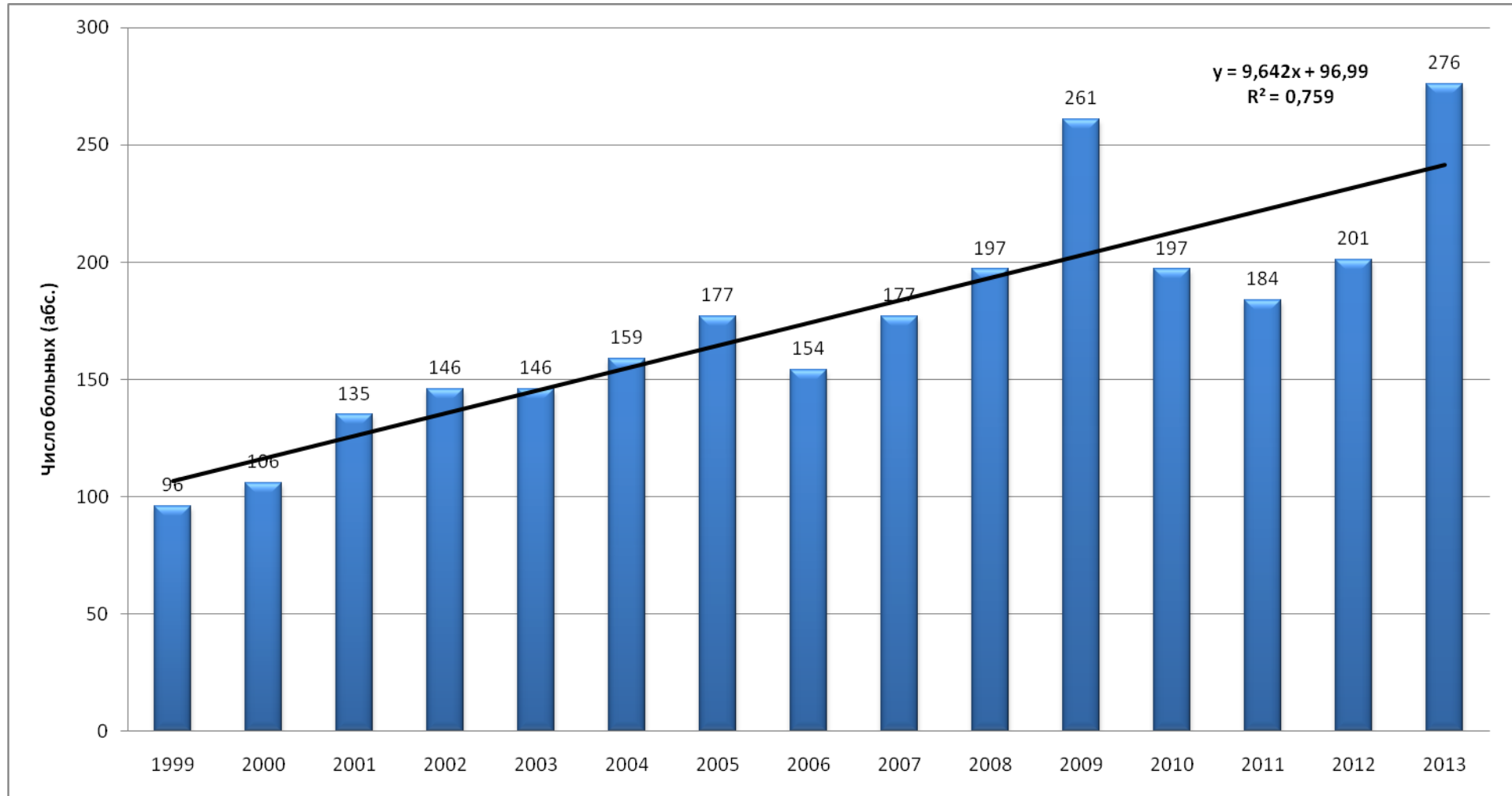


Рис.3. Динамика численности больных механической желтухой за 1999-2013 гг (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области). По оси абсцисс – год наблюдения, по оси ординат - абсолютное число больных с механической желтухой.

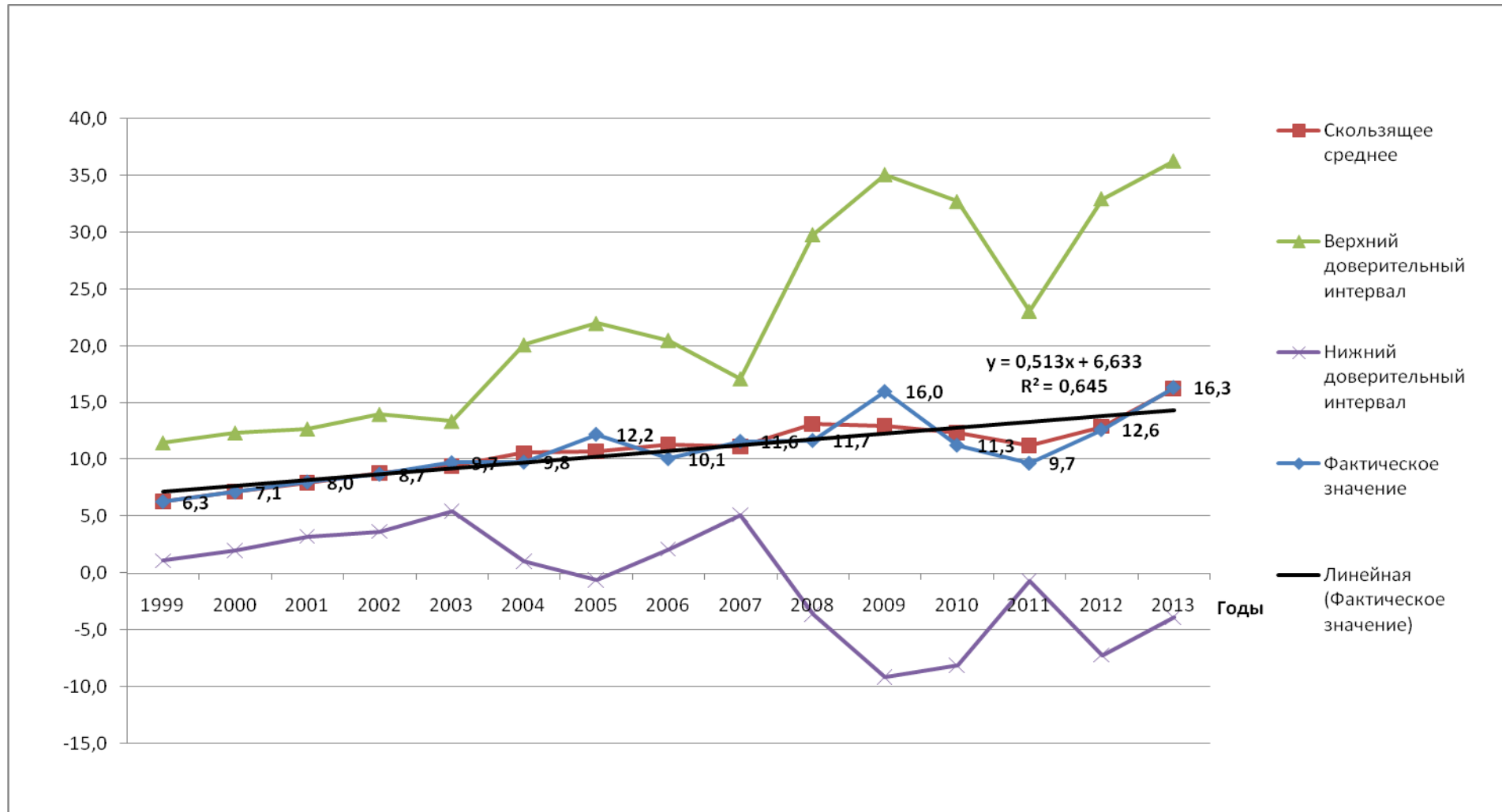


Рис.4. Изменение распространенности механической желтухи доброкачественной этиологии в 1999-2013 гг (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области). По оси абсцисс – год наблюдения, по оси ординат - распространенность синдрома механической желтухи (на 100 000 населения).

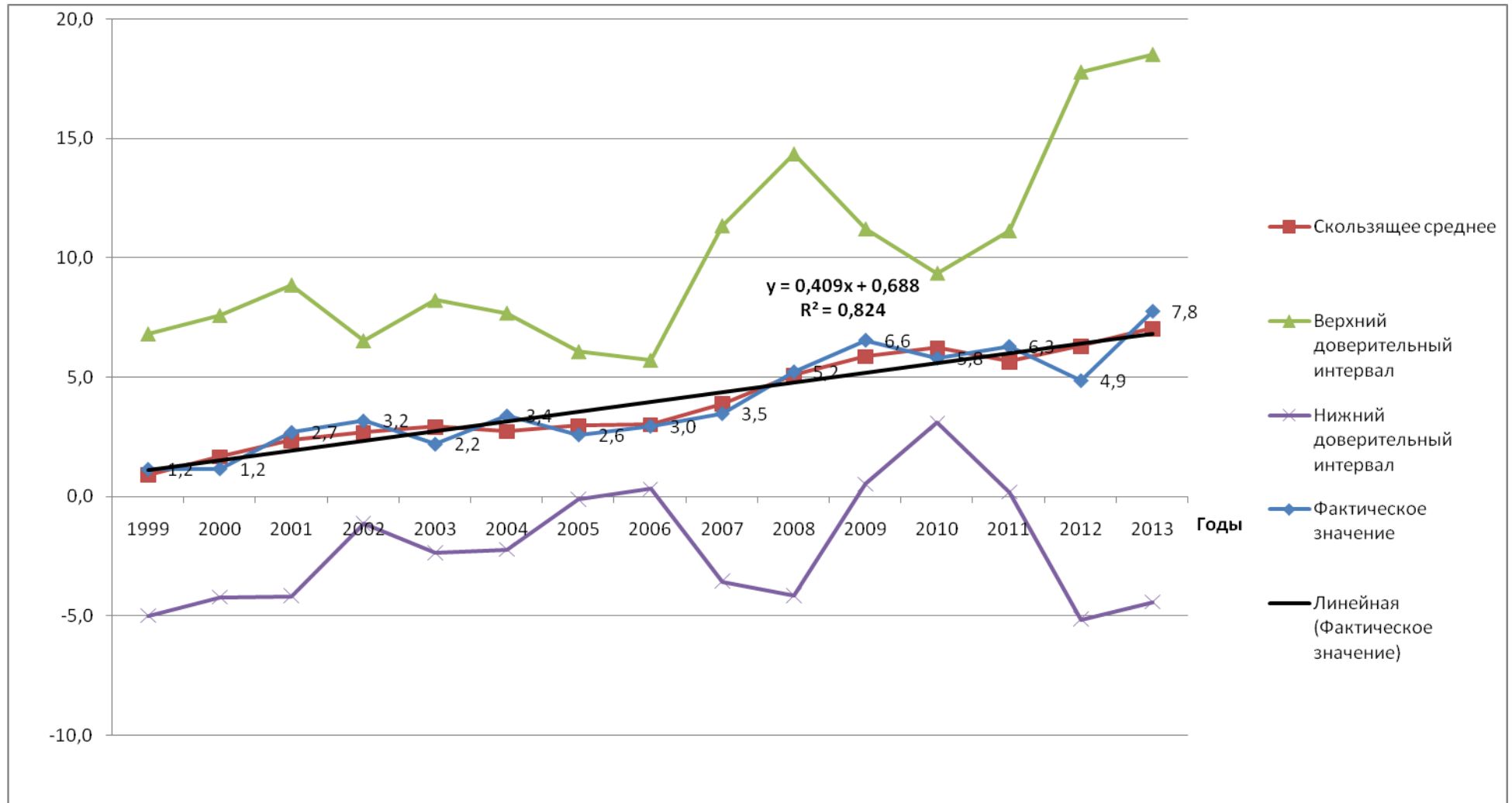


Рис. 5. Изменение распространенности опухолевой механической желтухи в 1999-2013 гг (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области). По оси абсцисс – год наблюдения, по оси ординат - распространенность синдрома механической желтухи (на 100 000 населения).

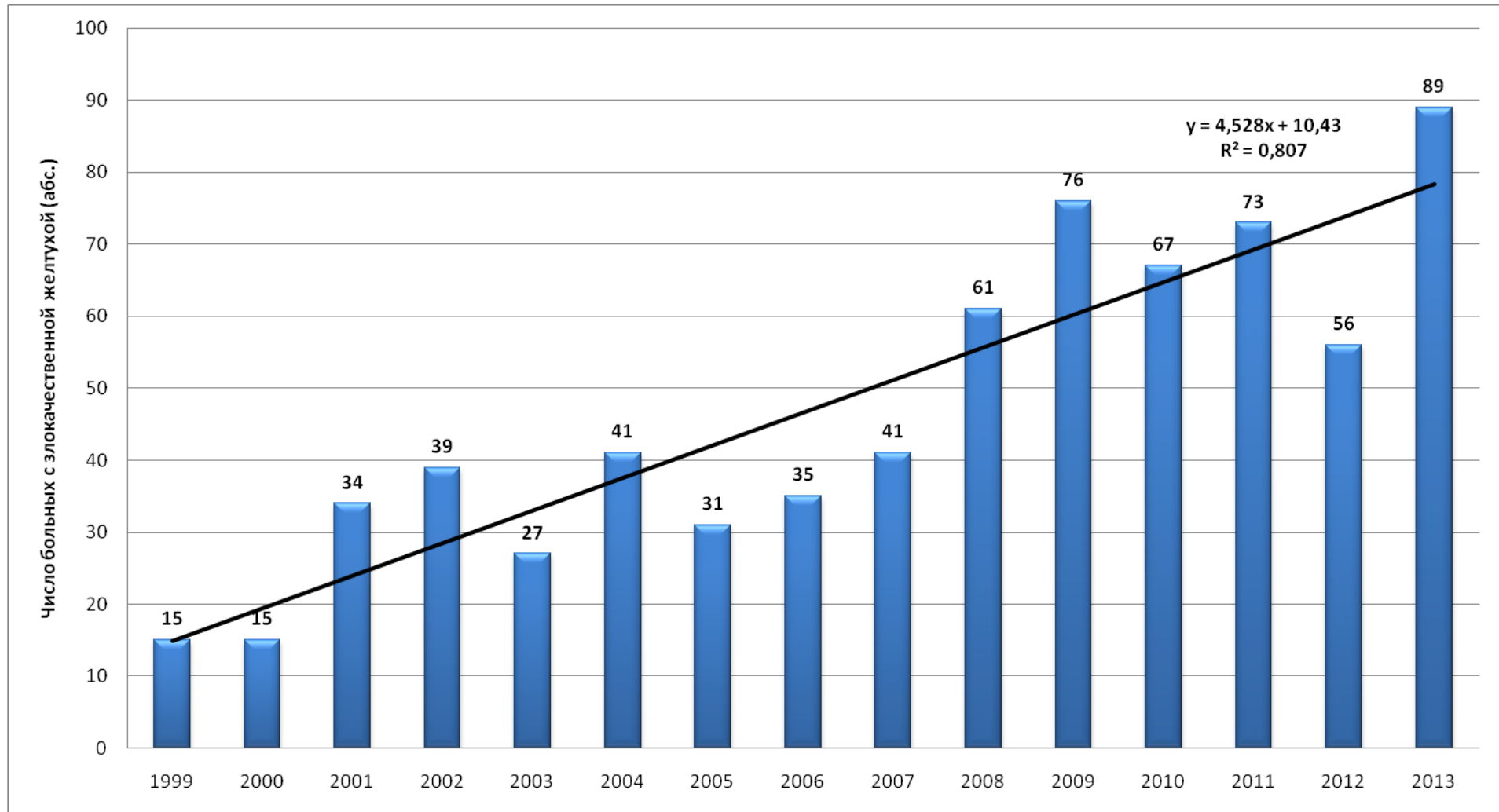


Рис. 6. Динамика численности больных с механической желтухой злокачественного генеза за 1999-2013 гг (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области). По оси абсцисс – год наблюдения, по оси ординат - абсолютное число больных с механической желтухой.

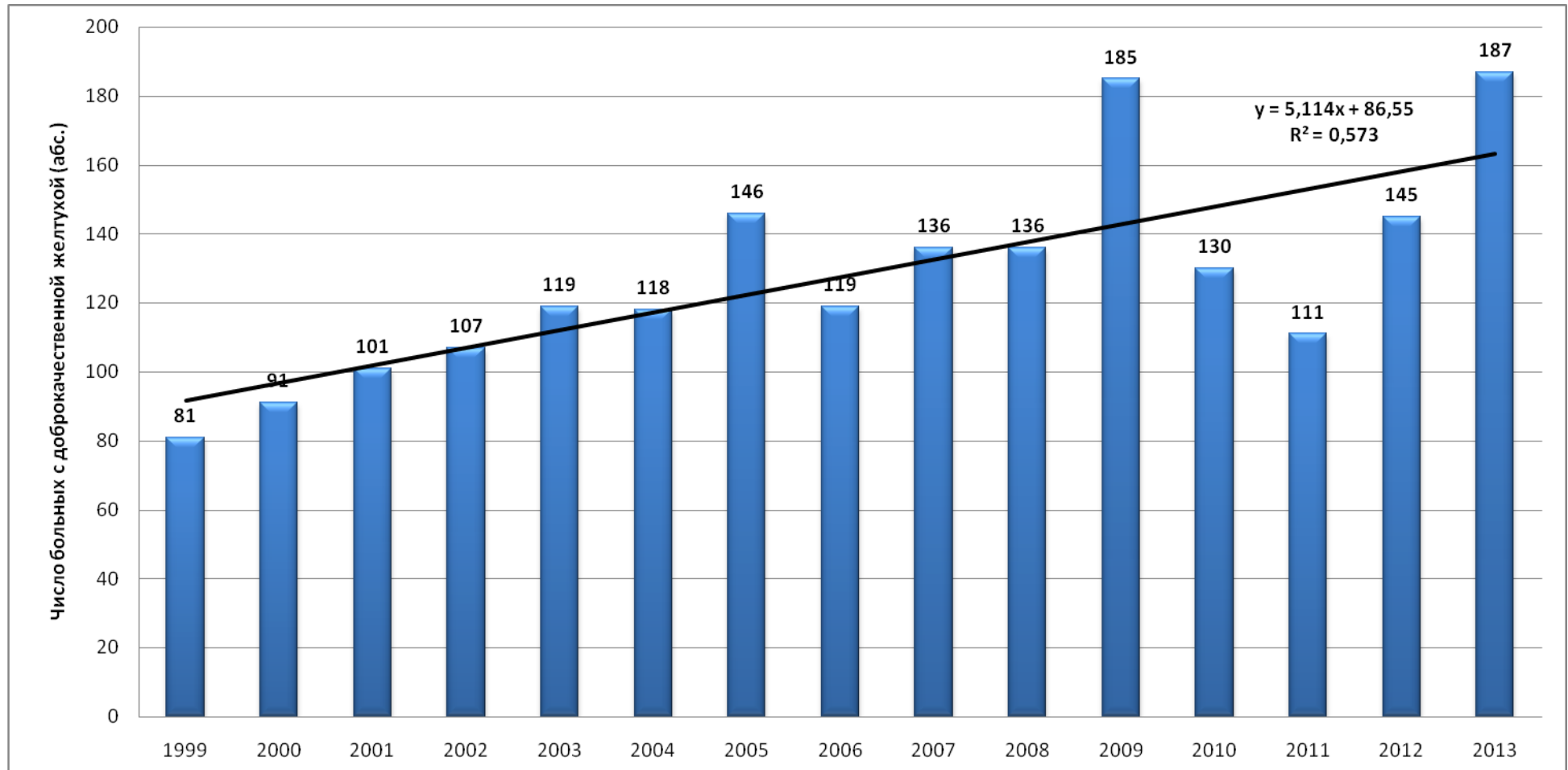


Рис. 7. Динамика численности больных с неопухолевой механической желтухой за 1999-2013 гг (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области). По оси абсцисс – год наблюдения, по оси ординат - абсолютное число больных с механической желтухой.

Рост носил скачкообразный характер и отмечены четыре пика в 2000-2001 гг. – 126,7%, в 2003-2004 гг. – 51,8%, 2007-2008 гг. – 48,7% и за 2012-2013 гг. - на 58,9%.

3.1.2. Возрастно-половая характеристика больных

Проведен анализ возрастного состава пациентов с механической желтухой в зависимости от этиологии за каждый год периода наблюдения. Выяснилось, что в группе больных с доброкачественной этиологией имеется слабо выраженная тенденция уменьшения среднего возраста пациентов (рис. 8). Так в 1999 году средний возраст составил 67,9 года и имел максимальное значение за 15 лет, а в 2013 году - 64,9 года. Минимальное значение среднего возраста в 62,1 года отмечено в 2010 году. Практически такой же тренд выявлен в группе больных с холестазом опухолевой этиологии (рис. 9). В 1999 году средний возраст составил 68,5 лет, в 2013 – 65,1 года. Обращает внимание 3 пика за период наблюдения, а именно в 2000 году, когда средний возраст имел максимальное значение - 71,9 года. В 2005 г. средний возраст составил 70,8 года и в 2010 г. – 69,2 года. Наибольшую долю госпитализированных пациентов (около 2/3) составили лица пенсионного возраста – старше 61 года. Вторая по численности доля, которая составила примерно одну треть, была представлена больными трудоспособного возраста до 61 года. Трудоспособных лиц в группе больных с доброкачественной механической желтухой было 33,1% (рис. 10). Прослеживается тенденция увеличения доли работающего населения в группе больных с неопухолевым холестазом. В 1999 году трудоспособных было 18,5%, а в 2013 г. уже 30,5%. Отмечены два явных пика в 2001 году, когда доля трудоспособных составила 40,6 %. В 2008 году достигнута максимальная доля в 43,4%. Значительно сильнее наблюдается тенденция роста численности и доли трудоспособных больных в группе больных опухолевым холестатическим синдромом (рис. 11). Общая доля таких пациентов с злокачественной обструкцией желчных протоков за 15 лет равна 25,3%. В 1999 году доля составила 13,3%, а в 2013 г. – 26,9%. Просле-

жены 2 пика роста доли трудоспособных: в 2008 году доля имела максимальное значение в 39,3% и в 2010 г. – 34,3%.

В целом во всех группах госпитализированных больных отмечено преобладание женщин. Данная закономерность сильнее представлена в группе больных с желтухой доброкачественной этиологии, где за 15-летний период наблюдения женщин было 1525, что составило 60,2% (рис. 8). Так, в 1999 году женщины составляли 50,6%, а в 2013 г. – 62,57%. Скачки роста доли женского пола среди неопухолевого холестаза зарегистрированы в 2006 году – доля 64,7% и максимальная доля в 2010 году с значением в 65,4%. Женщины среди больных опухолевым холестазом составили 53,4% (374 пациентки). Существенно выраженной тенденции изменения гендерного соотношения за период наблюдения не наблюдается (рис. 9), хотя и отмечено, что в 1999 году доля женщин – 53,3%, а в 2013 г. – 61,8%.

3.1.3. Нозологическая характеристика синдрома механической желтухи

За пятнадцатилетний период наблюдения изменилась этиологическая структура развития синдрома механической желтухи. Так, в 1999 году основные причины желтухи доброкачественного генеза (рис. 12), доля которой составила 84,4% (81 пациент), были следующие: ЖКБ в сочетании с острым холециститом - у 19 (23,6%) больных, холедохолитиаз – у 17 (20,9%), ЖКБ в сочетании с острым холециститом и холедохолитиазом – у 11 (13,7%), ЖКБ – у 9 (11,1%), острый панкреатит – у (8,7%), ЖКБ в сочетании со стенозирующим папиллитом – у 5 (6,2%), ЖКБ в сочетании с острым панкреатитом – у 4 (4,9%), другие причины (постхолецистэктомический синдром, стриктура холедоха, стенозирующий папиллит, деструктивный холецистит, аденома большого дуоденального сосочка (БДС), дивертикул 12-перстной кишки) – у 9 (10,9%). Доля холестаза, обусловленного злокачественными новообразованиями (рис. 13) составила 15, 6% (15 больных). Рак поджелудочной железы выявлен у 8 пациентов (53,3%), рак желудка – у 2 (13,2%), а также рак ворот печени, холедоха, желчного пузыря, Фатерова соска – у 5 пациентов (33,5%).

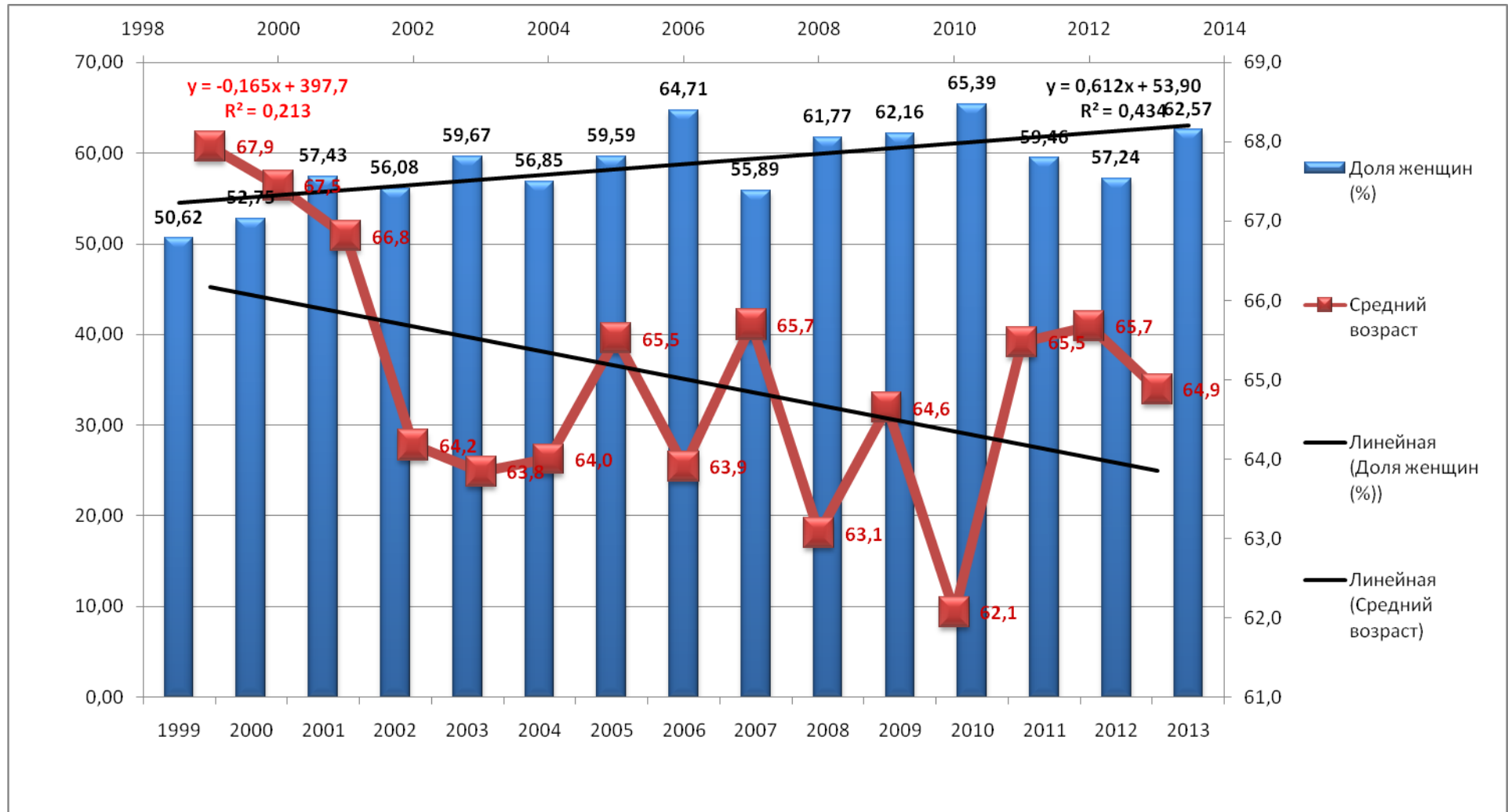


Рис. 8. Изменение возрастного-полового состава больных с механической желтухой доброкачественной этиологии в 1999-2013 гг. (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области). По оси абсцисс – год наблюдения, по оси ординат слева доля женщин в %, справа – средний возраст в годах.

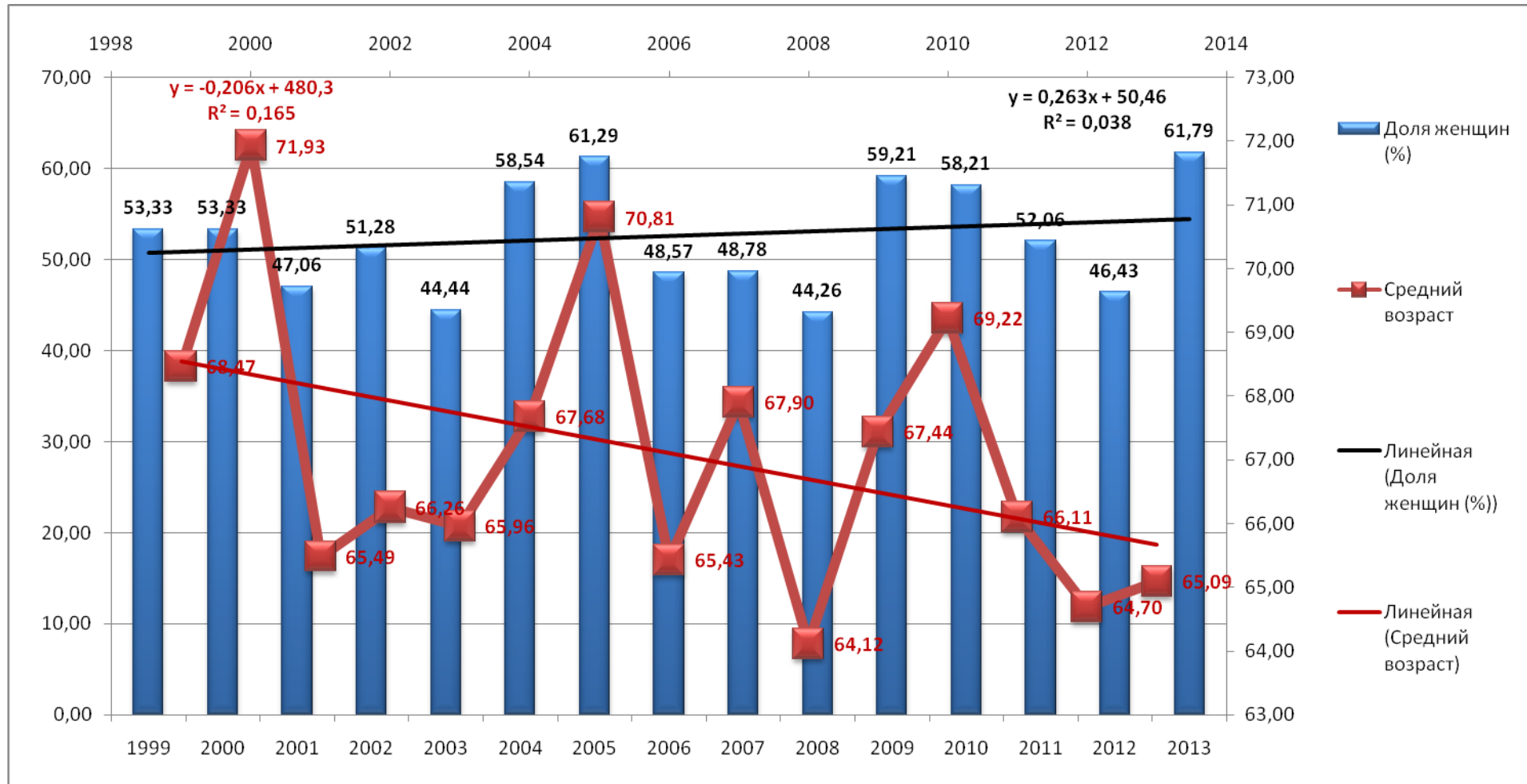


Рис. 9. Изменение возрастного-полового состава больных с механической желтухой злокачественной этиологии в 1999-2013 гг. (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области). По оси абсцисс – год наблюдения, по оси ординат справа доля женщин в %, слева – средний возраст в годах.

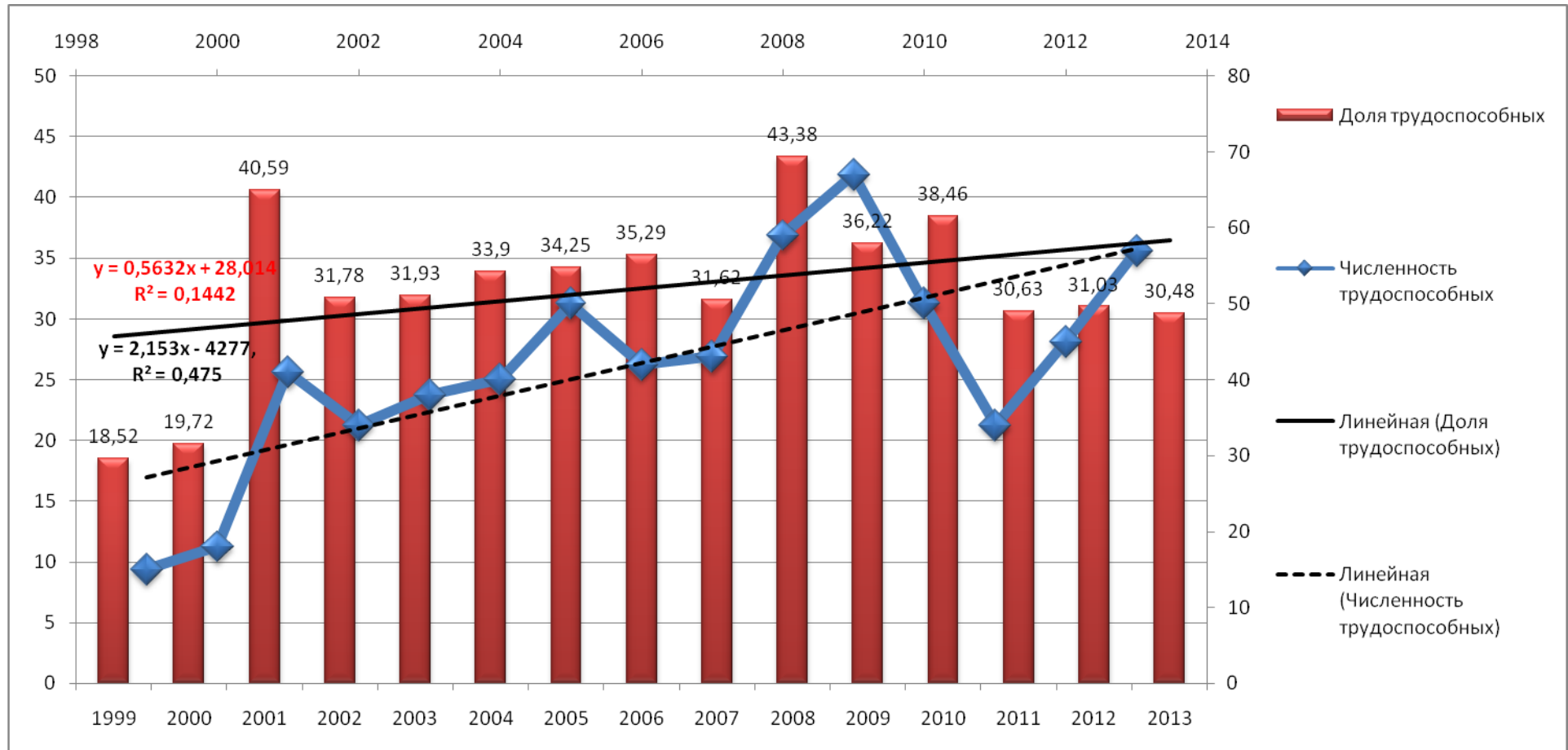


Рис. 10. Изменение численности и доли трудоспособных больных механической желтухой неопухолевой этиологии в 1999-2013гг. (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области). По оси абсцисс – год наблюдения, по оси ординат слева доля трудоспособных больных в %, справа – численность трудоспособных.

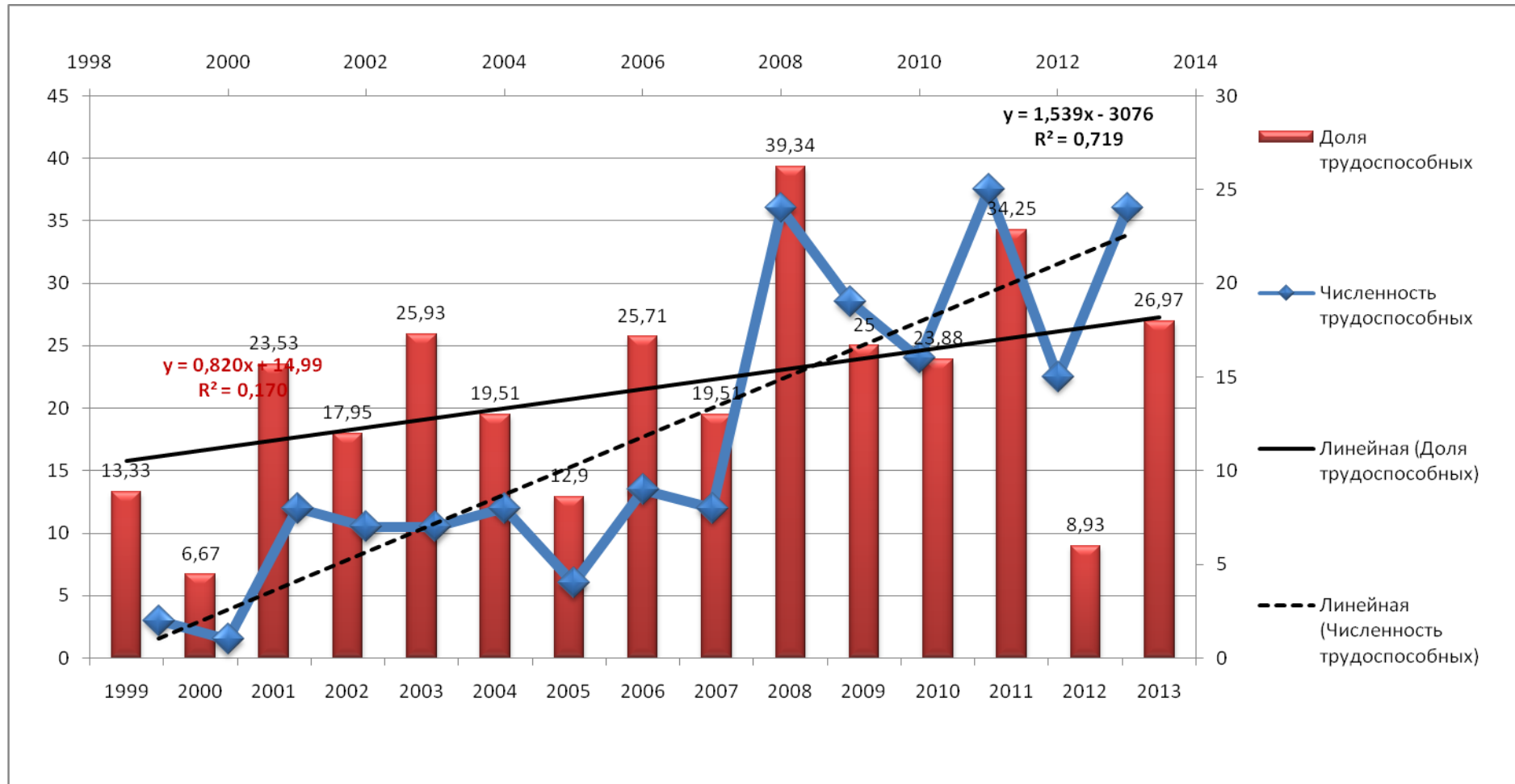


Рис. 11. Изменение численности и доли трудоспособных больных механической желтухой злокачественной этиологии в 1999-2013 гг. (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области). По оси абсцисс – год наблюдения, по оси ординат слева доля трудоспособных больных в %, справа – численность трудоспособных.

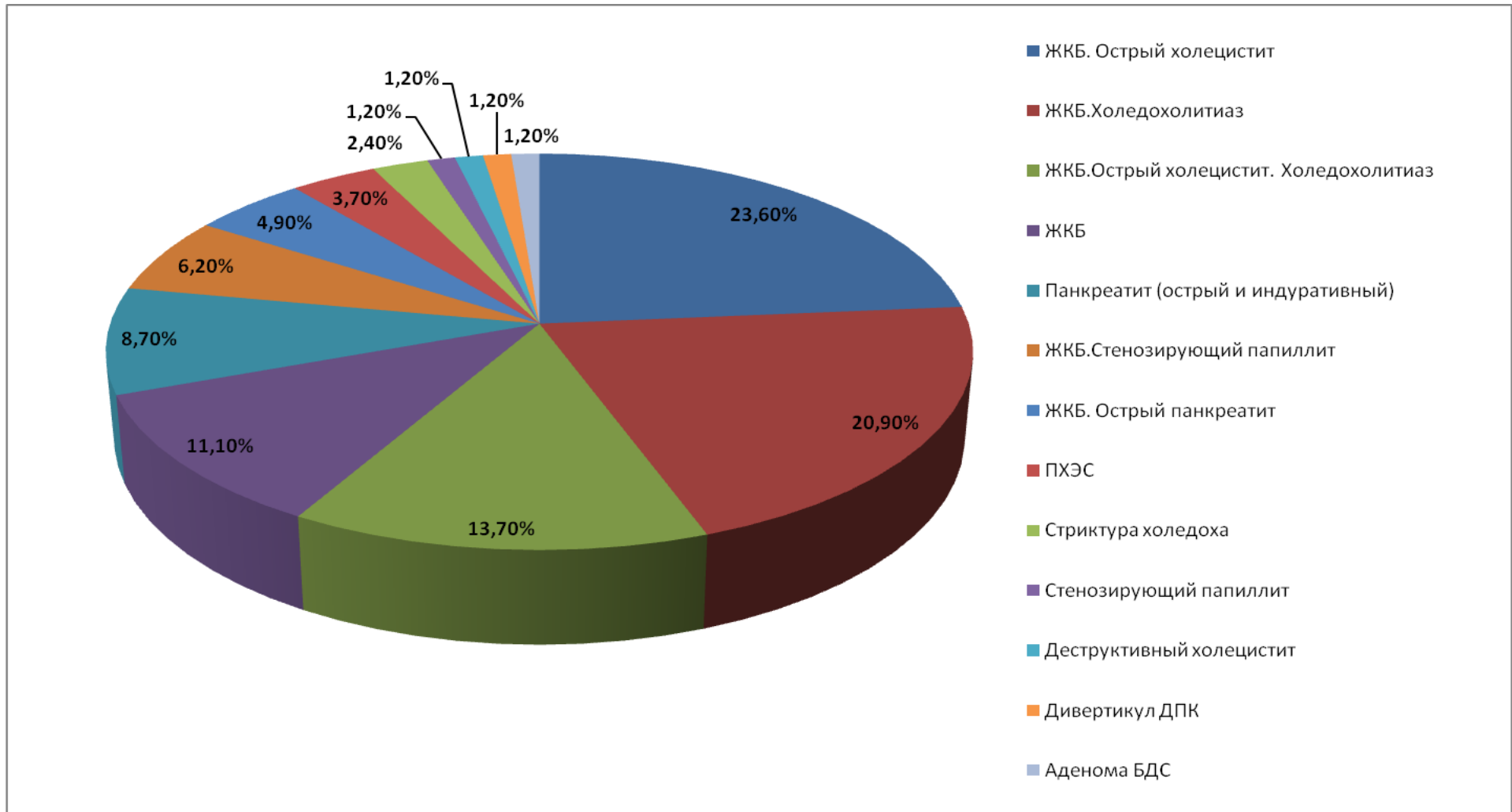


Рис. 12. Причины механической желтухи доброкачественного генеза в 1999 году (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области).

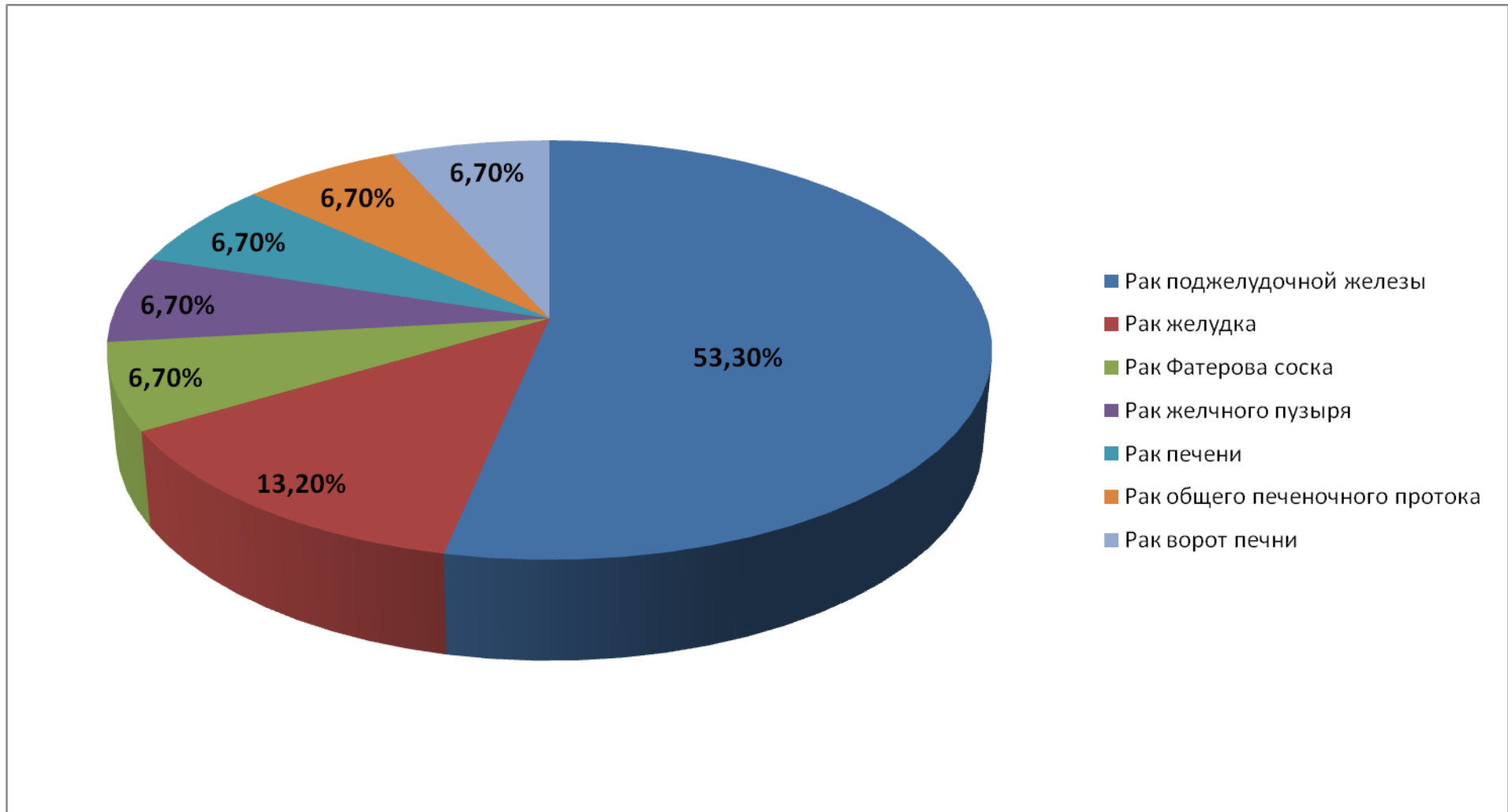


Рис. 13. Причины механической желтухи злокачественного генеза в 1999 году (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области).

Классическую клинику холангита как осложнение внутривнутрипротокового холестаза (триаду Шарко) наблюдали у 9 пациентов (11,1%). Другие осложнения, куда вошли острый панкреатит - 8 больных (9,9%), гнойный перитонит - 3 (3,7%), перипузырный абсцесс - 2 (1,9%), папиллит - 2 (1,9%), пузырнотолстокишечный свищ, асцит, реактивный гепатит отмечены у 17 человек (20,9%).

Сравнивая 2013 г. с 1999 г., следует отметить, что на фоне абсолютного роста числа госпитализированных с синдромом механической желтухи доля холестаза доброкачественного генеза снизилась до 67,8 % (187 больных). Также существенно изменилась структура его причин (рис. 14): на первое место вышел холедохолитиаз - 41,2%, затем острый холецистит в сочетании с холедохолитиазом - 9,2%, ЖКБ в сочетании с острым панкреатитом - 8,6%, острый панкреатит - 8%, стриктура холедоха - 7,5%, ЖКБ в сочетании с острым холециститом - 6,4%, увеличилась доля стенозирующего папиллита до 5,3%. Синдром механической желтухи злокачественной этиологии в 2013 году выявлен у 89 (32,3%) пациентов, что отражает рост по сравнению с 1999 годом в абсолютных значениях - почти в 6 раз, а в относительных - вдвое. Рак поджелудочной железы (рис. 15) развился у 43 (48,4%) больных, рак общего печеночного протока - у 16 (17,9%), метастатическое поражение ворот печени - у 11 (12,4%), рак Фатерова соска - у 8 (8,9%), рак ворот печени - у 7 (7,9%), рак желчного пузыря - у 3 (3,4%), рак печени - у 1 (1,1%). Все вышеперечисленные изменения в структуре холестаза злокачественного генеза наблюдаются на фоне роста распространенности рака поджелудочной железы в Рязанской области (рис. 16, 17, 18, 19).

Холангит в 2013 году выявлен у 59 пациентов (21,4%). По сравнению с 1999 годом, наблюдается увеличение доли холангита среди прочих осложнений билиарного блока более чем в 2 раза. Выполнено 28 бактериологических исследований желчи. Спектр выявленных микроорганизмов представлен в таблице 18.

У 62 (22,5%) больных отмечены следующие осложнения: острый пан-

креатин – 20 (7,3%), стриктура терминального отдела холедоха – 10 (3,6%), папиллит – 7 (2,5%), асцит – 6 (2,2%), печеночная недостаточность – 5 (1,8%), синдром Мириizzi – 4 (1,5%), наружный желчный свищ – 4 (1,5%), реактивный гепатит – 3 (1,1%), билома поддиафрагмального пространства – 1 (0,4%), абсцесс печени - 1 (0,4%), обтурация эндопротеза гепатикохоледоха – 1 (0,4%). Таким образом, доля прочих осложнений обтурационного синдрома не претерпела существенных изменений.

Таблица 18

Спектр микроорганизмов протоковой желчи у больных с холангитом

Название микроорганизма	Доля в %
Citrobacter diversus	3,60%
Staphylococcus epidermidis	3,60%
Escherichia coli	21,40%
Clebsiella oxytoca	7,10%
Staphylococcus aureus	7,10%
Citrobacter freundii	3,60%
Enterobacter cloacae	3,60%
Kluyvera ascorbata	3,60%
Escherichia fecalis	3,60%
Burkholderia cepacia	3,60%
Не обнаружено	39,20%

Сопутствующая системная патология в 1999 году выявлена у 32 (33,3%) пациентов, причем у 13 (13,6%) больных наблюдалось сочетание двух и более сопутствующих заболеваний. В 2013 году отмечено общее утяжеление общесоматического статуса пациентов. Так, сопутствующие заболевания выявлены у 189 (68,5%) больных, сочетание двух и более заболеваний имелось уже у 76 (27,5%) больных. Сочетание ишемической болезни сердца и гипертонической болезни наблюдалось в 47(25,3%) случаев. Лидирует гипертоническая болезнь, которая выявлена у 138 (50%), ишемическая болезнь сердца – у 77 (27,9%), сахарный диабет 2 типа – у 32 (11,6%) пациентов.

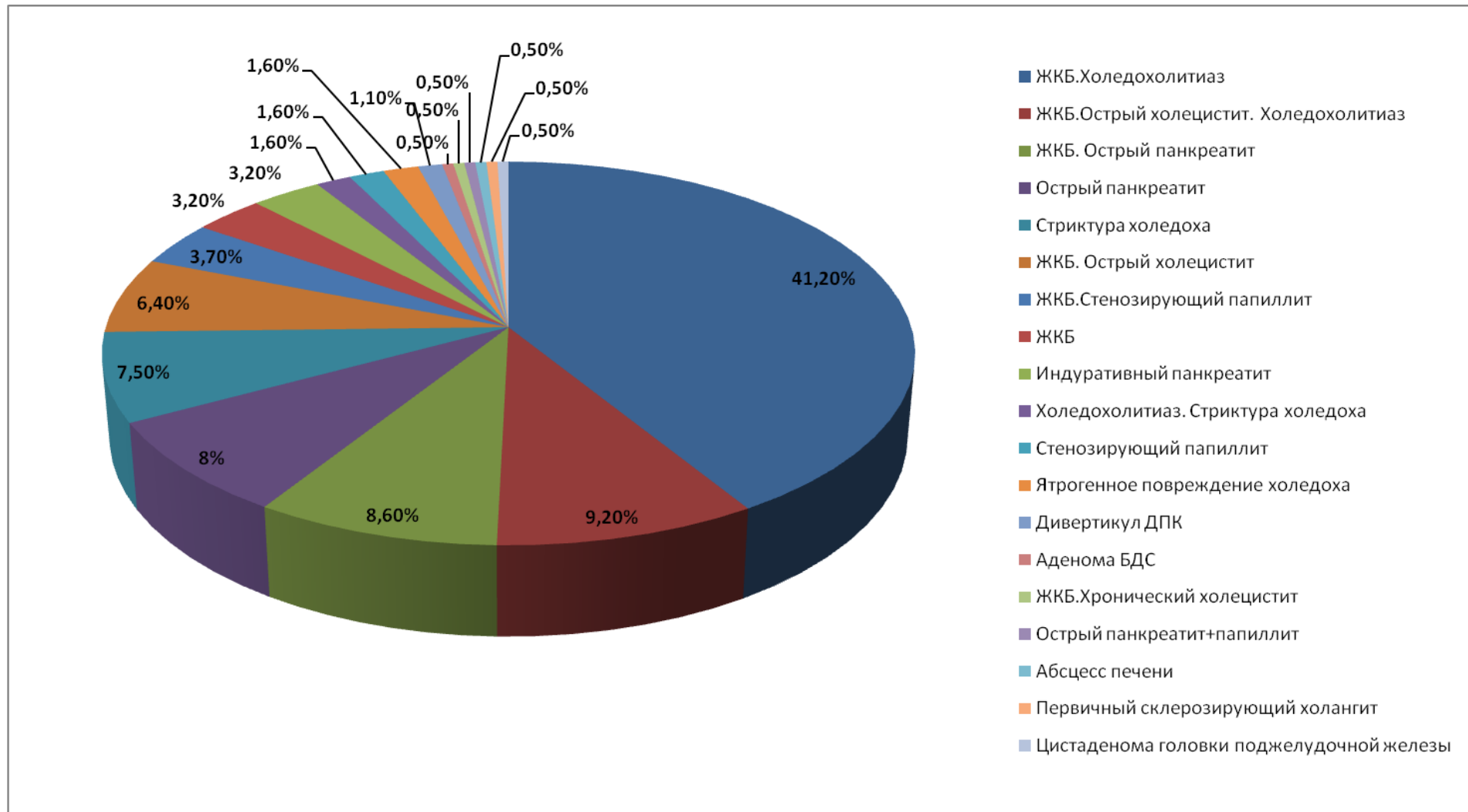


Рис. 14. Причины механической желтухи доброкачественной этиологии в 2013 году (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области).

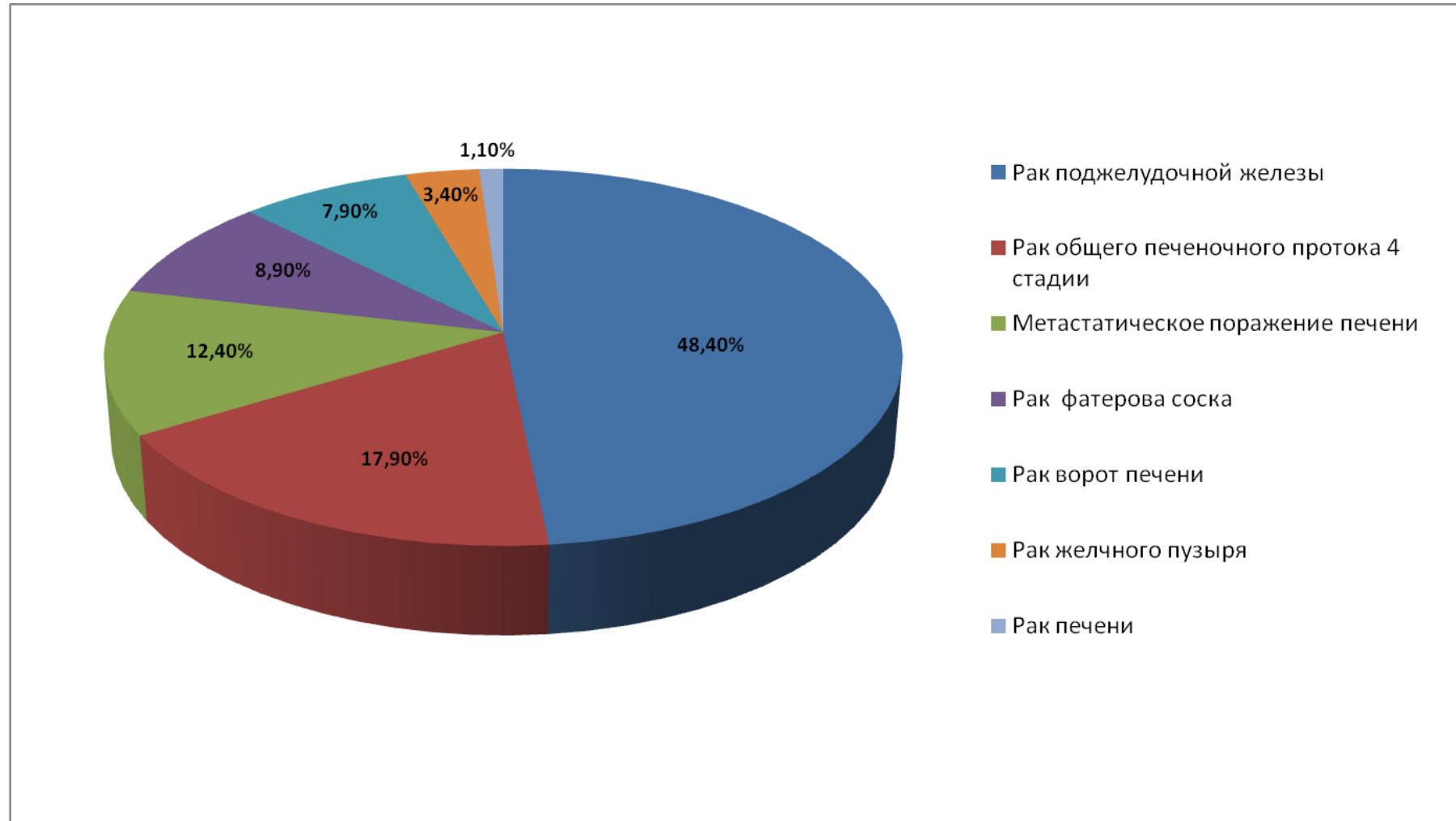


Рис. 15. Причины механической желтухи злокачественной этиологии в 2013 году (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области).

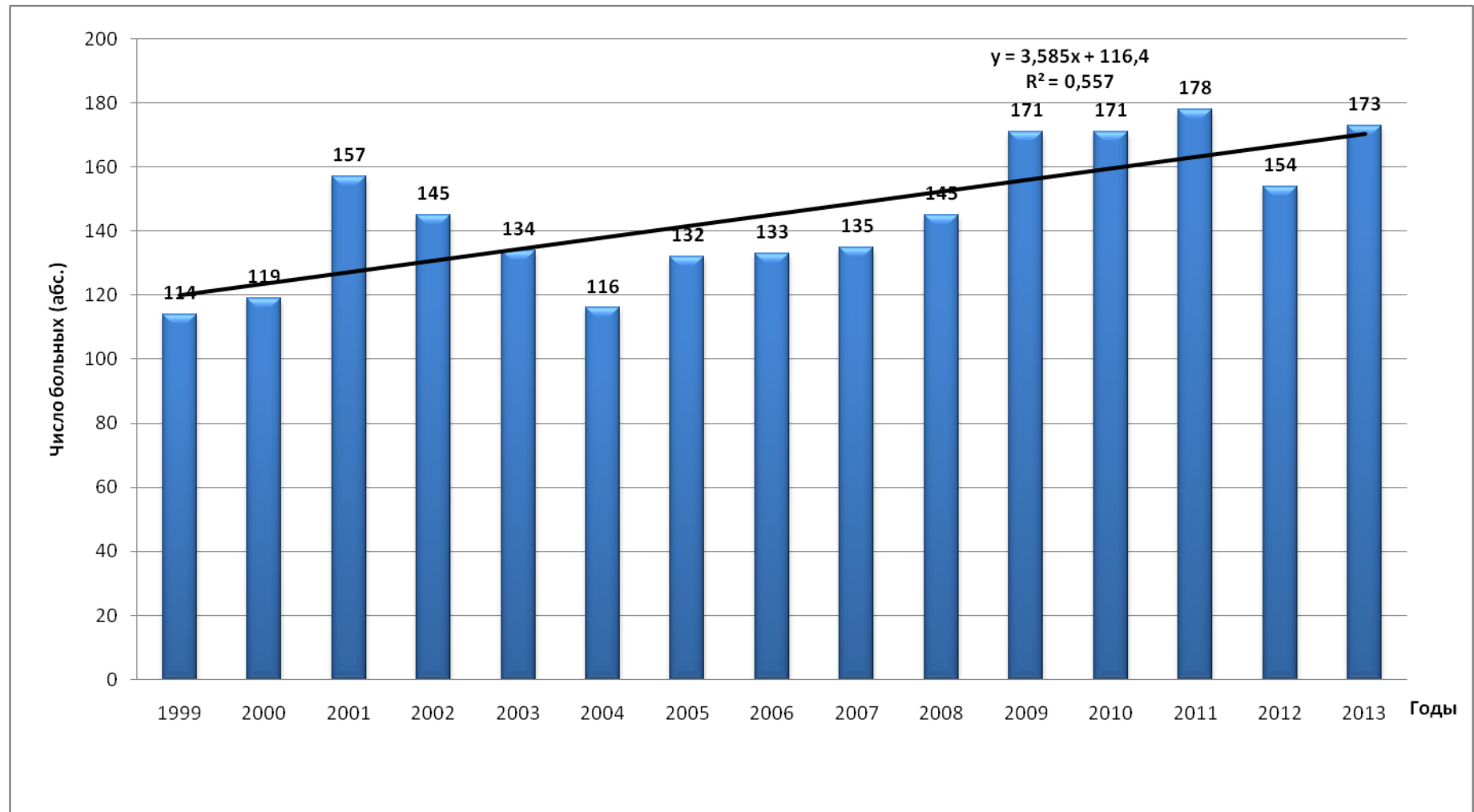


Рис. 16. Динамика численности больных раком поджелудочной железы в Рязанской области в 1999-2013гг (по данным Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областной клинический онкологический диспансер»).

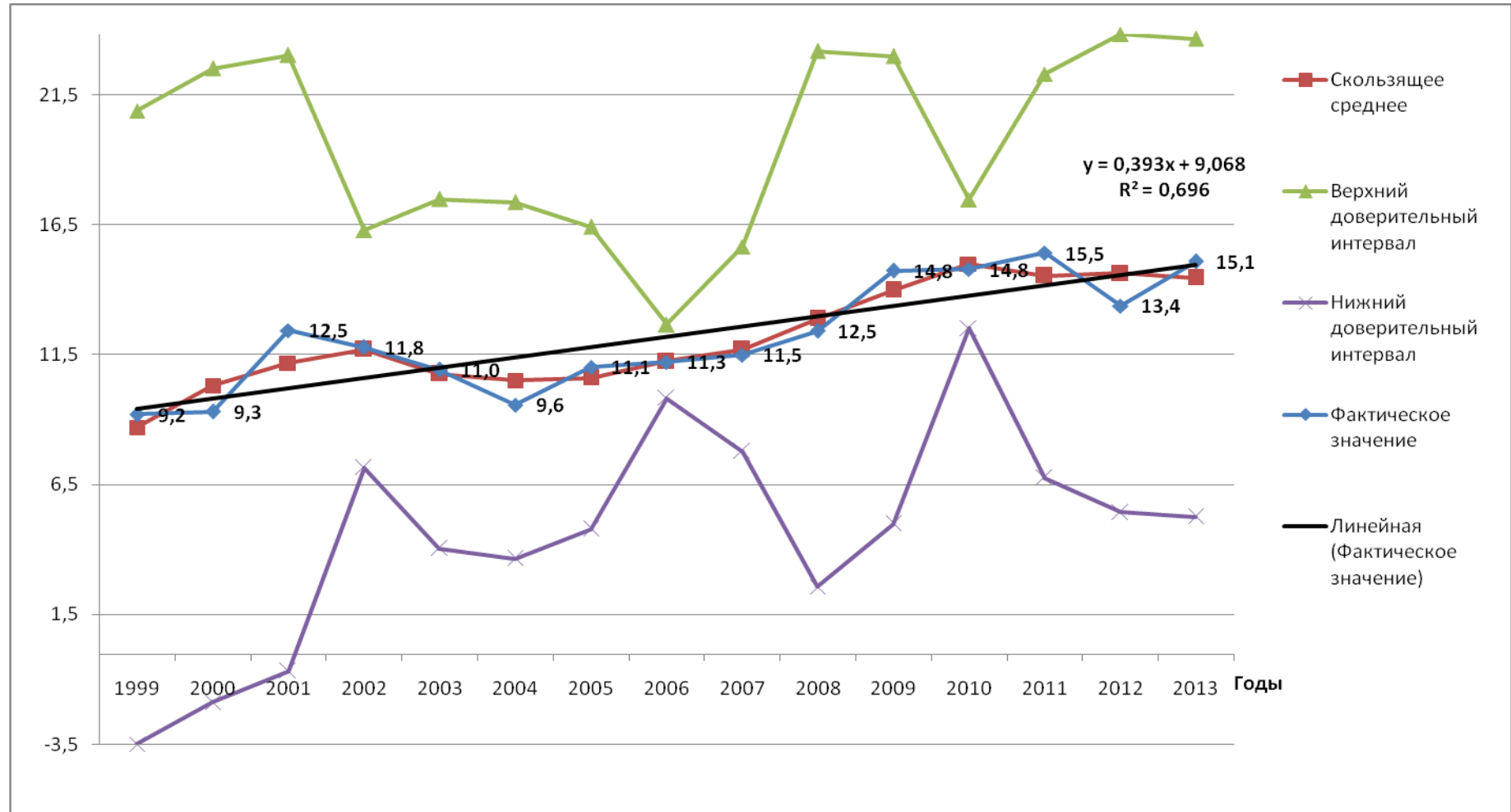


Рис. 17. Изменение распространенности рака поджелудочной железы в 1999-2013 гг (по данным Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областной клинический онкологический диспансер»). По оси абсцисс – год наблюдения, по оси ординат - распространенность рака поджелудочной железы (на 100 000 населения).

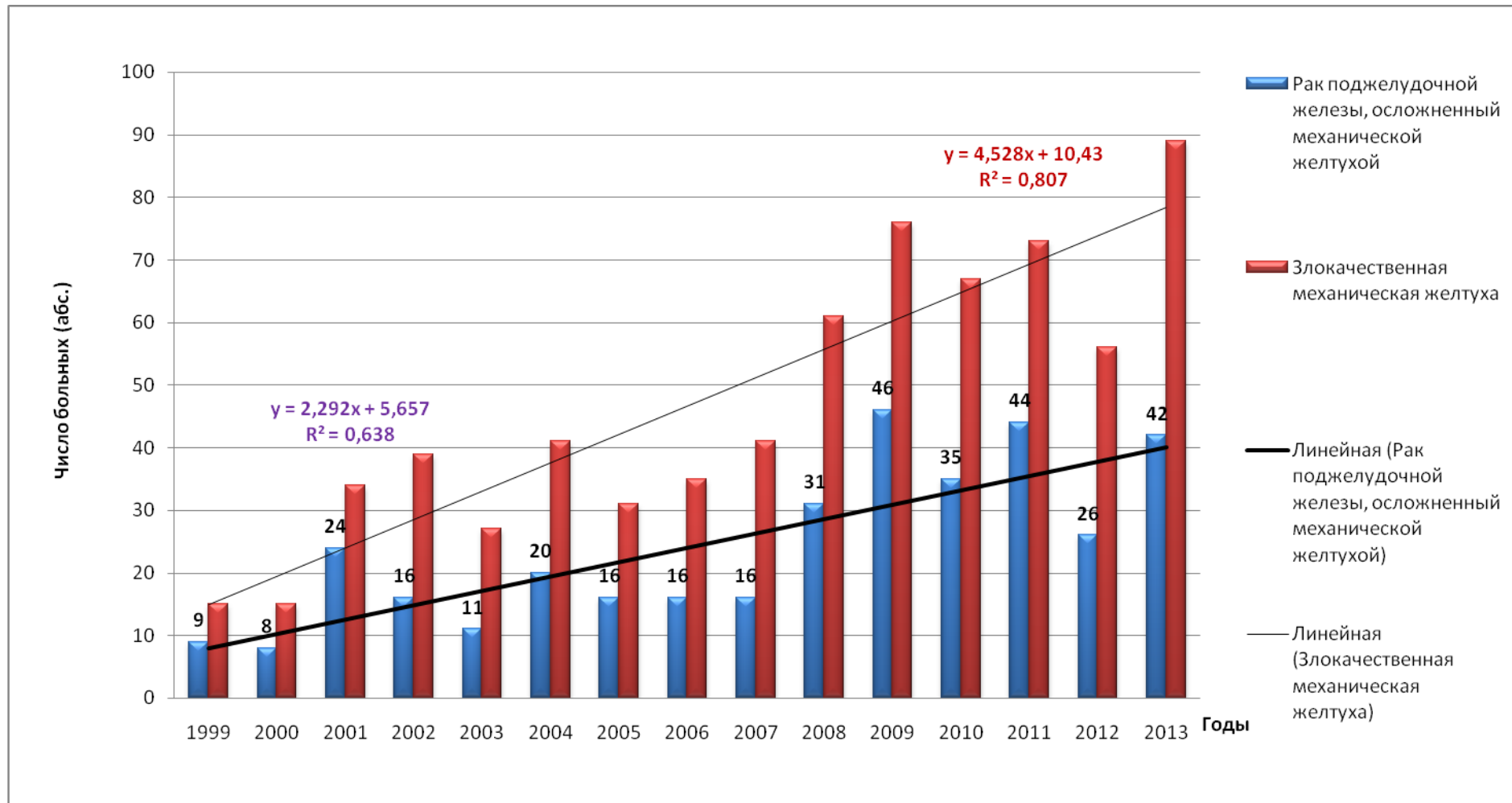


Рис. 18. Динамика численности больных с раком поджелудочной железы, осложненным механической желтухой, в Рязанской области за 1999-2013 гг (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области). По оси абсцисс – год наблюдения, по оси ординат - абсолютное число больных с механической желтухой.

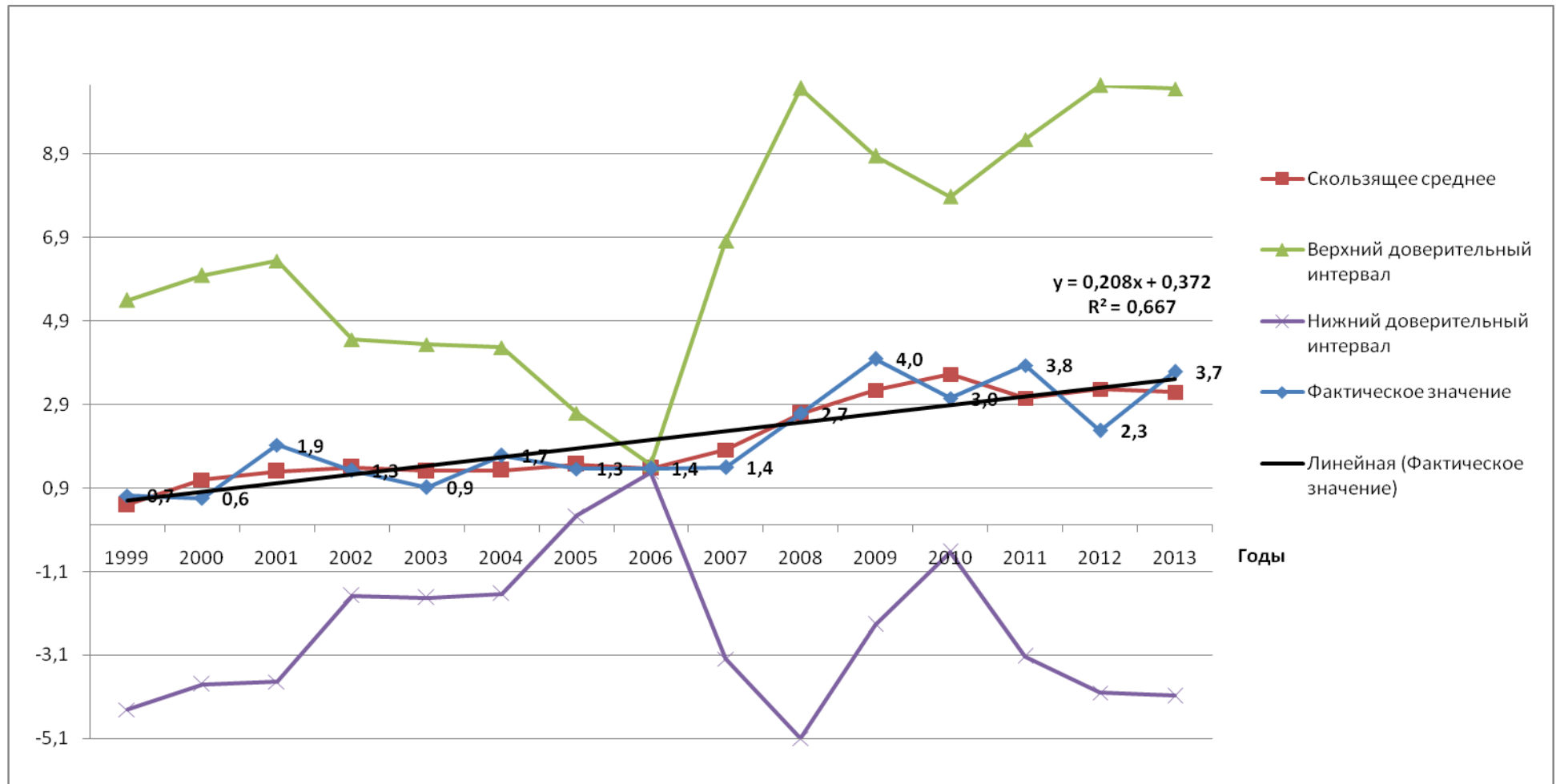


Рис. 19. Изменение распространенности рака поджелудочной железы, осложненного механической желтухой в 1999-2013 гг (по данным Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области). По оси абсцисс – год наблюдения, по оси ординат - распространенность рака поджелудочной железы (на 100 000 населения).

Существенные изменения претерпела оперативная активность при синдроме обтурационного холестаза. В 1999 году она составляла 67,7%, а в 2013 г. – 90,9%. Спектр оперативной активности в 1999 году представлен следующими вмешательствами: эндоскопическая папиллосфинктеротомия – 17 (26,2%), холецистэктомия – 9 (13,9%), холецистэктомия в сочетании с холедоходуоденоанастомозом – 8 (12,4%), холецистэктомия с наружным дренированием холедоха – 6 (8,2%), эндоскопическая папиллосфинктеротомия с литоэкстракцией – 5 (7,7%), холецистостомия – 4 (6,2%), холецистэктомия с холедохолитотомией и холедоходуоденоанастомозом – 3 (4,6%), холецистостомия – 3 (4,6%), холедоходуоденоанастомоз – 3 (4,6%), остальные (панкреатодуоденальные резекции, гепатикоеюностомии и наружное дренирование печеночных протоков) – 10,6% (рис. 20). В 2013 году доля эндоскопических папиллосфинктеротомий при абсолютном росте вмешательств снизилась до 19,6% (n=57), также как и холецистэктомий – 12,7% (n=37), холецистэктомий в сочетании с холедоходуоденоанастомозом – 4,5% (n=13), холецистэктомий с наружным дренированием холедоха – 3,8% (n=11), холедоходуоденостомий – 2,8% (n=8). Увеличилась доля следующих операций: на первое место вышла чрескожная чреспеченочная холангиостомия под контролем УЗ-аппарата с долей в 20,3 % (n=59), эндоскопическая папиллосфинктеротомия с литоэкстракцией – 9,6% (n=28), холецистостомия (под контролем УЗА и видеолапароскопическая) – 7,1% (n=21), гепатикоеюностомия в различных вариантах (би-, три- и тетрагепатикоеюноанастомоз) – 6,5% (n=19), панкреатодуоденальные резекции – 5,5% (n=16), эндопротезирование гепатикохоледоха – 4,1% (n=12). Следует отметить, что структура оперативной активности в 2013 году (рис. 21) существенно изменилась за счет внедрения в практику миниинвазивных (чрескожные чреспеченочные холангиостомии, холецистостомии, эндопротезирования гепатикохоледоха) и высокотехнологичных операций (би-, три- и тетрагепатикоеюноанастомий и панкреатодуоденальных резекций в различных модификациях).

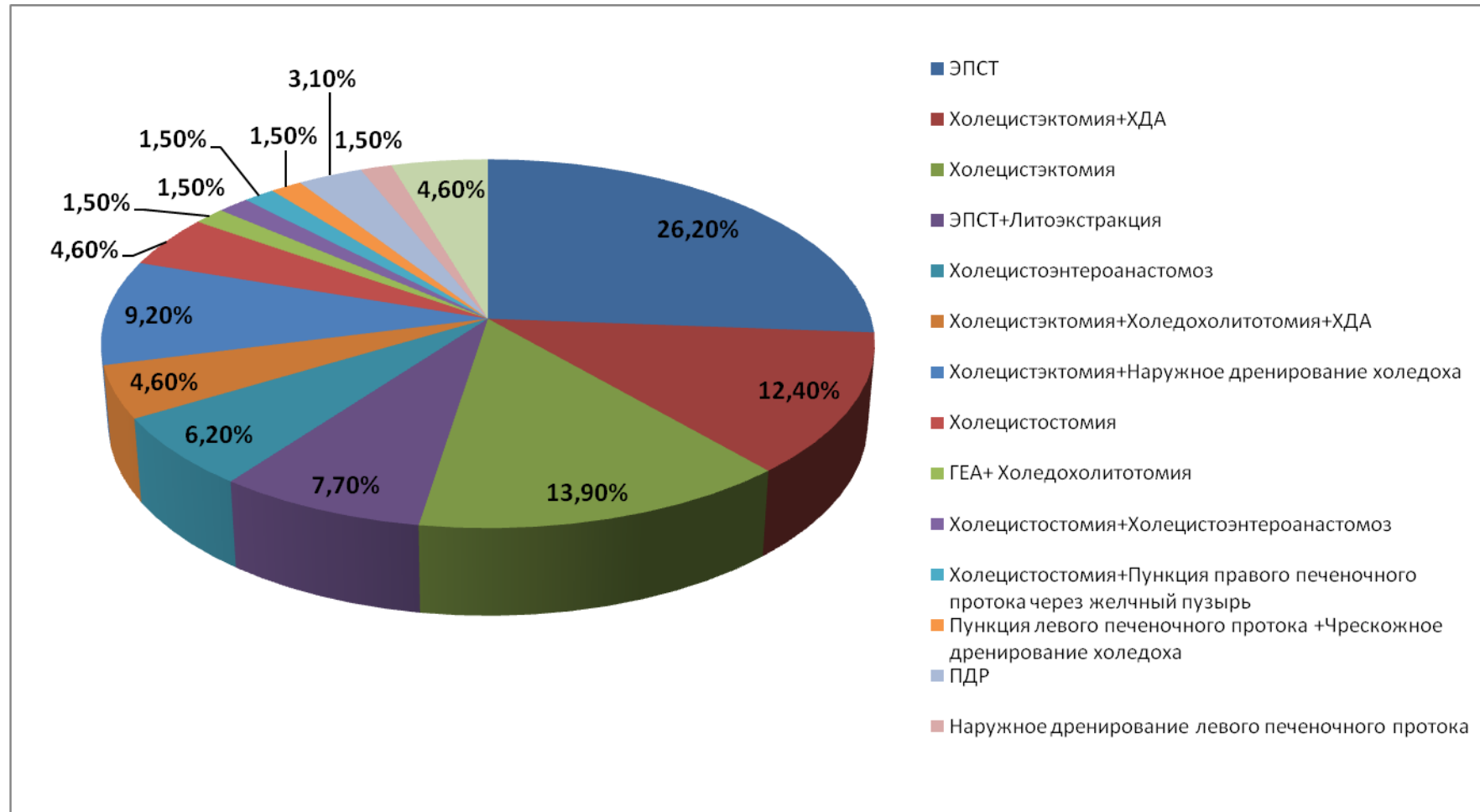


Рис. 20. Структура оперативной активности в 1999 г.

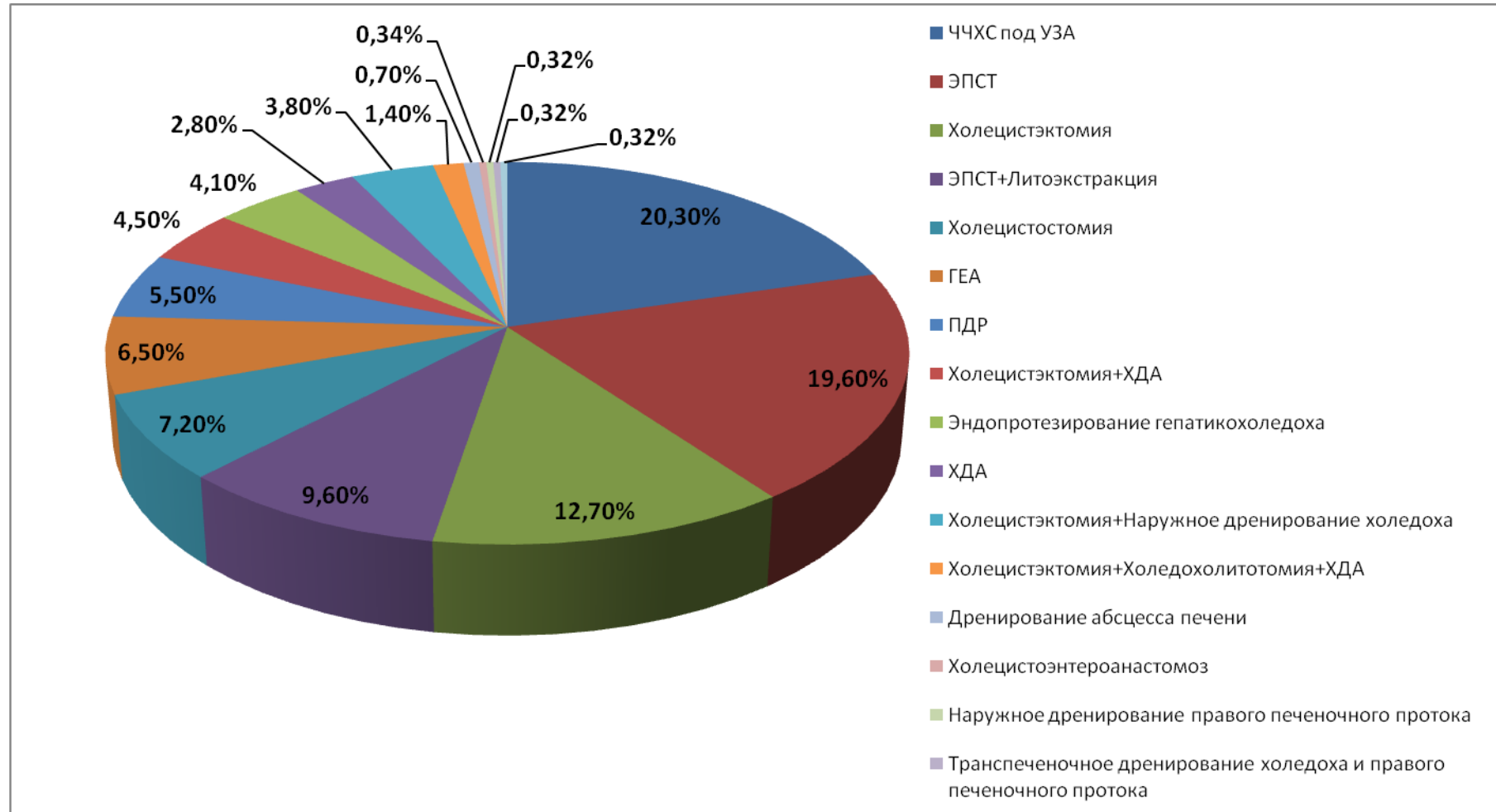


Рис. 21. Структура оперативной активности в 2013 г.

Таким образом, за последний 15-летний период наблюдается тенденция роста распространенности синдрома механической желтухи. Причем, заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненными подпеченочным холестазом, чаще страдают женщины, преимущественно пенсионного возраста. Из года в год растет доля лиц трудоспособного возраста. Произошли выраженные изменения в структуре причин механической желтухи: вдвое увеличилась доля опухолевых заболеваний, среди причин доброкачественного холестаза лидирует холедохолитиаз, затем острый холецистит в сочетании с холедохолитиазом и острый панкреатит, выросла доля стенозирующего папиллита. Более половины опухолевых поражений желчевыводящих путей составляет рак поджелудочной железы, что подтверждается выраженной тенденцией роста распространенности рака поджелудочной железы в Рязанской области. Имеется тенденция утяжеления общесоматического статуса больных с подпеченочным холестазом. Нередко пациенты имеют одновременно несколько причин и/или осложнений внутрипротоковой гипертензии: стриктура, стеноз, папиллит, панкреатит, киста, абсцесс, холангит. Нельзя не отметить увеличение доли холангита среди прочих осложнений билиарного блока более чем в 2 раза. Возросла оперативная активность, основными видами вмешательств на сегодняшний день являются миниинвазивные (чрескожные чреспеченочные холангиостомии, холецистостомии, эндопротезирования гепатикохоледоха) и высокотехнологичные операции: би-, три- и тетрагепатикоюноанастомии и панкреатодуоденальные резекции в различных модификациях.

3.2. Полиморфизм генов ферментов детоксикации, TNF- α и IL-4

В исследование включили 54 больных, находившихся на стационарном лечении в Центре хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области. Все пациенты были распределены на 3 группы сравнения. Первую группу составили 20 больных (14 женщин и 6 мужчин) с синдромом механической желтухи доброкачественной этиологии. Всем больным данной группы был поставлен диагноз желчно-каменной болезни

(ЖКБ). Во вторую группу вошли 10 мужчин и 6 женщин с механической желтухой опухолевого генеза. В третью группу включили 17 женщин и 1 мужчину с неосложненной желчно-каменной болезнью. Подробная характеристика пациентов дана в главе 2.

Анализу подвергали геномную ДНК человека, выделенную из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» при помощи системы «SNP-экспресс-РВ» ООО НТП «Литех» (г. Москва). Результаты анализа позволяли дать три типа заключений: нормальная гомозигота; гетерозигота; мутантная гомозигота (табл. 19, 20, 21).

Таблица 19

Первичные данные больных желтухой доброкачественной этиологии
(Группа 1 – 20 больных)

№	CYP2E1			CYP 3A4			NAT 2			GSTP1			IL4			TNF- α		
	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ
1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
2	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
3	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
4	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
5	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
6	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
7	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
8	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
9	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
10	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
11	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
12	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
13	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
14	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
15	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
16	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
17	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
18	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
19	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
20	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0

Первичные данные больных желтухой злокачественной этиологии
(Группа 2 – 16 больных)

№	CYP2E1			CYP 3A4			NAT 2			GSTP1			IL4			TNF- α		
	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ
1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
2	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
3	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
4	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
5	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
6	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
7	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
8	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
9	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
10	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
11	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
12	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
13	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
14	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
15	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
16	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0

Распределение генотипов в исследуемых трех группах оказалось следующим: генотип GG гена CYP2E1 в первой группе определен у 7 больных и составил 35%, во второй – 5 (31, 25%), в третьей – 5 (27,78%) (табл. 22). Гетерозиготный вариант GC выявлен у 12 (60%), 11 (68,75%) и 12 (66,67%) соответственно. Патологический гомозиготный генотип встретился только у одного пациента в первой и третьей группе и составил 5% и 5,56% соответственно. Гомозиготный вариант 1A1A гена CYP 3A4 был определен у большинства: 18 (90%) больных в первой группе, у 15 (93,75%) – во второй группе и у 17 (94,44%) – в третьей группе. Гетерозиготный вариант 1A1B выделен в 2 случаях (10%) в первой группе и по одному – во второй и третьей, что составило 6,25% и 5,56% соответственно.

Первичные данные больных желчно-каменной болезнью
(Группа 3 – 18 больных)

№	CYP2E1			CYP 3A4			NAT 2			GSTP1			IL4			TNF- α		
	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ
1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
2	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
3	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
4	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
5	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0
6	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
7	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
8	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
9	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
10	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
11	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
12	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
13	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
14	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
15	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
16	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
17	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
18	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0

Патологических гомозигот 1В1В не выявлено ни в одной группе.

Изучение полиморфизма гена NAT2 выявило присутствие гомозигот СС в первой группе у 13 (65%) пациентов, во второй – у 10 (62,5%) и третьей – у 7 (38,9%).

Гетерозиготный вариант СТ встречался в 7 (35%), 6(37,5%) и 10 (55,56%) случаях соответственно. Патологическая гомозигота ТТ определена только у одного больного (5,56%) в третьей группе.

Распределение генотипов у больных с патологией желчевыводящих путей

Генотип	Группа 1, Доброкачественная этиология, N (%)	Группа 2, Злокачественная этиология, N (%)	Группа 3 Желчно-каменная болезнь, N (%)
Полиморфизм CYP2E1 -1293 G/C			
GG	7 (35%)	5 (31,25%)	5 (27,78%)
GC	12 (60%)	11 (68,75%)	12 (66,67%)
CC	1 (5%)	0	1 (5,56%)
Полиморфизм CYP 3A4 1A/1B			
1A1A	18 (90%)	15 (93,75%)	17 (94,44%)
1A1B	2 (10%)	1 (6,25%)	1 (5,56%)
1B1B	0	0	0
Полиморфизм NAT2 Leu161Leu (481 c/t)			
CC	13 (65%)	10 (62,5%)	7 (38,89%)
CT	7 (35%)	6 (37,5%)	10 (55,56%)
TT	0	0	1 (5,56%)
Полиморфизм GSTP1 Ile105Val			
IleIle	8 (40%)	10 (62,5%)	9 (50%)
IleVal	10 (50%)	4 (25%)	9 (50%)
ValVal	2 (10%)	2 (12,5%)	0
Полиморфизм IL4 C-589T			
CC	15 (75%)	9 (56,25%)	11 (61,11%)
CT	5 (25%)	7 (43,75%)	6 (33,33%)
TT	0	0	1 (5,56%)
Полиморфизм TNF- α G-308A			
GG	11 (55%)	12 (75%)	11 (61,11%)
GA	8 (40%)	4 (25%)	7 (38,89%)
AA	1 (5%)	0	0

Заслуживает внимания распределение генотипов, полученное при исследовании полиморфизма гена GSTP1. Гомозиготы IleIle определены в первой группе у 8 (40%) больных, во второй – у 10 (62,5%) и в третьей – у 9 (50%). Гетерозиготный вариант получен у 10 (50%), 4(25%) и 9 (50%) больных соответственно.

Количество патологических гомозигот ValVal было максимальным: 2 результата – 10% в первой группе и 2 (12,5%) – во второй. Гомозиготный вариант TT гена IL4 встречался у большинства больных: в первой группе – 15 (75%), во второй – 9 (56,25%) и в третьей – 11 (61,11%). Гетерозиготы СТ выявлены соответственно у 5 (25%), 7 (43,75%) и 6 (33,35%) пациентов. Патологическая гомозигота TT выявлена только 1 раз в третьей группе и составила 5,56%.

Полиморфизм гена TNF- α также был представлен, главным образом, гомозиготами GG, которые в первой группе были выявлены у 11 (55%) больных, во второй – 12 (75%) и третьей – 11 (61,11%). Гетерозиготный вариант GA встречался соответственно в следующих пропорциях: 8 (40%), 4 (25%) и 7 (38,89%). Патологическая гомозигота AA выявлена только в одном случае (5%) среди обследуемых первой группы.

В результате анализа частот мутантных аллелей исследуемых генов у больных с механической желтухой доброкачественной этиологии (первая группа) и контрольной группы (табл. 23, 24) выявлены статистически значимые различия по полиморфным генам алкогольного цитохрома CYP2E1 - 1293 G/C. Частота аллеля С в первой группе составила 14 (35%), в контрольной – 5 (2,4%). F-критерий=5,48, $p < 0,01$; критерий $\chi^2 = 48,3$, $p < 0,01$; OR=21, CI 99% 6,99-63,09. Также по генам 1-N-ацетил-трансферазы-2 NAT2 Leu161Leu (481 с/т). У больных частота аллеля Т – 7 (17%), в контроле – 71 (36%). F-критерий=2,48, $p < 0,01$; критерий $\chi^2 = 5,09$, $p < 0,05$; OR=0,38, CI 95% 0,16-0,9. По генам интерлейкина-4 IL4 C-589T, частота аллеля Т у заболевших составила 5 (12,5%), у контрольной группы – 36 (26%).

Таблица 23

Распределение аллелей у больных с желтухой доброкачественной этиологии

Аллели	Группа 1, N (%)	Контроль	F-Критерий, P	Критерий χ^2 , P	OR, P
Полиморфизм CYP2E1 -1293 G/C					
C	14(35%)	5 (2,4%)	5,48 P < 0,01	48,3 P < 0,01	OR = 21 (6,99 до 63,09) CI 99%
G	26 (65%)	195 (97,6%)	-	-	-
Полиморфизм CYP 3A4 1A/1B					
1B	2 (5%)	32 (3,1%)	0,61 P > 0,05	0,47 P > 0,05	OR = 1,66 (0,38 до 7,17) CI 95%
1A	38 (95%)	1008 (96,9%)	-	-	-
Полиморфизм NAT2 Leu161Leu (481 c/t)					
T	7 (17,5%)	71 (36%)	2,48 P < 0,01	5,09 P < 0,05	OR = 0,38 (0,16 до 0,9) CI 95%
C	33 (82,5%)	127 (64%)	-	-	-
Полиморфизм GSTP1 Ile105Val					
Val	14 (35%)	64 (30,5%)	0,559 P > 0,05	0,32 P > 0,05	OR = 1,23 (0,6 до 2,51) CI 95%
Ile	26 (65%)	146 (69,5%)	-	-	-
Полиморфизм IL4 C-589T					
T	5 (12,5%)	36 (26%)	1,9 P < 0,05	3,09 P > 0,05	OR = 0,41 (0,15 до 1,13) CI 95%
C	35 (87,5%)	104 (74%)	-	-	-
Полиморфизм TNF- α G-308A					
A	10 (25%)	46 (11%)	2,23 P < 0,05	6,58 P < 0,05	OR = 2,68 (1,23 до 5,84) CI 95%
G	30 (75%)	370 (89%)	-	-	-

Распределение аллелей генов в популяции

Полиморфизм	Объем выборки	Частота %	Регион	Авторы
CYP2E1 -1293 G/C	137	2,6	Испания	JM Ladero, J A G Agundez, A Rodriguez-Lescure, M Diaz-Rubio, J Benitez, 1996
	100	2,4	Западная Европа	Pirmohamed M., Kitteringham N.R., Quest L.J. et al., 1995
	335	6,5	Башкортостан	О.В.Кочетова (Макарова), Т.В.Викторова, Л.К.Каримова, 2005
CYP 3A4 1A/1B	290	2,96	Западная Сибирь	Щепотина Е.Г., 2006
	118	4,2	Финляндия	Щепотина Е.Г. 2006
	520	3,1	Западная Сибирь	Щепотина Е.Г., 2008
NAT2 Leu161Leu(481 c/t)	99	36	Москва	Ж.М.Кожекбаева, О.А.Гра, В.С.Фадеев, И.В.Голденкова-Павлова, М.Корсунская, 2009
	290	39	Воронеж	Ж.М.Кожекбаева, О.А.Гра, В.С.Фадеев, И.В.Голденкова-Павлова, И.М.Корсунская, 2009
GSTP1 Ile105Val	166	26,2	Уфа	Л.З.Ахмадишина, О.С.Целоусова, Г.Ф.Корытина, Т.В. Викторова, 2009
	105	30,5	Москва	Ж.М.Кожекбаева, О.А.Гра, В.С.Фадеев, И.В.Голденкова-Павлова, И.М.Корсунская, 2009
IL4 C-589T	64	25	Томск	М.Б.Фрейдин, В.П.Пузырев, Л.М.Огородова, О.С.Кобякова, И.М.Кулманакова, 2002
	70	26	Москва	Э.К.Петросян, А.Н.Цыгин, А.Е.Шестаков, В.В.Носиков, 2006
TNF- α G-308A	208	11	Москва	О.Ю.Макарычева, Е.Ю.Царева, М.А.Судомоина, 2010
	128	11,2	Томск	А.Н. Рыжкова, 2009

По F-критерию=1,9, $p < 0,05$ разница, как видим, оказалось достоверной, а по критерию $\chi^2 = 6,58$, $p > 0,05$ недостоверной, OR=0,41, CI 95% 0,15-1,13. Частота полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа TNF- α G-308A у больных составила 10 (25%), в контрольной – 46 (11%). F-критерий=2,68, $p < 0,05$; критерий $\chi^2 = 6,58$, $p < 0,05$; OR=2,68, CI 95% 1,23-5,84. По полиморфным генам цитохрома P450 CYP 3A4 1A/1B, Пи-глутатион-S-трансферазы-1 GSTP1 Ile105Val статистически значимых различий выявлено не было.

Статистически достоверные различия между больными механической желтухой опухолевой этиологии и контрольной группой выявлены только по двум полиморфным генам: CYP2E1 -1293 G/C и NAT2 Leu161Leu (481 с/т) (табл. 25). Частота мутантного гена С алкогольного цитохрома во второй группе составила 11 (34,8%) и в контрольной – 5 (2,4%). F-критерий=4,913, $p < 0,01$; критерий $\chi^2 = 43,65$, $p < 0,01$; OR=20,43, CI 99% 6,47-64,45. По генам 1-N-ацетил-трансферазы-2 частота аллеля Т в вышеуказанной группе была равна 6(18,75%), в контрольной – 71(36%). По F-критерию=2,039, $p < 0,05$ различия оказались достоверными, по критерию $\chi^2 = 5,09$, $p > 0,05$ выборки не имели различий, OR=0,41, CI 95% 0,16-1,05. По остальным полиморфным генам больные второй группы и контрольной статистически достоверно не отличались.

Группа 3 – больные с неосложненной желчно-каменной болезнью имели статистически значимые отличия от контрольной группы (табл. 26) только по полиморфному гену CYP2E1 -1293 G/C. Частота аллеля С в вышеупомянутой выборке составила 14(38,9%), в контроле – 5 (2,4%). F-критерий=5,684, $p < 0,01$; критерий $\chi^2 = 54,57$, $p < 0,01$; OR=24,82, CI 99% 8,16-75,47.

Таким образом, у всех исследуемых больных с заболеваниями желчевыводящих путей получены частоты аллеля С полиморфного гена CYP2E1 -1293 G/C, значительно превышающие контроль: у больных с желтухой доброкачественной этиологии частота мутантного аллеля составила 14 (35%), OR=21, CI 99% 6,99-63,09; в группе больных с механической желтухой опухолевой этиологии - 11 (34,8%), OR=20,43, CI 99% 6,47-64,45 и у больных ЖКБ - 14(38,9%), в контроле – 5 (2,4%), OR=24,82, CI 99% 8,16-75,47.

Распределение аллелей у больных с желтухой злокачественной этиологии

Аллели	Группа 2, N (%)	Контроль	F-Критерий, P	Критерий χ^2 , P	OR, P
Полиморфизм CYP2E1 -1293 G/C					
C	11 (34,38%)	5 (2,4%)	4,913 P < 0,01	43,65 P < 0,01	OR = 20,43 (6,47 до 64,45) CI 99%
G	21 (65,62%)	195 (97,6%)	-	-	-
Полиморфизм CYP 3A4 1A/1B					
1B	1 (3,13%)	32 (3,1%)	0,047 P > 0,05	0 P > 0,05	OR = 1,01 (0,13 до 7,61) CI 95%
1A	31 (96,87%)	1008 (96,9%)	-	-	-
Полиморфизм NAT2 Leu161Leu (481 с/т)					
T	6 (18,75%)	71 (36%)	2,039 P < 0,05	3,62 P > 0,05	OR = 0,41 (0,16 до 1,05) CI 95%
C	26 (91,25%)	127 (64%)	-	-	-
Полиморфизм GSTP1 Ile105Val					
Val	8 (25%)	64 (30,5%)	0,645 P > 0,05	0,4 P > 0,05	OR = 0,76 (0,32 до 1,78) CI 95%
Ile	24 (75%)	146 (69,5%)	-	-	-
Полиморфизм IL4 C-589T					
T	7 (21,88%)	36 (26%)	0,46 P > 0,05	0,2 P > 0,05	OR = 0,81 (0,32 до 2,03) CI 95%
C	25 (78,12%)	104 (74%)	-	-	-
Полиморфизм TNF- α G-308A					
A	4 (12,5%)	46 (11%)	0,24 P > 0,05	0,06 P > 0,05	OR = 1,15 (0,39 до 3,42) CI 95%
G	28 (87,5%)	370 (89%)	-	-	-

Распределение аллелей у больных желчно-каменной болезнью

Аллели	Группа 3, N (%)	Контроль	F-Критерий, P	Критерий χ^2 , P	OR, P
Полиморфизм CYP2E1 -1293 G/C					
C	14 (38,9%)	5 (2,4%)	5,684 P < 0,01	54,57 P < 0,01	OR = 24,82 (8,16 до 75,47) CI 99%
G	22 (61,1%)	195 (97,6%)	-	-	-
Полиморфизм CYP3A4 1A/1B					
1B	1 (2,78%)	32 (3,1%)	0,105 P > 0,05	0,01 P > 0,05	OR = 0,9 (0,12 до 6,78) CI 95%
1A	35 (97,22%)	1008 (96,9%)	-	-	-
Полиморфизм NAT2 Leu161Leu (481 c/t)					
T	12 (33,33%)	71 (36%)	0,293 P > 0,05	0,08 P > 0,05	OR = 0,89 (0,42 до 1,9) CI 95%
C	24 (66,67%)	127 (64%)	-	-	-
Полиморфизм GSTP1 Ile105Val					
Val	9 (25%)	64 (30,5%)	0,679 P > 0,05	0,05 P > 0,05	OR = 1,09 (0,49 до 2,45) CI 95%
Ile	27 (75%)	146 (69,5%)	-	-	-
Полиморфизм IL4 C-589T					
T	8 (22,22%)	36 (26%)	0,438 P > 0,05	0,19 P > 0,05	OR = 0,83 (0,34 до 1,97) CI 95%
C	28 (77,78%)	104 (74%)	-	-	-
Полиморфизм TNF- α G-308A					
A	7 (19,44%)	46 (11%)	0,438 P > 0,05	2,25 P > 0,05	OR = 1,94 (0,8 до 4,68) P > 0,05
G	29 (80,56%)	370 (89%)	-	-	-

Значения отношения шансов в исследуемых группах превышают единицу более чем в 20 раз. Это свидетельствует о том, что носительство аллеля С является фактором риска развития заболеваний желчевыводящих путей.

Также выявлена взаимосвязь аллеля А гена TNF- α G-308A (OR=2,68, CI 95% 1,23-5,84) с повышенным риском развития механической желтухи вследствие холедохолитиаза, что согласуется с современными литературными источниками. Так, по данным Демина С.С. (2013) молекулярно-генетическими маркерами повышенного риска развития хронического калькулезного холецистита являются -308A TNF- α (OR=1,85, p=0,001) и -308 AA TNF- α (OR=4,89, p=0,048), а протективным фактором - -308GG TNF- α (OR=0,56, p=0,018). Больные хроническим калькулезным холециститом с высокопродуктивными аллелями -308A TNF- α и +250G Lta, имеют большую толщину стенки жёлчного пузыря, увеличенный диаметр и объём жёлчных камней и меньший объём жёлчного пузыря. Генетические маркеры -308 AA, -308 GA TNF- α и +250GG, +250 AG Lta, их сочетания ассоциированы с перемежающимся (p=0,002) и тяжёлым (p=0,002) течением хронического калькулезного холецистита и низкой эффективностью консервативного лечения заболевания [384]. Особенности гистологического строения стенки желчного пузыря и взаимосвязь с камнеобразованием была выявлена в исследовании А. Pasternak [371]. Безусловно, установленные клинические и морфологические особенности течения калькулезного холецистита при носительстве аллеля А гена TNF- α G-308A способствуют развитию холедохолитиаза и нарушению оттока желчи.

В то же время, выявленные различия по аллелям Т гена NAT2 Leu161Leu (OR=0,38, CI 95% 0,16-0,9) и Т гена IL4 C-589T (OR=0,41, CI 95% 0,15-1,13) с контрольной группой свидетельствуют об их отрицательной ассоциации с заболеванием, то есть носительство Т-аллеля снижает риск развития механической желтухи доброкачественной этиологии.

Вероятно, синдром механической желтухи, развивающийся вследствие заболеваний желчевыводящих путей, имеет генетически детерминированные

предпосылки, частично установить которые помогло проведенное исследование. Наше исследование позволяет говорить, что носители аллеля С гена CYP2E1 -1293 G/C имеют высокую предрасположенность к заболеваниям желчевыводящих путей, а носители аллеля А гена TNF- α G-308A - высокую вероятность осложнения течения ЖКБ обтурационной желтухой. В то время, как аллели Т генов NAT2 Leu161Leu и IL4 C-589T являются протективными факторами в развитии подпеченочного холестаза.

3.3. Патогенез печеночной недостаточности при подпеченочном холестазе

В 2013 году в Центре хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области под наблюдением находились 23 пациента с синдромом механической желтухи и 4 пациента с признаками внутрипротоковой гипертензии без клиники механической желтухи, которым была выполнена чрескожная чреспеченочная холангиостомия. Был проведен проспективный анализ клинических данных больных с механической желтухой как доброкачественного, так и опухолевого генеза. Больным, кроме стандартных общеклинических и биохимических анализов, УЗИ, ФГДС, выполнялись биопсия печени и чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС), а также определение уровня билирубина и его фракций, холестерина в полученной протоковой желчи. Женщин было 15 (55,5%), мужчин – 12 (44,5%) в возрасте от 34 до 89 лет. Длительность механической желтухи с момента клинического проявления до госпитализации варьировала от 1 суток до 2 месяцев. Подробная характеристика пациентов дана в главе 2.

Очевидно, что при внепеченочном холестазе первоначально патологические изменения носят локальный характер и затрагивают прежде всего эпителий желчных протоков и соответственно их содержимое, т.е. непосредственно желчь. Поэтому мы посчитали, что большой интерес представляет изучение характеристик внутрипротоковой желчи, полученной у больных с разными стадиями печеночной недостаточности, развивающейся вследствие

прогрессирования холестаза.

По характеру и количеству желчи, полученной при ЧЧХС больные были разделены на 5 групп.

Первую группу составили 4 пациента, у которых была получена под низким давлением порция желчи обычной окраски объемом 20-30 мл. При УЗИ выявлено незначительное расширение общего печеночного протока (ОПП), внутрипеченочных протоков. Клиника механической желтухи отсутствовала. Уровень общего билирубина желчи находился в пределах 60-80 мкм, прямого 40-65 мкм, холестерин 0,3-0,5 ммоль/л. Щелочная фосфатаза в крови составила 320-350 ед/л. Гистологически выявлена умеренная инфильтрация стенки желчных протоков лимфоцитами, нейтрофилами (рис. 22).

Вторую группу составили 6 больных с клиникой механической желтухи. УЗИ показало умеренное расширение ОПП и внутрипеченочных протоков. При ЧЧХС выделялась под давлением густая желчь практически черного цвета. Общий билирубин желчи 880-3960 мкм, за счет прямого 770-2550 мкм, холестерин 0,9-1,5 ммоль/л. Больные предъявляли жалобы на кожный зуд. Объективно кожа и склеры иктеричны. Гипербилирубинемия в пределах 105-290 мкм за счет прямого 79-190 мкм, холестерин 0,9-1,3 ммоль/л. Щелочная фосфатаза в крови составила 520-750 ед/л, АСТ-0,79-1,13 мкмол/ч*л, АЛТ 1,62-1,83 мкмол/ч*л. Гистологически выявлены внутрипротоковый холестаз и умеренная инфильтрация стромы нейтрофилами (рис. 23).

В третьей группе было 7 больных с синдромом механической желтухи и выраженной УЗ-картиной внутрипротоковой гипертензии. При ЧЧХС выделялось под давлением большое количество темно-коричневой желчи. Общий билирубин желчи 555-792 мкм, за счет прямого 350-626 мкм, холестерин 0,3-0,9 ммоль/л. Обращала внимание выраженная желтушность кожных покровов и склер с характерным лимонным оттенком. Гипербилирубинемия 132-396 мкм, за счет прямого 92-281 мкм. Повышена ЩФ 580-920 ед/л, АСТ 0,93-1,24 мкмол/ч*л, АЛТ 1,72-2,13 мкмол/ч*л. При гистологическом исследовании отмечены пролиферация протокового эпителия, реактивный стро-

мальный гепатит, выраженный внутрипротоковый холестаз, единичные очаги отложения билирубина внеклеточно (рис. 24).

Четвертая группа была представлена 6 пациентами, у которых было получено под малым давлением небольшое количество светло-коричневой желчи, напоминающей цвет светлого пива. Общий билирубин желчи 127-457 мкм, за счет прямого 96-322 мкм, холестерин 0,3-0,5 ммоль/л. При УЗИ выявлены расширенный ОПП, расширенные внутрипеченочные протоки. Отмечается утолщение и уплотнение стенок протоков. При осмотре заторможенность, кожа желтая с зеленовато-серым оттенком, сосудистые звездочки. Гипербилирубинемия 144-290 мкм, за счет прямого 113-239 мкм. Повышена ЩФ 290-310 ед/л, АСТ 1,76-2,31 мкмол/ч*л, АЛТ 1,28-1,94 мкмол/ч*л. Гистологически определяется умеренный фиброз, белково-липоидная дистрофия гепатоцитов, внутрипротоковый и внеклеточный холестаз (рис. 25).

В пятую группу вошли 4 больных. На УЗ-картине выявлено расширение желчных протоков, утолщение их стенки. При ЧЧХС из желчных протоков была получена бесцветная прозрачная желчь (белая желчь) в очень малом количестве. Общий билирубин желчи 70-110 мкм, за счет прямого 61-96 мкм, холестерин 0-0,3 ммоль/л. Состояние больных тяжелое, спутанность сознания, кожа землисто-зеленого оттенка, «печеночный запах» изо рта. Гипербилирубинемия 220-316 мкм, за счет прямого 158-193 мкм. Щелочная фосфатаза 260-290 ед/л, АСТ 0,76-0,93 мкмол/ч*л, АЛТ 2,68-3,64 мкмол/ч*л. В ткани печени выраженная белково-липоидная дистрофия гепатоцитов, сплошь отложения билирубина, некрозы гепатоцитов, фиброз (рис. 26).

Оценка различий между группами сравнения выполнялась при помощи расчета непараметрического критерия Манна-Уитни (U-критерий).

Все группы достоверно различались по количеству и качеству полученной желчи.

Так, при сравнении первой и второй группы по объему желчи $U_{эмп} = 0$, при $U_{кр}=3$, $p \leq 0,01$.

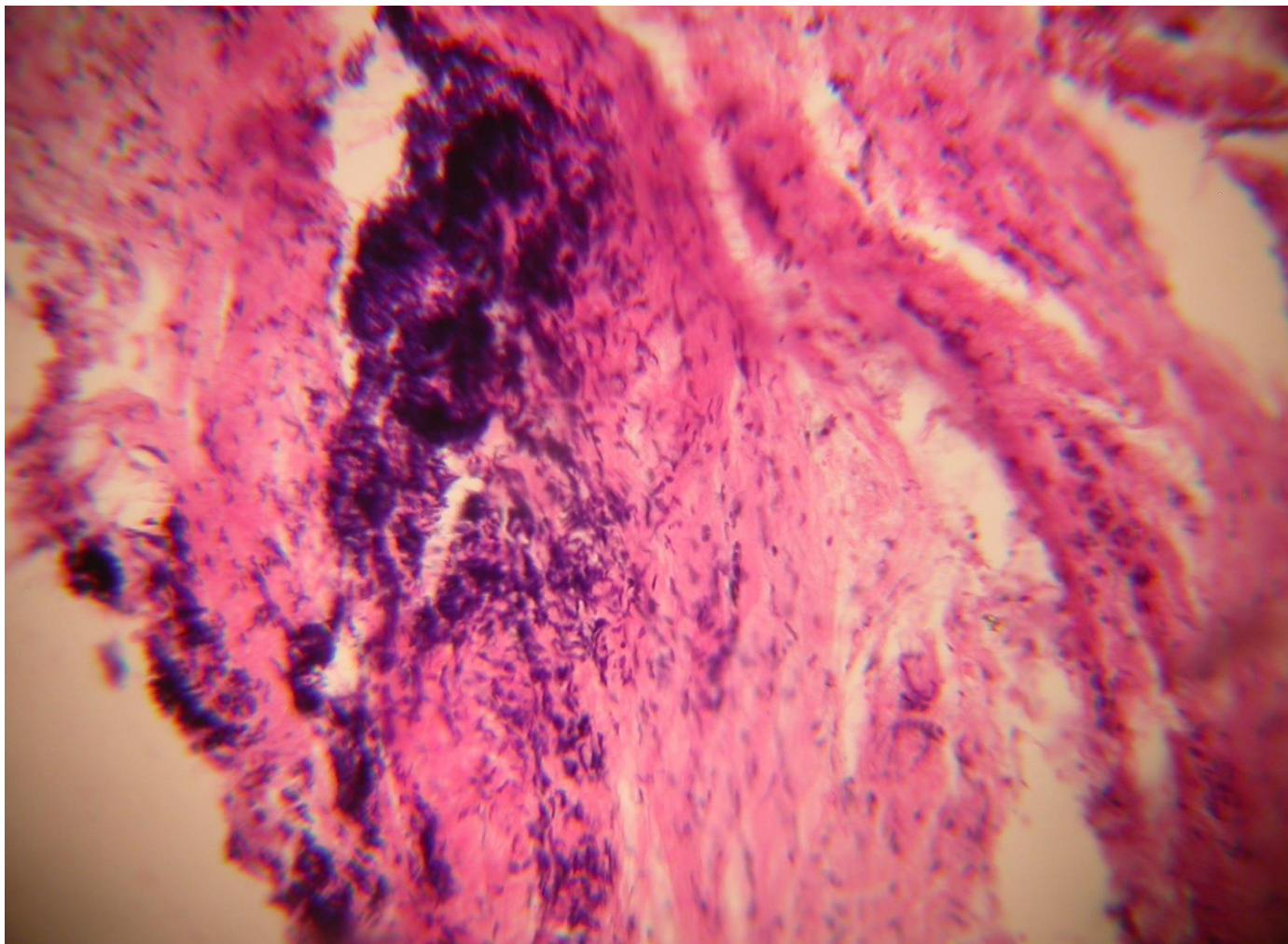


Рис. 22. Умеренная инфильтрация стенки протоков лимфоцитами, нейтрофилами при начальной стадии ПН.

Окраска гематоксилин-эозином (ув. 8 x 40).

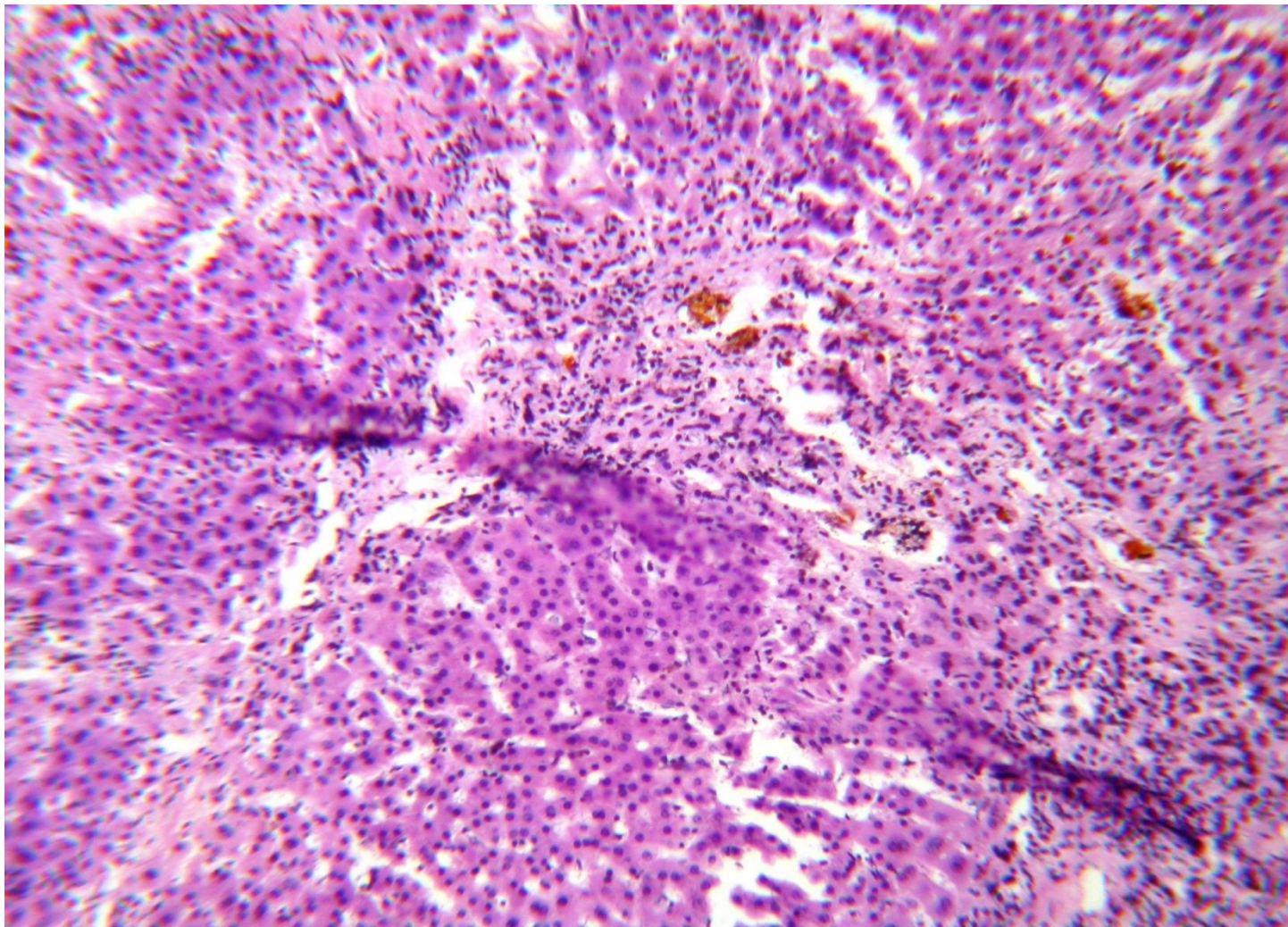


Рис. 23. Внутрипротоковый холестаз на стадии манифестации желтухи.

Окраска гематоксилин-эозином (ув. 8 x 40).

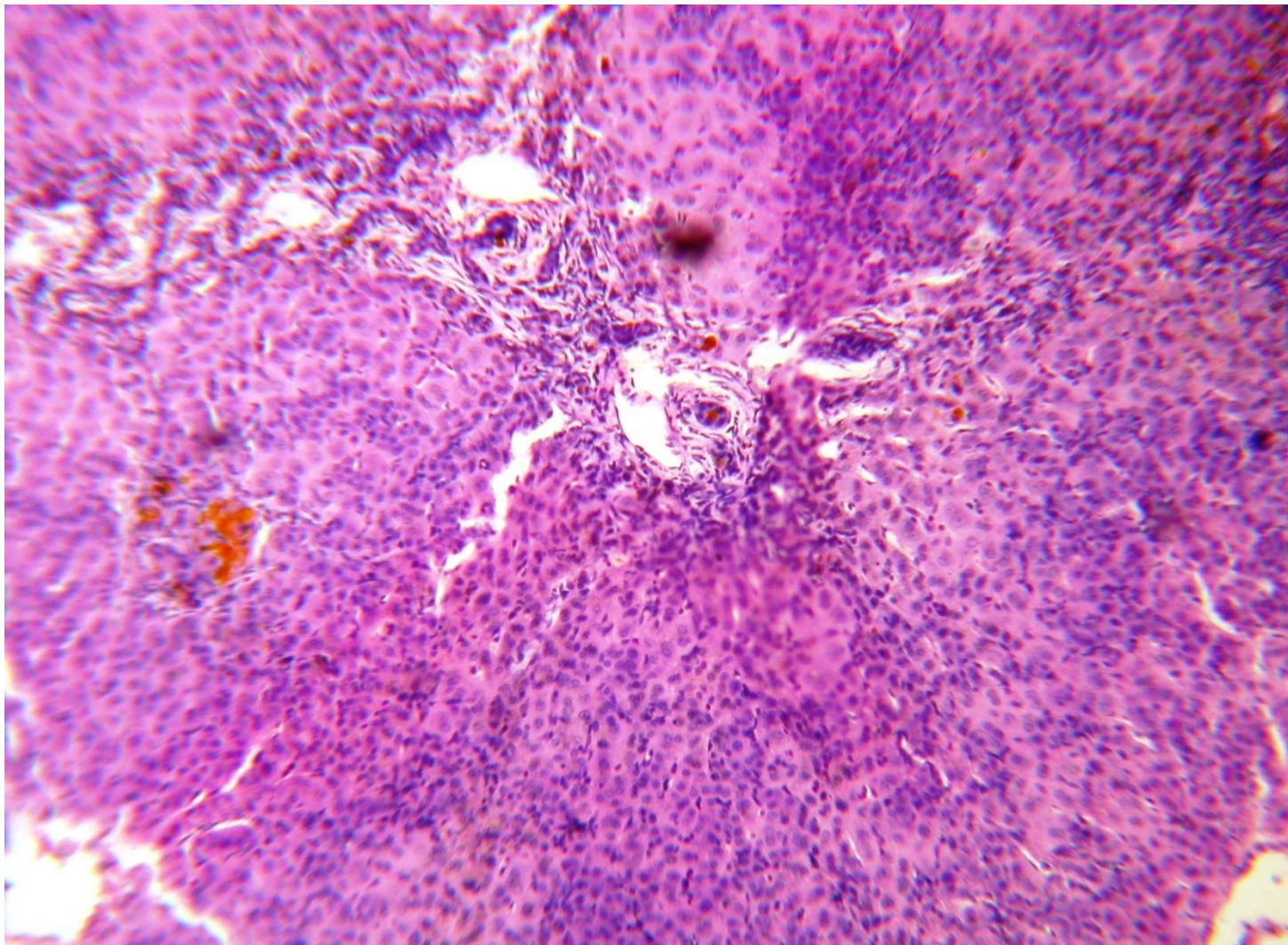


Рис. 24. Реактивный стромальный гепатит, внутрипротоковый холестаз при полихолической стадии ПН.

Окраска гематоксилин-эозином (ув. 8 x 40).

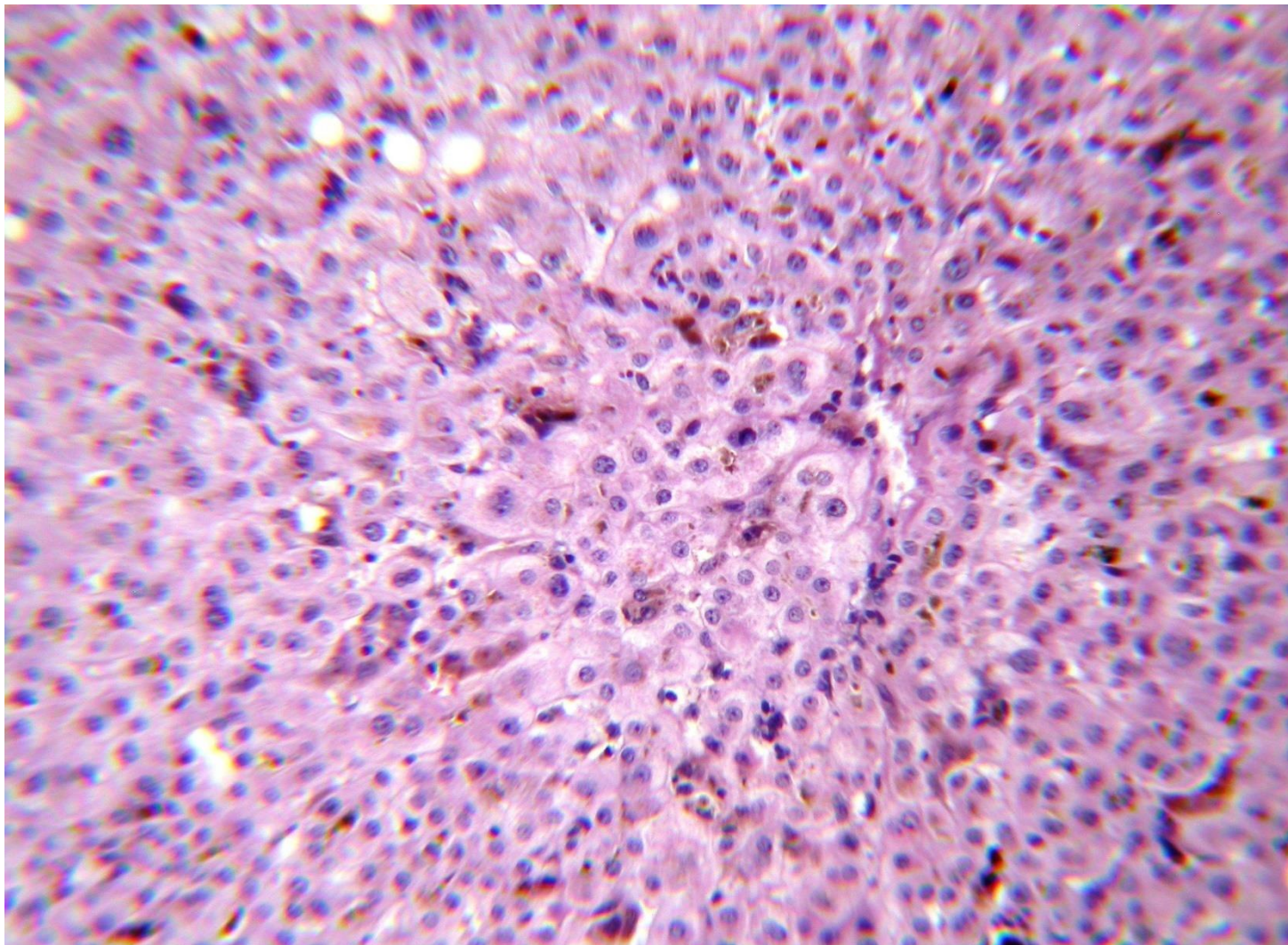


Рис. 25. Белково-липидная дистрофия гепатоцитов при гипохолической стадии ПН.

Окраска гематоксилин-эозином (ув. 8 x 60).

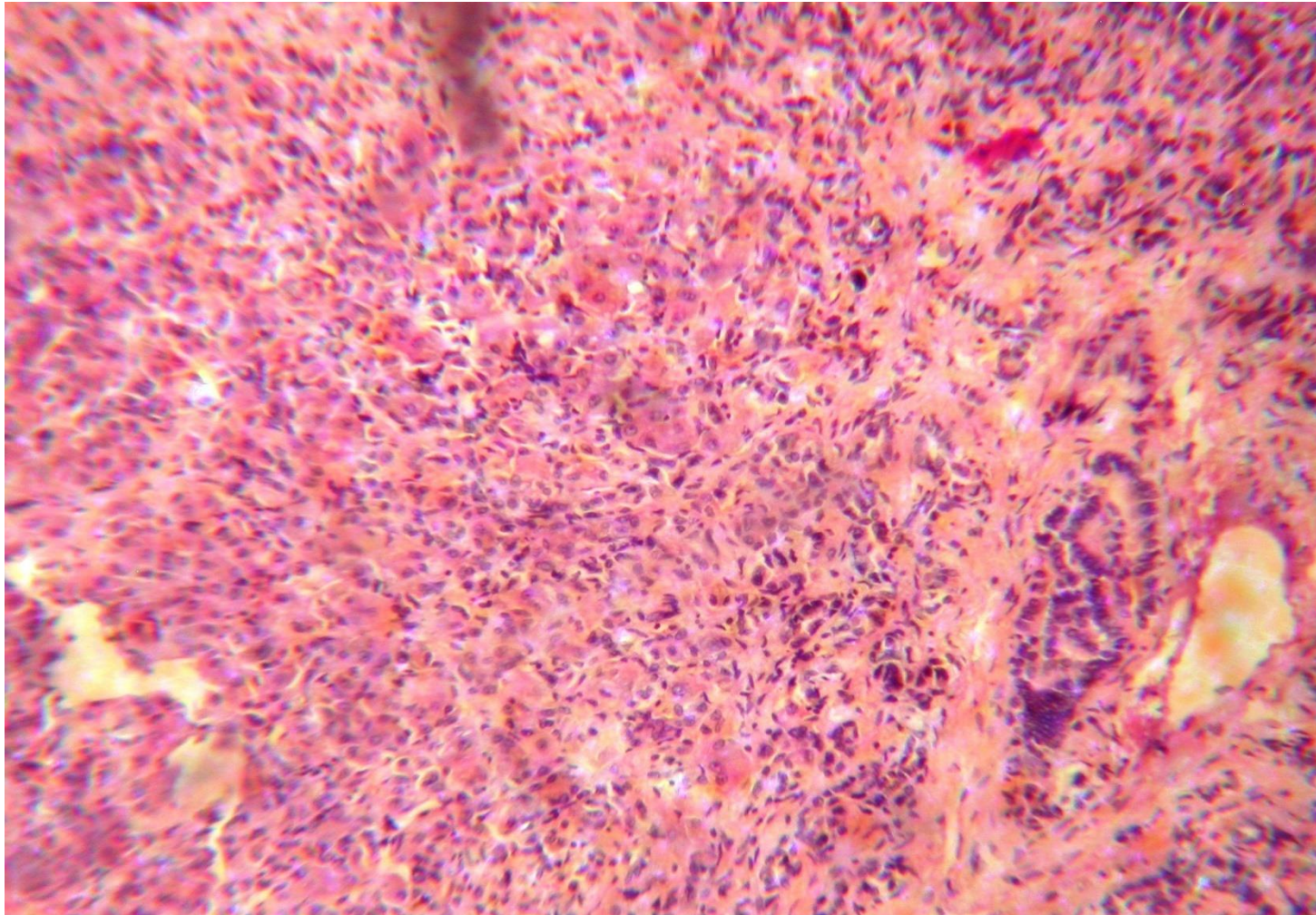


Рис. 26. Выраженная белково-липидная дистрофия гепатоцитов, внутри- и внеклеточный холестаз при ахолической стадии ПН. Окраска гематоксилин-эозином (ув. 8 x 40).

Для прямого билирубина желчи $U_{эмп} = 0$, при $U_{кр}=1$, $p \leq 0,01$. Вторая и третья группы также достоверно отличались по объему полученной желчи $U_{эмп} = 0$, при $U_{кр}=4$, $p \leq 0,01$ и прямому билирубину желчи $U_{эмп} = 0$, при $U_{кр}=4$, $p \leq 0,01$.

Четвертая и пятая группа были различны и по объему $U_{эмп} = 0$, при $U_{кр}=1$, $p \leq 0,01$ и по прямому билирубину $U_{эмп} = 0,5$, при $U_{кр}=1$, $p \leq 0,01$. Наиболее достоверные различия по холестерину желчи получены между первой и второй группами $U_{эмп} = 0$, при $U_{кр}=1$, $p \leq 0,01$ как третьей и четвертой $U_{эмп} = 0$, при $U_{кр}=3$, $p \leq 0,01$.

По диаметру общего желчного протока достоверно отличались первая и вторая группы $U_{эмп} = 0$, при $U_{кр}=1$, $p \leq 0,01$, вторая и третья $U_{эмп} = 0$, при $U_{кр}=4$, $p \leq 0,01$, а также третья и четвертая $U_{эмп} = 2$, при $U_{кр}=4$, $p \leq 0,01$. По уровню прямого билирубина крови различалась первая и вторая группы $U_{эмп} = 0$, при $U_{кр}=1$, $p \leq 0,01$ и вторая с третьей $U_{эмп} = 7$, при $U_{кр}=8$, $p \leq 0,05$. Другие группы статистически достоверных отличий по прямому билирубину крови не имели.

Уровень аминотрансфераз также имел достоверные различия между первой-второй и четвертой-пятой группами. Третья и четвертая группа имели различия по аспартатаминотрансферазе и щелочной фосфатазе $U_{эмп} = 0$, при $U_{кр}=4$, $p \leq 0,01$ в обоих случаях. Также по уровню щелочной фосфатазы достоверно были различны первая и вторая группы.

Гистологическую картину печени между группами сравнивали при помощи балльной оценки. Оценивались 4 гистологических признака: холестаза, дистрофия, инфильтрация и фиброз.

Каждому признаку присваивался эквивалент баллов. Все пять групп имели значимые различия по гистологической картине $U_{эмп} = 0$, при $U_{кр}=4$, $p \leq 0,01$. Полученные в ходе исследования клинико-лабораторные показатели и данные биопсии печени позволили разработать собственную классификацию стадий печеночной недостаточности (табл. 27).

Классификация печеночной недостаточности
(по: А.А. Натальский, С.В. Тарасенко, И.А. Луньков)

Стадия	Билиарное дерево (УЗИ)	Характер желчи	Клиническая картина	Гистологическая картина
0 Начальная	Незначительное расширение ОПП, внутрипеченочных протоков	Зеленоватая желчь, выделяется под небольшим давлением	Нет иктеричности кожи и склер, билирубин и его фракции в пределах нормы, незначительно повышена ЩФ	Умеренная инфильтрация стенки протоков лимфоцитами, нейтрофилами
I Манифестация желтухи	Умеренное расширение ОПП (10 мм), внутрипеченочных протоков	Выделяется под давлением большое количество застойной концентрированной желчи почти черного цвета (1 литр/сутки)	Отмечается незначительная иктеричность кожи, склер, кожный зуд, гипербилирубинемия. Повышены ЩФ, АСТ, АЛТ	Внутрипротоковый холестаз умеренная инфильтрация стромы нейтрофилами
II Полихолическая	Резко расширены ОПП (20мм) и внутрипеченочные протоки	Выделяется под давлением большое количество темно-коричневой желчи (до 5 литров/сутки)	Выраженная желтушность, кожа лимонного цвета. Гипербилирубинемия. Повышены ЩФ, АСТ, АЛТ	Пролиферация протокового эпителия, реактивный стромальный гепатит, выраженный внутрипротоковый холестаз, единичные очаги отложения билирубина внеклеточно.

Таблица 27
Продолжение

<p>III Гипохо- личе- ская</p>	<p>Расширенный ОПП (до 27 мм), расширенные внутривнутрипеченочные протоки. Отмечается утолщение и уплотнение стенок протоков</p>	<p>Выделяется под малым давлением небольшое количество светло-коричневой желчи (500 мл/сутки)</p>	<p>Кожа желтая с серым оттенком. Гипербилирубинемия. Сосудистые звездочки. Больной заторможен. Повышены ЩФ, АСТ, АЛТ</p>	<p>Умеренный фиброз, белково-липидная дистрофия гепатоцитов, внутрипротоковый и внеклеточный холестаз</p>
<p>IV Ахолическая</p>	<p>Протоки расширены с утолщенной стенкой (2-3 мм)</p>	<p>Бесцветная жидкость (белая желчь), 20-50 мл/сутки.</p>	<p>Спутанность сознания. Кожа землисто-зеленого оттенка. «Печеночный запах» изо рта. Снижение АСТ до нормы, АЛТ резко увеличена</p>	<p>Выраженная белково-липидная дистрофия гепатоцитов, сплошь отложения билирубина, некрозы гепатоцитов, фиброз</p>

0. Начальная стадия: незначительное расширение ОПП, внутрипеченочных протоков по данным УЗИ. При ЧЧХС выделяется зеленоватая желчь под небольшим давлением. Клинически иктеричность кожи и склер не определяется, билирубин и его фракции в пределах нормы, незначительно повышена ЩФ. Гистология: умеренная инфильтрация стенки протоков лимфоцитами, нейтрофилами.

I. Манифестация желтухи: умеренное расширение ОПП (10 мм), внутрипеченочных протоков по данным УЗИ. При ЧЧХС выделяется под давлением большое количество застойной концентрированной желчи почти черного цвета (1 литр/сутки). Отмечается незначительная иктеричность кожи склер, появляется кожный зуд. Гипербилирубинемия. Повышена ЩФ, АСТ, АЛТ. Гистология: внутрипротоковый холестаз умеренная инфильтрация стромы нейтрофилами.

II. Полихолическая стадия: резко расширены ОПП (до 20 мм) и внутрипеченочные протоки по данным УЗИ. При ЧЧХС выделяется под давлением большое количество темно-коричневой желчи (до 3 литров/сутки). Выраженная желтушность, кожа лимонного цвета. Гипербилирубинемия. Повышена ЩФ, АСТ, АЛТ. Гистология: пролиферация протокового эпителия, реактивный стромальный гепатит, выраженный внутрипротоковый холестаз, единичные очаги отложения билирубина внеклеточно.

III. Гипохолическая стадия: расширенный ОПП (до 27 мм), расширенные внутрипеченочные протоки. Отмечается утолщение и уплотнение стенок протоков по данным УЗИ. При ЧЧХС выделяется под малым давлением небольшое количество светло-коричневой желчи (500 мл/сутки). Кожа желтая с серым оттенком. Гипербилирубинемия. Сосудистые звездочки. Большой заторможен. Повышены ЩФ, АСТ, АЛТ. Гистология: умеренный фиброз, белково-липоидная дистрофия гепатоцитов, внутрипротоковый и внеклеточный холестаз.

IV. Ахолическая стадия. ОПП и внутрипеченочные протоки расширены с утолщенной стенкой по данным УЗИ. При ЧЧХС - бесцветная жидкость

(белая желчь), 20-50 мл/сутки. У больных спутанность сознания. Кожа землисто-зеленого оттенка, «печеночный запах» изо рта. Снижение АСТ до нормы, АЛТ резко увеличена. Гистология: выраженная белково-липоидная дистрофия гепатоцитов, сплошь отложения билирубина, некрозы гепатоцитов, фиброз.

На основании полученных значений билирубина и холестерина желчи были построены ранжированные ряды (рис. 27, 28, 29). Однако, значения общего и прямого билирубина крови больных с механической желтухой не имели достоверной выраженной тенденции снижения.

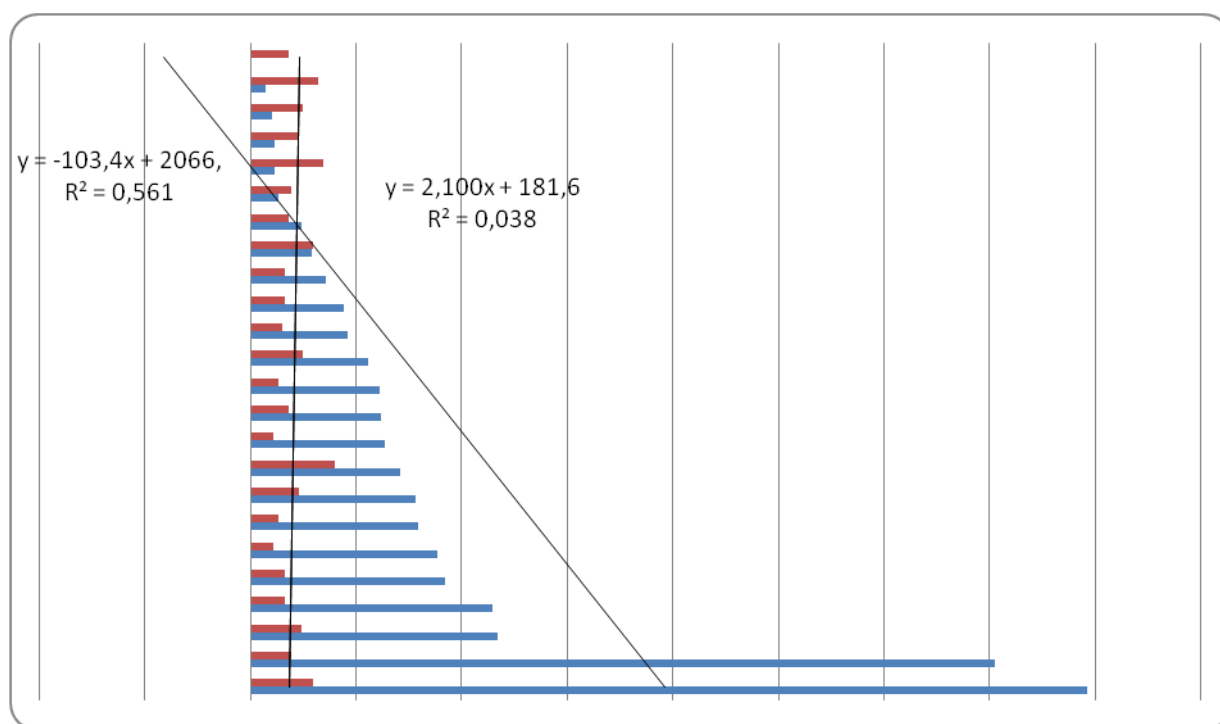


Рис. 27. Значения общего билирубина в желчи и крови у больных механической желтухой.

Представленные данные доказывают первичность изменений внутрипротоковой желчи у больных с обтурационной желтухой и позволяют использовать её качественные изменения как критерий оценки печеночной недостаточности.

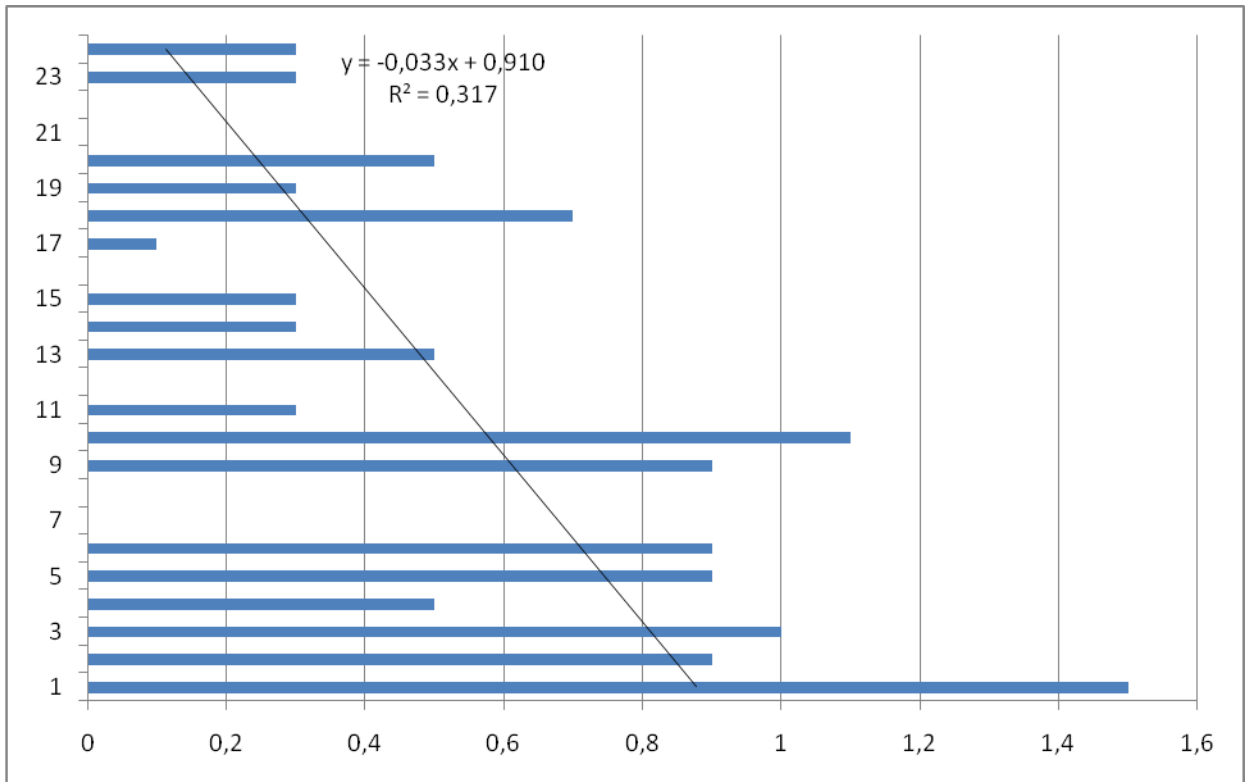


Рис. 28. Изменение значений холестерина желчи у больных механической желтухой.

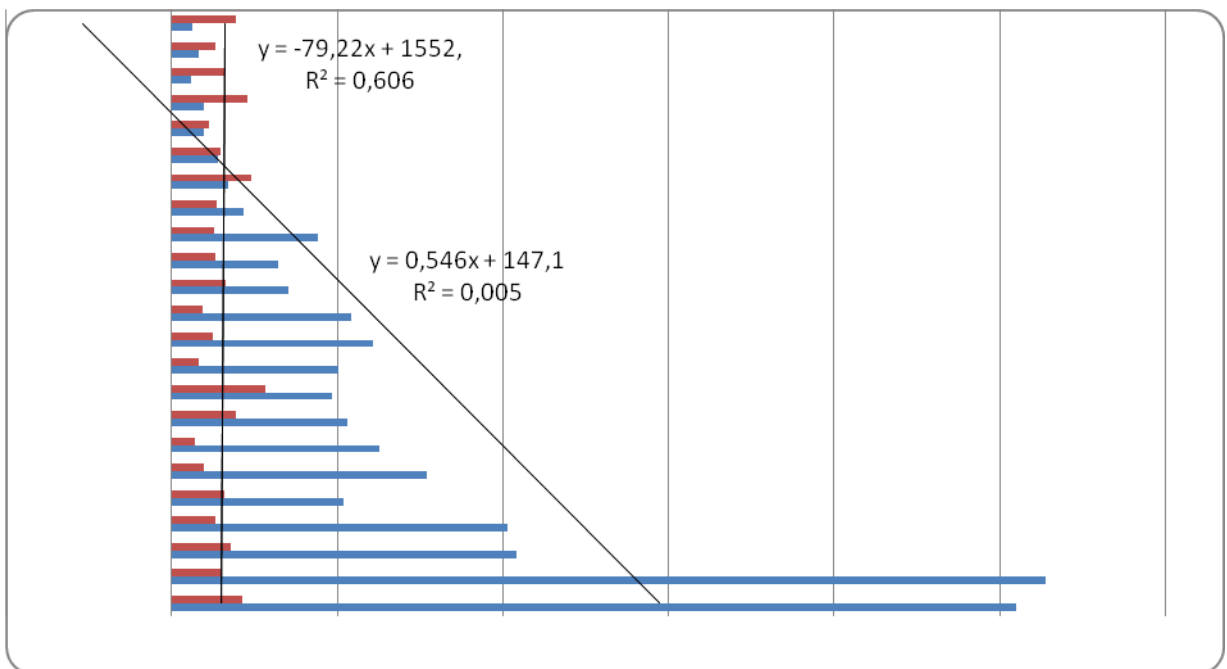


Рис. 29. Изменение значений прямого билирубина в желчи и крови у больных механической желтухой.

Таким образом, по характерным изменениям билиарного дерева, выявленным на ультразвуковом исследовании, а также характеру, количеству и качественному составу полученной желчи при ЧЧХС и данных биопсии можно судить о стадии печеночной недостаточности у больных механической желтухой.

3.4. Оценка качества жизни у больных механической желтухой

В доступной литературе не обнаружено ни одного упоминания опросника, разработанного специально для оценки качества жизни больных с заболеваниями желчевыводящих путей, механической желтухой, а также после операций на желчных протоках. Определенное распространение в абдоминальной хирургии получила шкала оценки желудочно-кишечных симптомов (Gastrointestinal Symptom Rating Scale – GSRS) [218]. Эта шкала не может в полной мере использоваться для оценки результатов хирургического лечения заболеваний желчных путей, так как не является специфичной. Она первоначально была предложена для оценки тяжести клинических проявлений не только пептической язвы, но и синдрома раздраженной кишки. Как и у всех специальных шкал, в литературе отмечена ее низкая чувствительность к неспецифическим эффектам [83]. Кроме того, анкета GSRS не содержит составляющей, позволяющей с высокой чувствительностью выявлять выраженность синдрома механической желтухи, печеночной недостаточности, которые наиболее часто осложняют течение заболеваний желчевыводящих путей и усугубляют общесоматический статус больных.

Анализ опросника GSRS показал, что он не содержит вопросов, позволяющих с высокой чувствительностью выявлять синдром холестаза у больных с заболеваниями желчевыводящих путей, механической желтухой, а также перенесших оперативные вмешательства на желчных протоках. Очевидно, что для клинической картины синдрома холестаза не характерны ни абдоминальный демпинг-синдром, ни выраженный гастроэзофагеальный рефлюкс. Вопросы, содержащиеся в разделе «диспепсия», направлены на выявление ме-

теоризма и отрыжки и также не являются специфичными для синдрома холестаза. В связи с этим возник закономерный вопрос, позволяет ли опросник GSRS эффективно выявлять синдром холестаза среди пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей и перенесших хирургические вмешательства.

Наблюдались 16 пациентов, перенесших различные вмешательства на желчных протоках с клиникой механической желтухи и явлениями печеночной недостаточности различной стадии. Стадию печеночной недостаточности определяли при помощи клинических и лабораторных показателей в соответствии с классификацией, предложенной В.Г.Астапенко (1985).

Характеристика оперативных вмешательств, перенесенных этими пациентами, дана в таблице 28.

Таблица 28

Варианты оперативных вмешательств, перенесенные больными с синдромом холестаза и печеночной недостаточностью

Название операции	Холестаз ПН I стадии, n	Холестаз ПН II стадии, n	Холестаз ПН III стадии, n
ХДА	3	1	-
ГЕА	2	-	1
Холецистэктомия	2	1	1
ПСТ	1	-	-
ПСТ+литоэкстракция	3	1	-

В зависимости от стадии печеночной недостаточности больные с синдромом холестаза были распределены на три группы и анкетированы при помощи опросника GSRS.

Из числа ранее анкетированных респондентов, перенесших операции на желчных протоках, была набрана группа сравнения из 30 человек, основ-

ным условием включения для которых являлся факт отсутствия клинической картины холестаза.

Результаты анкетирования приведены в таблице 34. Для всех шкал опросника рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена со степенью тяжести печеночной недостаточности. При отсутствии холестаза присваивался ранг 0, печеночной недостаточности I стадии присвоен ранг 1, второй стадии – 2, третьей стадии – 3. Как видно из таблицы 29, шкалы опросника GSRS обладали слабыми коррелятивными связями со степенью печеночной недостаточности при синдроме холестаза.

Лишь по двум шкалам слабые коррелятивные взаимодействия оказались статистически значимы ($p < 0,05$): по шкале диарейного синдрома – положительная, а по шкале констипационного синдрома – отрицательная линейная зависимость. Этот факт объясняется тем, что изменения стула являются частью симптомокомплекса холестаза вследствие нарушения поступления желчи в двенадцатиперстную кишку и, чем выраженнее холестаз, тем более очевидны расстройства стула. Отрицательная корреляционная взаимосвязь со шкалой запоров является «зеркальным» отражением положительной корреляции со шкалой диареи.

Слабые разнонаправленные корреляционные зависимости не могли существенно повлиять на суммарный результат анкетирования. Коэффициент корреляции Спирмена для итоговых значений опросника не показал статистически значимого взаимодействия со стадией печеночной недостаточности при синдроме холестаза.

Очевидно, что для улучшения чувствительности специализированного опросника к выявлению синдрома механической желтухи требуется добавить вопросы, ответы на которые позволяют оценить степень клинической манифестации холестаза и печеночной недостаточности. Помимо изучения корреляционных взаимодействий, выполнена статистическая оценка достоверности различий результатов анкетирования по каждой из шкал опросника между больными без механической желтухи и с синдромом холестаза.

Результаты анкетирования пациентов с синдромом холестаза по шкале GSRS

Степень выраженности синдрома холестаза	Значения шкал опросника (M±σ)					
	AP – абдоминальная боль	IS – диспептический синдром	RS – рефлюкс-синдром	DS – диа-рейный синдром	CS – синдром запоров	Итоговое значение
Холестаз отсутствует (n=30)	4,96±2,64	4,57±2,40	3,93±2,27	3,37±1,90	2,87±1,44	19,73±6,63
Холестаз ПН I стадии, (n=11)	4,81±2,19	4,45±1,14	2,91±1,70	4,10±1,28	2,55±2,16	18,98±5,84
Холестаз ПН II стадии, (n=3)	6,00±2,58	4,75±1,71	2,25±2,22	5,11±0,86	1,75±2,06	19,75±3,10
Холестаз ПН III стадии, (n=2)	4,50±3,54	6,51±3,54	3,13±4,34	5,52±0,71	-	19,50±2,12
Коэффициент корреляции Спирмена	0,03	0,13	-0,22	0,34*	-0,35*	-0,02

*- статистически значимая корреляционная связь, $p < 0,05$

В виду малой численности респондентов, все пациенты с синдромом холестаза, вне зависимости от стадии печеночной недостаточности, были объединены в одну группу. Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) было только по шкале диареи. Средние суммарные значения опросника для каждой из групп мало отличались друг от друга.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что опросник GSRS не может быть в полной мере использован для оценки качества жизни пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей, осложненных холестазом, и перенесшими хирургические вмешательства на органах гепатопанкреатодуоденальной зоны. Опросник показал низкую чувствительность к выявлению одному из частых и основных осложнений заболеваний билиарного тракта – синдрому холестаза.

Были проанализированы результаты анкетирования SF-36 больных с различной клинической картиной синдрома холестаза и печеночной недостаточностью (табл. 30). Также как и в случае с опросником GSRS, для каждой из шкал рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Практически все шкалы опросника были связаны обратными коррелятивными связями со стадией печеночной недостаточности при синдроме холестаза.

Таким образом, с нарастанием холестаза и явлений печеночной недостаточности показатели качества жизни снижаются.

Исключением, как и в случае с опросником GSRS, явилась шкала, отвечающая за оценку выраженности болевого синдрома – для шкалы интенсивности боли (BP) корреляционных связей с наличием у пациента синдрома холестаза не выявлено.

Сильных корреляционных взаимодействий ($r > 0,5$) не отмечено. Статистически значимыми ($p < 0,05$) были только два коэффициента корреляции: для шкал общего состояния здоровья и жизненной активности. Это означает, что симптомы холестаза не оказывают сильного влияния на физическое состояние пациента, его способность выполнять повседневную работу и эмоциональное настроение.

Таблица 30

Анкетирование пациентов с синдромом холестаза и печеночной недостаточности по шкале SF-36

Шкалы опросника (M±σ)	Стадия печеночной недостаточности				Коэффициент корреляции Спирмена
	Нет холестаза (n=30)	Холестаз ПН I стадии, (n=11)	Холестаз ПН II стадии, (n=3)	Холестаз ПН III стадии, (n=2)	
Физическое функционирование (PF)	77,43±17,82	68,61±23,81	65,25±18,75	59,14±11,33	-0,29
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	59,70±20,03	52,80±20,57	51,25±9,91	39,50±17,68	-0,25
Интенсивность боли (BP)	58,20±10,81	58,00±17,63	61,50±7,23	57,00±8,49	0,03
Общее состояние здоровья (GH)	59,00±12,78	55,80±15,52	56,75±12,97	27,00±18,38	-0,34*
Жизненная активность (VT)	59,93±12,62	52,80±19,45	52,75±11,24	36,50±23,33	-0,35*
Социальное функционирование (SF)	68,83±13,58	67,30±14,69	70,13±7,68	41,98±18,38	-0,31
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	60,37±22,49	48,80±22,38	54,25±11,32	49,50±16,26	-0,18
Психическое здоровье (MH)	59,07±11,36	53,00±16,62	54,50±3,87	59,00±1,41	-0,25

*- статистически значимая корреляционная связь, $p < 0,05$

В то же время, собственная оценка состояния своего здоровья пациентом с синдромом холестаза ниже, снижена и жизненная активность.

При сравнении результатов анкетирования консолидированной группы пациентов, имевших клиническую картину холестаза, с группой респондентов без холестаза, получены результаты, представленные в таблице 31. Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) получено по шкале жизненной активности – на 15,3%. По шкале интенсивности боли показатели двух групп почти не отличались – разница 0,3%. При сравнении показателей качества жизни пациентов с различной степенью клинической манифестации холестаза и печеночной недостаточности, необходимо отметить, что разница значений шкал между группами респондентов с первой стадией печеночной недостаточности и второй стадией практически отсутствовала (табл. 30).

По ряду шкал – интенсивность боли, общее состояние здоровья, социальное функционирование и ролевое эмоциональное функционирование показатели качества жизни больных со второй стадией печеночной недостаточности хоть и незначительно, но превысили показатели больных с первой стадией.

Этот диссонанс согласуется с некоторыми литературными данными и может свидетельствовать о низкой чувствительности общего опросника к выявлению градаций первой и второй стадией печеночной недостаточности внутри конкретной нозологической единицы.

Как было показано ранее, один из наиболее часто используемых в настоящее время специализированных опросников для оценки качества жизни гастроэнтерологических больных – GSRS, не вполне подходит для измерения качества жизни респондентов с заболеваниями желчевыводящих путей, механической желтухой, а также перенесших оперативные вмешательства на желчных протоках. Опросник GSRS не содержит раздела вопросов, способных измерить клиническую выраженность одного из частых осложнений – холестаза, и, как следствие, суммарный результат анкетирования по всем шкалам опросника GSRS не показал значимой корреляционной связи с фактом наличия у пациента синдрома механической желтухи.

Результаты анкетирования пациентов с синдромом холестаза и печеночной недостаточностью по шкале SF-36

Шкалы опросника (M±σ)	Пациенты без синдрома холестаза (n=30)	Пациенты с синдромом холестаза и печеночной недостаточностью (n=16)
Физическое функционирование (PF)	75,89±17,73	66,44±20,80
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	59,70±20,03	50,75±17,72
Интенсивность боли (BP)	58,20±10,81	58,75±14,30
Общее состояние здоровья (GH)	58,86±12,78	53,14±17,36
Жизненная активность (VT)	59,93±12,62	50,75±17,88*
Социальное функционирование (SF)	69,83±13,78	64,00±15,48
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	61,37±23,19	51,58±18,76
Психическое здоровье (MH)	59,06±11,12	55,23±13,17

*- статистически достоверное различие, $p < 0,05$

С учетом всех изложенных выше фактов представляется актуальным оценка качества жизни больных с заболеваниями желчевыводящих путей, механической желтухой, а также после операций на желчных протоках, изучение отдаленных результатов хирургического лечения патологии билиарного тракта, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

В качестве прототипа нами использовались шкала желудочно-кишечных симптомов (Gastrointestinal Symptom Rating Scale – GSRS) и опросник КОЛЕДЖ (Качество Оперативного Лечения заболеваний Двенадцатиперстной кишки и Желудка). С целью повышения эффективности вышеупомянутых методик в оценке результатов хирургического лечения больных с синдромом холестаза были внесены следующие переработки в опросник:

1. Изменена формулировка ряда вопросов и количество вопросов в шкалах. Входящие в опросник шкалы стали иметь от 4 до 6 вопросов, оцениваемых по пятибалльной шкале Лайкерта.

2. Для уменьшения объема опросника и времени на заполнение анкеты и ее обработку, шкалы диарейного и констипационного синдромов объединены в одну шкалу – шкалу расстройств стула, а шкала вегетативных расстройств удалена. Общее количество вопросов - 30.

3. Добавлена шкала «холестатических расстройств». Входящие в эту шкалу вопросы призваны оценить выраженность синдрома холестаза, механической желтухи.

4. Добавлена и изменена шкала собственной оценки пациентом уровня своего здоровья в целом.

5. В шкалы диспептических расстройств и расстройств стула добавлены по одному вопросу, позволяющих оценить изменения аппетита и стула при синдроме холестаза.

Для удобства упоминания введено акронимическое название переработанного опросника – Качество Оперативного Лечения ХОлестатического Синдрома – КОЛХОС. В окончательном виде опросник включает в себя 6

шкал. Пять шкал характеризуют развитие основных синдромов, которые могут развиваться у больных с синдромом механической желтухи, а также после операций на желчных протоках, двенадцатиперстной кишке. Шестая шкала опросника отражает общее ощущение состояния собственного здоровья пациентом.

Опросник может применяться для диагностических целей и для индивидуальной оценки клинических симптомов заболеваний желчевыводящих путей, предполагает самостоятельное заполнение анкеты респондентом. В анкете пациенту необходимо ответить на 30 вопросов, характеризующих изменение его самочувствия за последние 4 недели. На каждый вопрос предлагается пять возможных вариантов ответа, характеризующих степень выраженности симптома (расстройства). Пациенту необходимо пометить только один ответ, наиболее полно соответствующий его ощущениям.

Каждая из шкал опросника позволяет оценить выраженность определенных патологических синдромов, связанных с заболеваниями желчевыводящих путей, осложненных холестаазом.

Шкала болевого синдрома (БС), AP – abdominal pain – раздел содержит вопросы, характеризующие болевой синдром, связанный с внутрипротоковой гипертензией. Эти симптомы могут быть следствием обструкции желчевыводящих путей, погрешности техники холецистэктомии, формирования билиодигестивных анастомозов. Могут являться клиническим проявлением острого холангита, обтурационного холецистита, прогрессирующим онкологическим процессом органов гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Шкала диспептического синдрома (ДС), DD – dyspeptic disturbance – раздел, характеризующий выраженность диспептических расстройств. Может характеризовать дефицит поступления желчи в двенадцатиперстную кишку, явления печеночной недостаточности, явления хронического панкреатита, холангита и холецистита.

Шкала дуоденогастрального и пищеводажного рефлюкса (ПР), RF – refluxe – раздел, характеризующий выраженность дуодено-желудочно-

пищеводного рефлюкса, функцию пилорического жома и кардиального сфинктера. К этим патологическим симптомам могут приводить нарушение эвакуации пищи из двенадцатиперстной кишки вследствие дефицита поступления желчи, явления общей интоксикации при сопутствующих холангите и печеночной недостаточности, нарушения функции билиодигестивных анастомозов, хронический анастомозит.

Шкала холестатических расстройств (ХР), CD – cholestasis disturbance – позволяет оценить степень выраженности патологического расстройства, патогенетически связанного с нарушениями оттока желчи. Этот раздел чувствителен прежде всего к такому синдрому, как холестатический синдром, синдром механической желтухи и сопутствующим холангиту и печеночной недостаточности.

Шкала нарушений стула (НС), SD – stool disturbance – раздел, характеризующий расстройства стула, цвета и консистенции. Диарея и обесцвечивание стула часто являются следствием нарушения переваривания жиров вследствие дефицита желчи, ферментативной недостаточности поджелудочной железы. Запоры могут быть следствием нарушения моторики желудочно-кишечного тракта на фоне явлений общей интоксикации, пареза кишечника, печеночной недостаточности.

Шкала общей оценки качества жизни (КЖ), QL – quality of life – раздел, который дает возможность человеку определить состояние своего здоровья, жизненный тонус и степень влияния психического и эмоционального состояния на ежедневную активность.

Используя 5-балльную шкалу Lickert, ответу на каждый вопрос присваивается балл от 0 (отсутствие или минимальное проявление симптома) до 4 (максимальное проявление симптома или расстройства). Баллы по каждой шкале суммируются. Значения пропущенных вопросов можно заменять средними значениями по шкале, при условии, что получен ответ на более чем половину вопросов данной шкалы. Результаты анкетирования, в зависимости от цели исследования, могут быть представлены в общем (сумма баллов по

всем шкалам) или развернутом виде. В общем виде сумма баллов может варьировать от 0 (полное отсутствие каких-либо патологических расстройств в отдаленном периоде после операции) до 120 баллов (худшие результаты по всем разделам, патологические синдромы представлены максимально). В развернутом виде результаты анкетирования должны выглядеть следующим образом: APx/DDx/RFx/CDx/SDx/QLx, где x – сумма баллов в соответствующей шкале. Представление результатов в развернутом виде может иметь интерес для специальных диагностических исследований с целью выявления ведущего патологического синдрома.

Предлагаемый опросник апробирован на пациентах с синдромом механической желтухи в предоперационном периоде. Критериями исключения являлись психические расстройства и сопутствующие онкологические заболевания. Из исследования исключались анкеты, в которых был пропущен ответ хотя бы на один вопрос. Для статистического анализа путем случайной выборки было отобрано анкеты, заполненные до операции 40 больными, поступившими с синдромом механической желтухи

После успешного заполнения анкеты-опросника всех больных с синдромом механической желтухи просили дать информацию:

1. Сколько времени они потратили, отвечая на вопросы данной анкеты-опросника (выбор: а) ≤ 10 минут; б) 11-15 минут; в) 16-20 минут; г) более 20 минут; д) затрудняюсь ответить, а также, если возможно, с конкретизацией точного количества минут, потраченных на ответы)

2. Сложно ли им было отвечать на вопросы (если ответ был «нет» больной переходил к вопросу № 3, если пациент выбирал ответ «да», то просилось конкретизировать почему и предлагались варианты ответов:

а) не привык к анкетированию;

б) плохо понимал вопросы, так как:

- очень сложные вопросы;

- по жизни или с возрастом плохо с концентрацией внимания, поэтому

с трудом вникал в суть вопросов;

- быстрая утомляемость при чтении чего-либо;
- другое (с просьбой конкретизировать);
- в) плохо было читать из-за плохого зрения

3. По мнению анкетированного, справится ли среднестатистический россиянин с ответами на вопросы разработанного опросника по качеству жизни (предлагаемый выбор ответов «да» и «нет»).

Целью предлагаемых вопросов была оценка легкости восприятия и понимания пациентами вопросов разработанного специфического опросника по качеству жизни, трудоемкости (затрат времени анкетированным).

Большинство больных (n=25; 62,5%) на заполнение разработанной анкеты-опросника по качеству жизни затрачивали не более 10 минут, у некоторых больных (n=13; 32,5 %) на ответы уходило 11-15 минут, 16-20 минут потратили (n=2; 5,0%), ни один из анкетированных не отвечал более 20 минут. Не все больные смогли конкретизировать более точное время, потраченное на заполнение опросника по качеству жизни, а те, которые это сделали, затратили $(9,2 \pm 3,6)$ минут. Данная информация свидетельствует о том, что предлагаемый вариант опросника для больного с механической желтухой нетрудоемкий для заполнения. К тому же, 37 (92,5 %) отметили, что им несложно было отвечать на вопросы, а 3 (7,5 %) больных, которым было сложно, подчеркнули «плохое зрение и плохо было читать», «не привык к анкетированию», как факторы, определившие эту сложность. В то же время все больные считают, что среднестатистический россиянин с ответами на вопросы анкеты справится. По нашему мнению, эти показатели свидетельствуют о хороших перспективах использования предложенного опросника.

Для получения достоверных результатов опросник или анкета, которую предлагают как измерительный инструмент, должна быть обоснована с точки зрения ее качества. Основными параметрами качества измерительных инструментов являются обоснованность и надежность [112, 247, 276].

Обоснованность (валидность) – эквивалентность измерений характеристикам измеряемого объекта. Другими словами, это мера соответствия оце-

нок, получаемых в процессе измерения, представлениям о сущности свойств исследуемых объектов и их роли в исследуемых процессах. Это также способность опросника измерять ту характеристику, для измерения которой он предназначен. Критериальная валидность рассматривает качество измерительного инструмента с позиций возможности предсказывать те или иные результаты на основе измерений, полученных этим инструментом, а также соответствия полученных результатов неким «золотым стандартам», то есть уже проверенным и испытанным инструментам, используемым параллельно с разрабатываемой тестируемой анкетой. Нами использовалась шкала SF-36. Результаты статистической обработки показаны в таблице 32.

Для всех шкал опросника получены отличные от нуля коэффициенты корреляции, большинство из них были статистически значимы ($p < 0,05$).

Наибольшее число статистически достоверных коррелятивных взаимодействий опросника КОЛХОС со шкалами опросника SF-36 отмечалось для шкалы оценки качества жизни (r от $-0,27$ до $-0,42$).

Закономерно, что наиболее сильные корреляционные связи ($r = -0,48$, $p < 0,001$) наблюдались между шкалой боли опросника SF-36 (BP) и шкалой болевого синдрома (AP) опросника КОЛХОС.

По шкале общей оценки качества жизни опросника КОЛХОС (суммарный показатель) получены статистически достоверные корреляционные коэффициенты почти со всеми шкалами SF-36.

Корреляция опросника КОЛХОС с физическим компонентом здоровья (Physical health – PH, составляющие шкалы: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья) SF-36 ($r = -0,27$) была близка к коэффициенту корреляции с психологическим компонентом здоровья (Mental Health – MH, составляющие шкалы: психическое здоровье; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; социальное функционирование; жизненная активность) SF-36 ($r = -0,25$).

Результаты оценки критериальной валидности КОЛХОС

Шкалы опросника SF-36	Шкалы опросника КОЛХОС						
	БС	ДС	ПР	ХР	НС	КЖ	Суммарный показатель
ФФ(PF)	-0,17	-0,21	-0,27*	-0,16	-0,2	-0,3*	-0,28*
РФФ (RP)	-0,29*	-0,25	-0,1	-0,39**	-0,09	-0,38**	-0,38**
Б(BP)	-0,48***	-0,26	-0,29*	-0,27*	-0,21	-0,37**	-0,34*
ОЗ(GH)	-0,24	-0,3*	-0,16	-0,29*	-0,29*	-0,42**	-0,34*
Ж(VT)	-0,28*	-0,27*	-0,17	-0,29*	-0,27*	-0,31*	-0,42**
СФ(SF)	-0,23	-0,29*	-0,13	-0,27*	-0,12	-0,27*	-0,36**
РЭФ (RE)	-0,29*	-0,19	-0,13	-0,21	-0,22	-0,28*	-0,29*
ПЗ(MH)	-0,14	-0,16	-0,17	-0,18	-0,09	-0,21	-0,24

*- статистически значимо, $p < 0,05$; ** - статистически значимо, $p < 0,01$; *** - статистически значимо, $p < 0,001$

PF - физическое функционирование; RP - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH - общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF - социальное функционирование; RE - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH - психическое здоровье

Изучение взаимосвязей шкал опросника КОЛХОС со шкалами другого опросника, оценивающих близкие характеристики, позволили подтвердить достаточную критериальную валидность опросника КОЛХОС в целом.

Оценку концептной валидности провели путем разделения больных на группы по суммарным откликам. Оказалось, что по всем пунктам $t > 1,68$, то есть все пункты шкалы пригодны по степени дискриминантности.

Конструктивную валидность анализировали методом «известных групп». Больные распределялись по 4-уровневой шкале Visick [299], которая часто используется в зарубежной литературе, например, для оценки результатов холецистэктомии [243] (табл. 33). Статистический анализ строился исходя из наиболее вероятной гипотезы, что качество жизни пациентов из группы Visick-I по предлагаемой шкале будет лучше, чем у больных Visick-II, III и IV, а у пациентов Visick-IV – хуже, чем у всех остальных.

Проведенный дисперсионный анализ с помощью непараметрического критерия Краскала-Уоллеса показал, что опросник КОЛХОС объективно определяет качество жизни больных в зависимости от выраженности явлений печеночной недостаточности, определенных также по Visick.

Таблица 33

Стратификация пациентов по шкале Visick

Группа по шкале Visick	N	Значение КОЛХОС (M±σ)
I	14	19,14±7,26
II	12	28,71±1,84
III	10	36,41±7,26
IV	4	64,5±12,43

Скорректированный критерий Краскала-Уоллеса равен 43,89 (критическое значение $\chi^2 = 16,27$ при уровне значимости $\leq 0,001$). То есть, с увеличением тяжести функциональных и органических расстройств у больных с заболеваниями желчевыводящих путей, осложненными холестазами, прогрес-

сивно увеличивается доля пациентов с глубокими нарушениями качества жизни по опроснику КОЛХОС.

Оценку силы связи шкал КОЛХОС с критериями Visick выполнили при помощи корреляционного анализа (табл. 34).

Таблица 34

Корреляция шкал опросника КОЛХОС со шкалой Visick

Шкалы опросника КОЛХОС	Коэффициент корреляции
Болевой синдром	0,68*
Диспептический синдром	0,58*
Рефлюкс синдром	0,38*
Холестатический синдром	0,67*
Расстройства стула	0,51*
Общая оценка качества жизни	0,76*
Суммарный показатель	0,82*

*- $p < 0,001$

Все шкалы демонстрировали статистически достоверную корреляционную связь с оценкой расстройств по шкале Visick. Наиболее сильные корреляционные взаимодействия обнаружены для шкал болевого синдрома ($r=0,68$), холестатического синдрома ($r=0,67$) и общей оценки качества жизни ($r=0,76$). Надежность шкалы отражает устойчивость (стабильность) во времени и согласованность получаемых результатов измерения. Это показатель точности и постоянства измерений. Оценку надежности (устойчивости) выполняли по методике «тест-ретест»: проводили повторные опросы 36 пациентов с промежутком в 2 недели. Для всех шкал вычислялся показатель ранговой корреляции Спирмена и непараметрический критерий Фридмана (табл. 35). Показатель Спирмена продемонстрировал сильные ($r_s \geq 0,73$), статистически значимые ($p < 0,001$) корреляции между первым и повторным исследованиями по всем шкалам КОЛХОС. Определение значимости различий во времени средних значений шкал производили при помощи непараметрического критерия Фридмана.

Надежность шкал опросника КОЛХОС

Шкалы опросника КОЛХОС	Показатель корреляции Спирмена	Критерий Фридмана
Болевой синдром	0,89*	1,5
Диспептический синдром	0,81*	0,5
Рефлюкс синдром	0,82*	0,11
Холестатический синдром	0,91*	1,7
Расстройства стула	0,68*	0,11
Общая оценка качества жизни	0,84*	0,08
Суммарный показатель	0,94*	2,43

*- $p < 0,001$

Расчеты критерия Фридмана показали статистически незначимые различия в средних значениях внутри каждой шкалы, вычисленных при первых и повторных опросах (критическое значение $\chi^2 = 3,84$ при $p \leq 0,05$).

Статистически достоверный $r > 0,73$ и статистически незначимые различия в средних значениях ($\chi^2_{r} < \chi^2_{r \text{ критич}}$), полученных при первичном и повторном анкетировании, доказывают высокую надежность опросника КОЛХОС. Надежность (внутренняя согласованность) характеризует согласованность (гомогенность) пунктов опросника. Как известно, анкеты состоят из большого числа отдельных составляющих – пунктов, вопросов, утверждений, каждое из которых направлено на косвенное выявление какой-то одной стороны, отдельного фрагмента общего целого, вследствие чего оно является частичным индикатором измеряемого шкалой фактора (свойства, явления, процесса).

Считается, что согласованный инструмент должен состоять из внутренне непротиворечивых пунктов, которые определяют нечто единое. Надежность шкалы также определялась при помощи вычисления коэффициента α -Кронбаха, который используется для шкал с множеством позиций (типа Лайкерта). Результаты вычисления представлены в таблице 36.

Надежность опросника КОЛХОС (суммарная α -Кронбаха опросника = 0,806)

Шкалы опросника КОЛХОС	Порядковый номер вопроса	α-Кронбаха при удалении
Болевой синдром	1	0,798
	2	0,811
	3	0,814
	4	0,806
Диспептический синдром	5	0,806
	6	0,807
	7	0,801
	8	0,802
	9	0,807
Рефлюкс синдром	10	0,803
	11	0,803
	12	0,810
	13	0,811
Холестатический синдром	14	0,815
	15	0,805
	16	0,801
	17	0,811
	18	0,805
	19	0,812
Расстройства стула	20	0,811
	21	0,811
	22	0,807
	23	0,816
	24	0,798
Общая оценка качества жизни	25	0,805
	26	0,803
	27	0,801
	28	0,800
	29	0,802
	30	0,804

КОЛХОС имеет хорошую внутреннюю согласованность – 0,806 (при рекомендуемой $\alpha \geq 0,71$), Это свидетельствует о корреляции нашей шкалы со всеми возможными шкалами, имеющими такое же количество вопросов. Расчет коэффициента α опросника для последовательного исключения каждого пункта продемонстрировал отсутствие вопросов, значимо не согласующихся с другими вопросами анкеты. Повышение α отмечалось лишь после исключения вопросов №3, №14 и №23, причем максимальное увеличение α не превысило 0,27%. Поэтому исключение этих пунктов из опросника не считаем целесообразным.

Основной предпосылкой к созданию опросника КОЛХОС послужила недостаточная чувствительность GSRS к холестатическому синдрому. Предполагается, что включение в анкету кластера вопросов, позволяющих выявлять симптомы, характерные для холестаза, позволит увеличить чувствительность опросника к этому параметру.

В связи с этим, для изучения конструктивной валидности опросника КОЛХОС «внешним критерием» был выбран холестатический синдром.

Исследование проводилось на трех группах. В первую группу вошли пациенты, которым проводилось анкетирование для определения эффективности опросников SF-36 и GSRS (16 пациентов с синдромом холестаза).

Вторую группу составили больные с холестатическим синдромом (40 человек). Количество мужчин во второй группе – 22 (55%), женщин 18 (45%). Средний возраст составил $59,88 \pm 1,23$ лет.

Механическая желтуха опухолевого генеза выявлена у 10 пациентов (25%) и была представлена раком поджелудочной железы.

Печеночная недостаточность I стадии выявлена у 3 больных, II стадии - 5, III стадии - 2. Доброкачественный холестаз выявлен у 30 (75%) больных.

Основные причины неопухолевого холестаза представлены: холедохолитиазом у 20 больных (66,67%), хроническим панкреатитом – 5 (16,67%), стриктурой терминального отдела холедоха – 2 (6,67%), стриктурой гепатикоюнонастомоза - 2 (6,67%), стриктурой проксимального отдела холедоха – 1 (3,33%).

В зависимости от стадии печеночной недостаточности пациенты были распределены на 3 подгруппы.

В контрольную группу вошли 30 пациентов с неосложненной желчнокаменной болезнью (без признаков билиарной гипертензии).

Во всех группах для каждой шкалы КОЛХОС рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена со степенью тяжести печеночной недостаточности при холестатическом синдроме (табл. 37, 38). В первой группе из 16 больных видна сильная корреляционная связь $r_s > 0,71$ между шкалой холестатических нарушений и стадией печеночной недостаточности ($p < 0,001$) (табл. 37).

Шкала общей оценки качества жизни и суммарный показатель КОЛХОС достоверно коррелировали с клинической картиной холестатического синдрома и печеночной недостаточностью. Несколько меньшая статистически значимая связь отмечалась для шкалы нарушений стула.

Важно отметить, что таким состояниям пациента как «отсутствие холестаза и печеночной недостаточности»-«синдром холестаза и печеночной недостаточности I стадии»-«синдром холестаза и печеночная недостаточность II стадии»-«синдром холестаза и печеночная недостаточность III стадии» соответствовали возрастающие значения «холестатических расстройств» и суммарного показателя опросника.

Это также было отмечено для второй группы из 40 больных, которым анкетирование проводилось на 2-3-й день с момента поступления в стационар (табл. 37). При сравнении результатов анкетирования консолидированной группы пациентов (первая и вторая, $n=56$), имевших клиническую картину холестаза и печеночной недостаточности, с группой респондентов без холестаза при помощи теста Манна-Уитни, получены статистически достоверные различия по тем же шкалам, для которых были выявлены значимые корреляции со стадией печеночной недостаточности (табл. 39).

Опросник КОЛХОС продемонстрировал высокую чувствительность не только к выявлению синдрома холестаза, но и к дифференцировке степени тяжести печеночной недостаточности.

Корреляционная связь КОЛХОС с синдромом холестаза и стадией печеночной недостаточности
(послеоперационный период)

Шкалы опросника КОЛХОС	Пациенты, перенесшие оперативные вмешательства на желче- выводящей системе (M±σ)				Корреляция с холестазом и стадией ПН (r _s)
	Нет холестаза (n=30)	Холестаз ПН I стадии (n=11)	Холестаз ПН II стадии (n=3)	Холестаз ПН III стадии (n=2)	
Болевой синдром	3,57±1,76	4,27±1,53	5,60±1,53	9,23±1,83	0,42*
Диспептический синдром	3,68±2,14	3,55±1,04	4,50±1,29	7,00±2,83	0,13
Рефлюкс синдром	3,63±1,88	2,91±1,70	2,75±2,63	3,00±4,24	-0,14
Холестатические нарушения	1,32±1,25	3,73±1,27	6,50±2,08	9,70±0,71	0,78***
Расстройства стула	2,98±1,79	3,23±1,10	4,65±1,71	5,21±1,61	0,36*
Общая оценка качества жизни	4,57±1,53	6,09±1,87	7,25±2,50	11,60±2,12	0,50***
<i>Суммарный показатель</i>	17,710±6,45	24,27±5,55	31,25±8,18	45,50±3,54	0,55***

*- p<0,05

** - p<0,01

*** - p<0,001

Корреляционная связь КОЛХОС с синдромом холестаза и стадией печеночной недостаточности
(предоперационный период)

Шкалы опросника КОЛХОС	Нет холестаза (M±σ) n=30	Холестаз ПН I стадии (M±σ) n=18	Холестаз ПН II стадии (M±σ) n=16	Холестаз ПН III стадии (M±σ) n=6	Корреляция с холестазом и стадией ПН (r _s)
Болевой синдром	1,87±0,76	2,27±1,13	3,61±1,24	4,23±1,83	0,46*
Диспептический синдром	3,68±2,14	3,65±1,15	4,42±1,29	6,82±2,43	0,12
Рефлюкс синдром	2,83±1,88	2,21±1,70	2,05±1,43	1,86±0,68	-0,14
Холестатические нарушения	0,92±0,35	2,73±1,13	6,50±2,08	10,50±0,71	0,83***
Расстройства стула	2,98±1,79	3,53±1,10	3,65±1,71	4,11±1,61	0,39*
Общая оценка качества жизни	3,57±1,53	7,12±1,87	7,84±2,32	14,50±2,12	0,51***
<i>Суммарный показатель</i>	13,214±6,45	25,12±4,78	32,23±8,28	45,50±3,54	0,57***

*- p<0,05 **- p<0,01 ***-p<0,001

Сравнительный анализ анкетирования пациентов с синдромом холестаза по шкале КОЛХОС

Значения шкал опросника КОЛХОС (M±σ)	Респонденты без холестаза (n=30)	Пациенты с холестазом (n=56)	Тест Манна-Уитни, z
Болевой синдром	3,57±1,76	6,88±1,29	3,461**
Диспептический синдром	3,68±2,14	4,18±1,67	0,476
Рефлюкс синдром	3,63±1,88	2,88±2,06	0,996
Холестатические нарушения	1,32±1,25	5,18±2,70	4,914***
Расстройства стула	2,98±1,79	3,96±1,30	2,668*
Общая оценка качества жизни	4,57±1,53	7,24±3,07	3,189**
Суммарный показатель	17,710±6,45	28,41±9,10	3,710***

*- p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001

Таким образом, опросник КОЛХОС является надежным инструментом оценки качества жизни пациентов, оперированных по поводу заболеваний желчевыводящих путей и страдающих синдромом механической желтухи. КОЛХОС обладает высокой концептной, конструктивной и критериальной валидностью, воспроизводимостью и внутренней согласованностью. Опросник продемонстрировал высокую чувствительность к выявлению синдрома холестаза и печеночной недостаточности различной степени тяжести.

3.5. Тетрагепатикоеюностомия при высоких блоках желчных путей

В 2009-2013 гг. в Центре хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области была выполнена 51 гепатикоеюностомия в различных модификациях больным с синдромом механической желтухи доброкачественного генеза.

Классический гепатикоеюноанастомоз на петле по Ру был наложен 33 (64,7%) больным, 3 (5,9%) – бигепатикоеюноанастомоз на петле по Ру, 2 (3,9%) - тригепатикоеюноанастомоз (третий анастомоз формировался с добавочным протоком) и 13 (25,5%) – тетрагепатикоеюноанастомоз по разработанной методике (патент на изобретение № 2506055).

Целью совершенствования гепатикоеюностомии в условиях высокого блока желчевыводящих путей было уменьшение частоты несостоятельности билиодигестивных анастомозов и травматичности оперативного вмешательства.

По новой методике для формирования анастомоза в воротах печени нужно сделать следующие шаги:

1. Выделить стенки печеночных протоков по периметру (на протяжении 1-2 мм).
2. Выделить тощую кишку по Ру длиной 60 см.
3. В поперечном направлении до слизистой рассечь тонкую кишку на расстоянии, равном двум диаметрам протоков.
4. Взять на держалки два протока, которые будут расположены парал-

лельно, образуя задний ряд (рис. 30).

5. Сформировать подслизистые узловые швы викрилом 5.0 на латеральные задне-боковые стенки протоков узлами наружу. Особенность предложенного анастомоза заключается в том, что внутренние стенки протоков не фиксируются (рис. 31).

6. Вскрыть слизистую тонкой кишки.

7. Аналогичной техникой наложить узловые швы на оставшиеся два параллельно расположенные протока, которые образуют передний ряд (рис. 32).

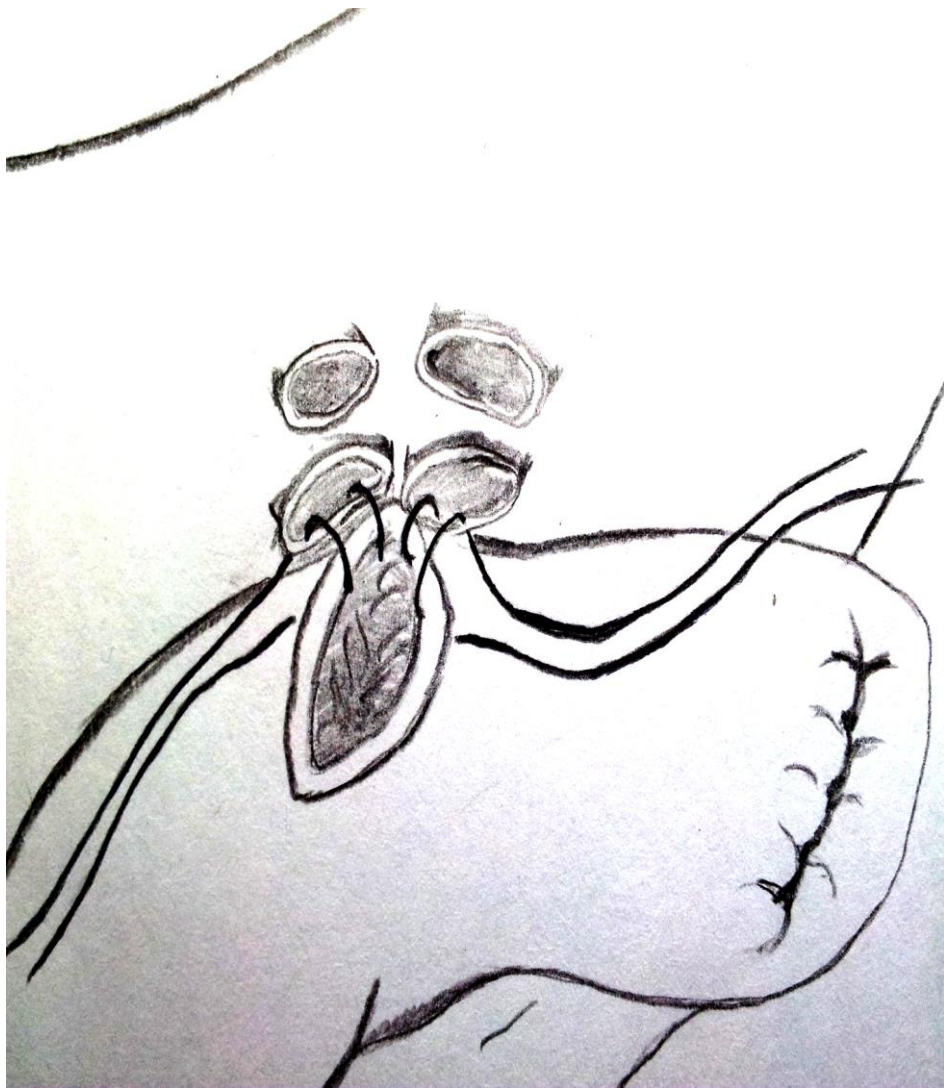


Рис. 30. Формирование заднего ряда швов тетрагепатикоюноанастомоза.

Швы накладываются между передне-боковыми стенками протоков и стенкой кишки. Таким образом, в полученном тетрагепатикоеюноанастомозе протоки расположены в два ряда с использованием минимального количества швов, причем у каждого из протоков внутренние стенки остаются свободными от узлов.

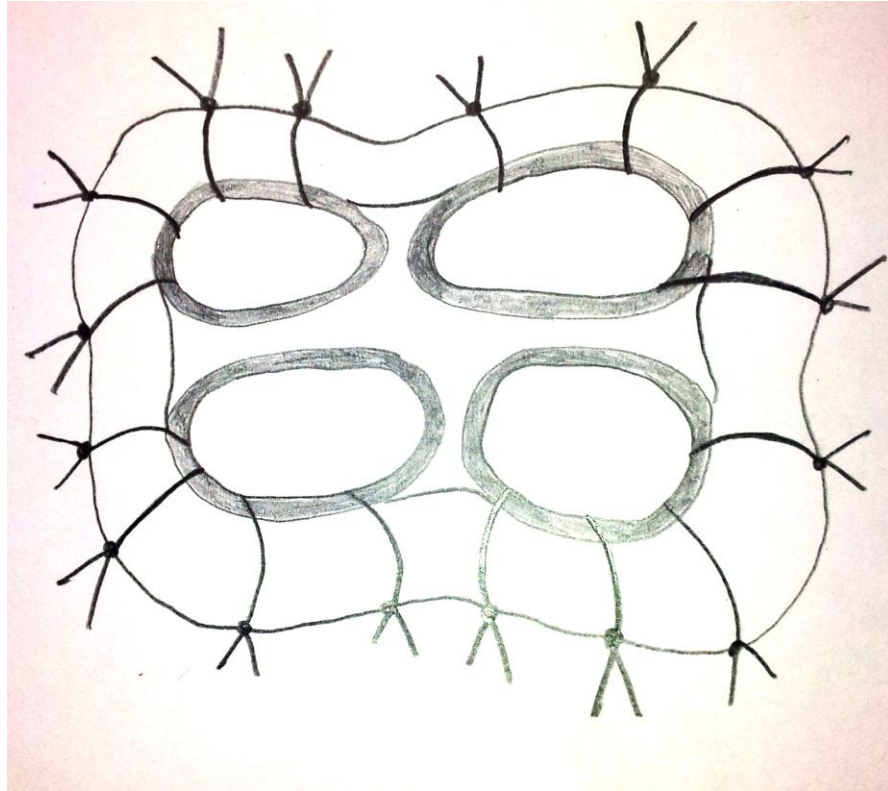


Рис. 31. Поперечный срез сформированного тетрагепатикоеюноанастомоза на петле по Ру.

Предложенный способ формирования тетрагепатикоеюноанастомоза при высоких блоках желчевыводящих путей позволяет решить несколько задач:

- 1) Уменьшить травматизацию желчных протоков и, следовательно, снижает риск стеноза анастомоза в отдаленном послеоперационном периоде.
- 2) Сформировать билиодигестивный анастомоз без чреспеченочных дренажей и, соответственно, уменьшить риск осложнений.
- 3) Упростить технику операции, поскольку позволяет избежать наложения швов на медиальные стенки протоков.
- 4) Создать удобные условия выполнения соустья: слизистая кишки

вскрывается после формирования заднего ряда швов, что уменьшает затекание крови и кишечного содержимого в зону анастомоза.

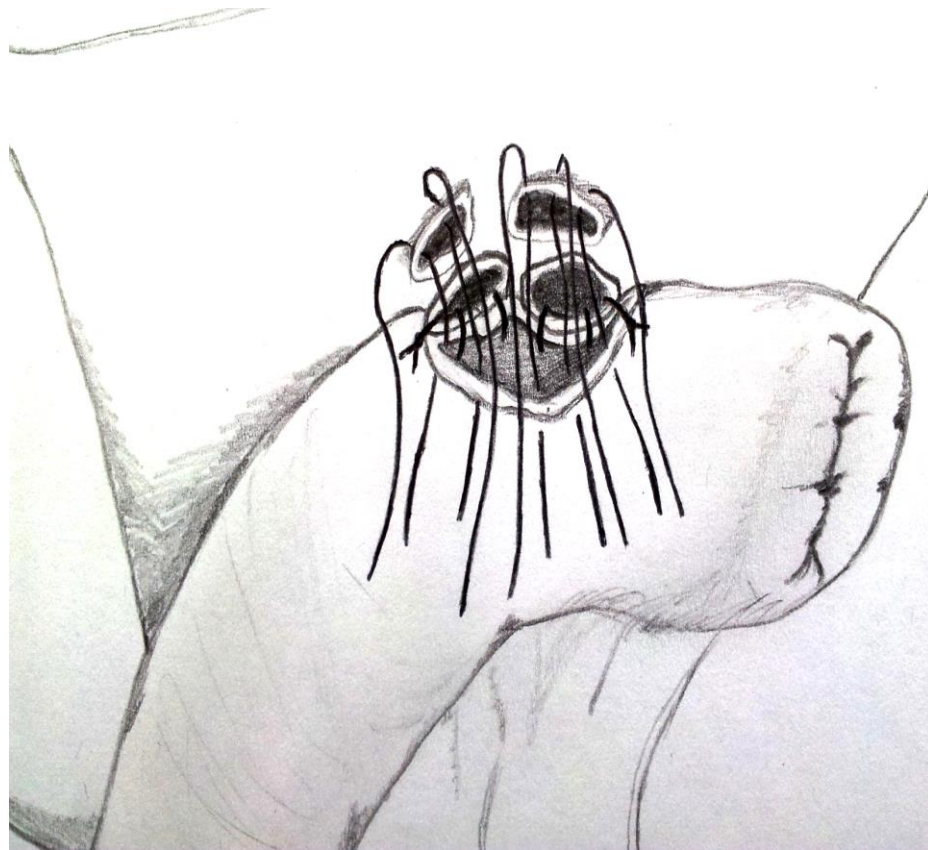


Рис. 32. Формирование переднего ряда швов тетрагепатикоеюноанастомоза.

Для иллюстрации технических аспектов выполнения тетрагепатикоеюностомии в условиях высокого блока желчных путей представляются следующие клинические случаи.

Больная К., 76 лет, поступила в Центр хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей Рязанской области 14.03.2011.

При поступлении предъявляла жалобы на пожелтение склер, периодические ознобы с вечерними подъемами температуры тела до 38°C, общую слабость, желчеистечение по дренажу правого подпеченочного пространства. В анамнезе 1 месяц назад в центральной районной больнице выполнена холецистэктомия из косого подреберного доступа по поводу острого деструктивного калькулезного холецистита, дренирование подпеченочного пространства

трубчатым дренажом. На 3-и сутки послеоперационного периода по дренажу начала выделяться желчь по 500-600 мл за сутки. После снятия швов на 10-е сутки с диагнозом «наружный желчный свищ» направлена в г. Рязань для дальнейшего обследования и лечения. Объективно: Общее состояние удовлетворительное, температура тела 36,8°C. Кожные покровы обычной окраски, склеры иктеричны. Пульс 88 в минуту, АД 140/90 мм рт. ст. Язык сухой. Живот не вздут, мягкий и безболезненный во всех отделах. В правом подреберье трубчатый дренаж, по которому отделяется светлая желчь. В общем анализе крови лейкоцитоз $9,8 \cdot 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови – гипербилирубинемия: общий билирубин 52,3 мкм/л, прямой билирубин – 38,4 мкм/л. Выполнена фистулография, обнаружен обрыв контрастирования в области слияния правого и левого печеночных протоков, полный наружный желчный свищ. С диагнозом «ятрогенное повреждение общего печеночного протока на уровне конfluence, наружный желчный свищ, холангит» больная подготовлена для плановой реконструктивной операции.

Под общим обезболиванием 25.03.2011 произведена лапаротомия косым разрезом в правом подреберье с иссечением послеоперационного рубца. В правом подпеченочном пространстве - выраженный спаечный процесс, который разделен тупым и острым путем. Разделение спаек вдоль желчного свища, обнаружено повреждение общего печеночного протока на уровне конfluence протяженностью 1,5 см. Из этой области удалено 3 лигатуры, получена желчь с хлопьями фибрина.

Выделены сначала развилка протоков на уровне ворот печени, а затем правый передний и задний, а также левый передний и задний печеночные протоки. Выделена тощая кишка по Ру длиной 60 см. Наложена в воротах печени тетрагепатикоюнонастомоз узловым однорядным швом викрилом 5.0 по типу «конец в бок» с расположением протоков в два ряда на петле по Ру.

Дренирование подпеченочного пространства двумя трубчатыми дренажами. Брюшная полость послойно ушита. Дренажи удалены на 5-е сутки. Послеоперационный период протекал без осложнений. Осмотрена через 1

год, жалоб не предъявляет.

При контрольных ультразвуковых исследованиях признаков внутрипеченочной гипертензии не обнаружено, анастомоз функционирует.

Больная Д., 68 лет поступила в Центр хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей 14.10.2013. При поступлении предъявляла жалобы на пожелтение склер и кожи, периодические ознобы с вечерними подъемами температуры тела до 38,5°C в течение 5 дней.

В анамнезе 1,5 года назад была выполнена гепатикоеюностомия по поводу холедохолитиаза, стриктуры терминального отдела холедоха. За последний год несколько раз была госпитализирована в хирургическое отделение по поводу острого холангита, который удавалось купировать консервативно. Объективно: общее состояние удовлетворительное, температура тела 37,8°C. Кожные покровы обычной окраски, склеры иктеричны. Пульс 88 в минуту, АД 130/80 мм рт. ст. Язык сухой. Живот не вздут, мягкий и умеренно болезненный в эпигастрии. В общем анализе крови лейкоцитоз $10,4 \cdot 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови – гипербилирубинемия: общий билирубин 58,3 мкм/л, прямой билирубин – 48,4 мкм/л. При УЗИ выявлено умеренное расширение внутрипеченочных протоков. МРХПГ: обнаружено расширение внутрипеченочных протоков, правый и левый печеночные протоки расширены до 8 мм. С диагнозом «Стриктура гепатикоеюноанастомоза, механическая желтуха холангит» больная подготовлена для плановой реконструктивной операции.

Под общим обезболиванием 28.10.2013 выполнена лапаротомия косым разрезом в правом подреберье с иссечением послеоперационного рубца. В правом подпеченочном пространстве – разделен спаечный процесс, в воротах печени разобщен гепатикоеюноанастомоз.

Выделены развилка протоков на уровне ворот печени, при ревизии зондом обнаружены правый передний и задний, а также левый передний и задний печеночные протоки. Получена густая неоднородная желчь темного цвета со взвесью и хлопьями фибрина. Выделены все четыре протока. От-

ключена тощая кишка по Ру длиной 60 см. Сформирован в воротах печени тетрагепатикоеюноанастомоз узловым однорядным швом викрилом 5.0 по типу «конец в бок» с расположением протоков в два ряда на петле по Ру. Дренаживание подпеченочного пространства двумя трубчатыми дренажами. Брюшная полость послойно ушита. Дренажи удалены на 4-е сутки. Послеоперационный период протекал без осложнений. Осмотрена через 3 месяца, приступы холангита не беспокоят. При контрольных ультразвуковых исследованиях признаков внутripеченочной гипертензии не обнаружено.

Осложнений в виде несостоятельности анастомоза не отмечено. В то время как в группе с классическим гепатикоеюноанастомоза в раннем послеоперационном периоде у 2 (5,2%) больных наблюдали осложнения в виде наружных неполных желчных свищей, самостоятельно закрывшихся на 11-е и 12-е сутки.

Данная методика доступнее для выполнения хирургом, не требует дополнительных средств. Она позволяет при высоких блоках гепатикохоледоха избежать таких осложнений как несостоятельность анастомоза, желчно-геморрагический затек, гемобилия, стеноз, а также способствует созданию более выгодных интраоперационных условий формирования билиодигестивного соустья. Предложенный способ формирования тетрагепатикоеюноанастомоза может быть использован при лечении высоких стриктур, опухолей или ятрогенных повреждений желчевыводящих протоков.

3.6. Сравнительная оценка результатов гепатикоеюностомии и тетрагепатикоеюностомии в раннем послеоперационном периоде

Изучены ближайшие результаты хирургического лечения 46 пациентов, перенесших оперативные вмешательства по поводу стриктур желчных путей доброкачественной этиологии, осложненных механической желтухой. Пациенты были разделены на 2 группы: группа I – перенесшие тетрагепатикоеюностомию по предложенной методике, группа II – выполнена гепатикоеюностомия в классическом варианте.

Подробная характеристика пациентов дана в главе 2. Критериями исключения явились тяжелые сопутствующие заболевания, которые существенно ухудшали качество жизни пациента: суб- и декомпенсированный сахарный диабет, хронический алкоголизм, онкологические заболевания.

Результаты хирургического лечения оценивались на 10-е сутки послеоперационного периода при помощи специально разработанного опросника КОЛХОС (глава 3), который предложен для оценки качества жизни пациентов, оперированных по поводу заболеваний желчевыводящих путей и страдающих синдромом механической желтухи.

Для создания референтной базы стандартизованных популяционных «норм» опросника, была сформирована контрольная группа из 35 здоровых добровольцев той же возрастной категории, что и исследуемые группы пациентов. Полученные результаты представлены в таблице 40.

По всем шести шкалам опросника КОЛХОС больные с билиодигестивными соустьями двух групп отличались от здоровых респондентов.

В первой группе больных, с выполненной тетрагепатикоеюностомией, по сравнению с контрольной группой максимальные отличия были получены по шкале холестатического синдрома – в 2,9 раза (достоверность различия $p < 0,001$). Выраженность болевого синдрома в 2,6 раза ($p < 0,001$) превышала контрольную группу.

Также существенные различия зафиксированы по шкалам расстройства стула – в 2,3 раза были больше контрольных ($p < 0,001$), диспептического синдрома – в 2,1 ($p < 0,001$), рефлюкс синдрома – в 1,9 ($p < 0,01$). Статистически достоверные различия получены и по шкале общей оценки здоровья и по суммарному показателю опросника – в 1,4 и 1,9 раза соответственно ($p < 0,001$).

Во второй группе больных с выполненной гепатикоеюностомией по классической методике максимальное отличие от контрольной группы наблюдалось по шкале холестатического синдрома, значение превысило показатель здоровых людей в 5,9 раза ($p < 0,001$).

Качество жизни больных, оперированных по поводу высоких стриктур желчных путей

Шкалы опросника КОЛХОС	Контрольная группа (M±σ)	Пациенты, с тетраГЕА (M±σ)	Пациенты, с ГЕА (M±σ)
N	35	13	33
Болевой синдром	1,43±1,24	3,64±3,12	5,74±4,21**
Диспептический Синдром	1,86±2,13	3,85±2,16	4,53±3,16
Рефлюкс синдром	1,70±2,14	3,37±3,12	3,07±2,94
Холестатический синдром	0,43±0,51	1,28±1,17	2,53±2,32 ***
Расстройства стула	1,32±1,64	3,05±2,45	3,68±2,04
Общая оценка качества жизни	3,87±2,95	5,38±3,17	7,11±2,31*
<i>Суммарный показатель</i>	<i>11,10±8,70</i>	<i>22,05±10,29</i>	<i>26,36±9,85*</i>

*- $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем группы пациентов с ГЕА

** - $p < 0,01$ по сравнению с аналогичным показателем группы пациентов с ГЕА

*** - $p < 0,001$ по сравнению с аналогичным показателем группы пациентов с ГЕА

Вероятно, как следствие этого, по шкале болевого синдрома средние значения были больше контрольных в 4 раза ($p < 0,001$). По шкалам диспептического синдрома и рефлюкс синдрома получены также достоверные отличия от контрольных ($p < 0,001$). Расстройства стула встречались в 2,8 раза чаще ($p < 0,001$), чем у здоровых лиц. Статистически значимые различия получены и по шкале общей оценки качества жизни и по суммарному показателю ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ результатов показателей опросника КОЛХОС в первой и второй группах показал, что значения шкалы холестатического синдрома больных с тетрагепатикоеюностомией были существенно ниже – в 1,98 раза ($p < 0,001$), чем у пациентов с классической гепатикоеюностомией.

Высокие показатели во второй группе по шкале холестаза можно объяснить более медленной динамикой декомпрессии билиарного дерева, поскольку уровень формирования соустья анатомически ниже и дальше от внутрипеченочных протоков. С этим, по нашему мнению, связаны и различия по шкале болевого синдрома, поскольку, чем быстрее устраняется внутрипротоковая гипертензия, тем быстрее купируется болевой синдром. В первой группе интенсивность боли в 1,6 раза была меньше, чем во второй группе. По шкалам диспептического синдрома, рефлюкс синдрома и расстройства стула достоверных различий не выявлено. По шкале общей оценки качества жизни пациенты с тетрагепатикоюностомией показали достоверно лучшие результаты ($p < 0,05$). Суммарный показатель качества жизни по опроснику КОЛХОС у больных с выполненным гепатикоюноанастомозом оказался на 19,6% достоверно выше ($p < 0,05$) значения больных с тетрагепатикоюноанастомозом.

Таким образом, показатели качества жизни в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу синдрома механической желтухи достоверно хуже показателей качества жизни здоровых респондентов. Качество жизни пациентов, оперированных по поводу стриктур желчных путей доброкачественной этиологии, осложненных механической желтухой достоверно лучше после тетрагепатикоюностомии, чем после классической гепатикоюностомии.

3.7. Совершенствование лечебно-диагностической тактики при синдроме механической желтухи

3.7.1. Анализ хирургического лечения больных с синдромом механической желтухи контрольной группы

Поскольку в контрольной (первой) группе возможности малоинвазивных методов декомпрессии желчных протоков были ограничены, то нередко, в срочном порядке, приходилось производить лапаротомию с выполнением одного из методов интраоперационного желчеотведения. Показания к операции иногда устанавливались без предварительной декомпрессии желчевыво-

дящих путей, полного разрешения желтухи и нормализации функции печени. Ввиду несовершенства на тот период развития возможностей инструментальной диагностики оперативные вмешательства часто выполнялись без установления точной причины желтухи. Формировался один из вариантов билиодигестивных анастомозов, выполняли холедоходуоденостомию, гепатико- и холецистоеюностомию, или накладывалась открытая холецистостомия.

Всего с 2000 по 2005 гг. было прооперировано 552 больных. Двухэтапная тактика с использованием на первом этапе миниинвазивных вмешательств по разрешению механической желтухи реализована у 104 пациентов (18,8%). У 139 (25,2%) больных дренирующие операции стали окончательным видом декомпрессии (табл. 41). Основными миниинвазивными методиками билиарной декомпрессии в контрольной группе были эндоскопические вмешательства - 169 больных (69,5%). Эндоскопическая папиллосфинктеротомия выполнена у 123 (50,6%), а эндоскопическая папиллосфинктеротомия с литоэкстракцией – 46 (18,9%) больным. В 20 (14,5%) и 53 (23,2%) случаях вышеописанные операции позволили разрешить механическую желтуху. Второй по частоте стала холецистостомия из минидоступа, сформированная у 56 (23,1%) пациентов, ставшая у 48 (34,5%) завершением лечения. Следует отметить, что в 24 (42,85%) случаях наложенная холецистостома не позволила полностью купировать желтуху. Пункционные методы декомпрессии использовались всего лишь в 18 (6,7%) случаях и как окончательный вид дренирования при высоких опухолевых блоках желчевыводящих путей. Причем в 10 (55,6%) случаях механическую желтуху также не удалось разрешить ввиду выбора неудачного направления и проекции пункции, множественного и распространенного поражения желчных протоков, обтурации и дислокации дренажей. Сравнительно малое количество пункционных вмешательств и их низкая эффективность объяснимы несовершенством на тот период возможностей инструментальной диагностики и отсутствием технической возможности производить малоинвазивные вмешательства под контролем УЗА и рентгентелевидения.

Вид минимально инвазивных вмешательств при синдроме
механической желтухи в первой группе

Вид операции	Первый этап декомпрессии		Окончательный вид декомпрессии	
	Число больных			
	Абс	%	Абс	%
Эндоскопические методы				
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия. Литоэкстракция	46	18,90%	20	14,50%
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия	123	50,60%	53	38,20%
Хирургические методы				
Холецистостомия	56	23,10%	48	34,50%
Пункционные методы				
Наружное дренирование правого печеночного протока	2	0,80%	2	1,40%
Чрескожная чреспеченочная холангиография. Наружное дренирование правого печеночного протока	5	2,10%	5	3,60%
Наружное дренирование левого печеночного протока	2	0,80%	2	1,40%
Пункция левого печеночного протока. Чрескожное дренирование общего печеночного протока	1	0,40%	1	0,70%
Пункция внутрипеченочных протоков	1	0,40%	1	0,70%
Чрескожная чреспеченочная холангиография. Наружное дренирование внутрипеченочных протоков	1	0,40%	1	0,70%
Чрескожная чреспеченочная холангиография	2	0,80%	2	1,40%
Чрескожная чреспеченочная холангиостомия под УЗА	4	1,6%	4	2,90%
Всего пациентов	243	100%	139	100%

Наружное дренирование правого печеночного протока выполнено 5 (2,1%) больным; чрескожная чреспеченочная холангиостомия под УЗ-аппаратом – 4 (1,6%); наружное дренирование правого печеночного протока – 2 (0,8%); наружное дренирование левого печеночного протока – 2 (0,8%). На пункцию левого печеночного протока с чрескожным дренированием общего печеночного протока, пункцию внутripеченочных протоков и чрескожную чреспеченочную холангиографию с наружным дренированием внутripеченочных протоков пришлось по 1 случаю (0,4%).

Радикальные и паллиативные хирургические вмешательства выполнены у 413 больных с синдромом механической желтухи. Следует отметить, данные операции в 1,7 раза превысили общее количество миниинвазивных вмешательств и практически в 4 раза (3,97) операций первого этапа декомпрессии (табл. 42). При обтурационном холестазе доброкачественного генеза выполнены 322 хирургических вмешательства, опухолевой этиологии – 91. Спектр операций при синдроме болевой механической желтухи был значительно шире, чем при безболевым холестазе.

Холецистэктомия была основным видом окончательной санации билиарного дерева. Выполнялась из лапаротомного косоого подреберного доступа, трансректального и минидоступа в среднем через 9,6 суток с момента заболевания. Лапароскопические холецистэктомии выполнены всего у 29 больных (27,4%). Всего выполнено 106 (25,7%) холецистэктомий: 63 (59,4%) - после выполнения эндоскопических папиллосфинктеротомий, эндоскопических папиллосфинктеротомий с литоэкстракцией, холецистостомий и 43 (40,6%) произведены без предварительной декомпрессии билиарного тракта при острых деструктивных холециститах и панкреатитах. Холецистэктомия с холедоходуоденостомией оказалась на втором месте, исполнена у 59 (18,5%) больных при невозможности эндоскопических литоэкстракцией или в срочном порядке по факту установления холедохолитиаза. На третьем месте – холецистэктомия с дренированием холедоха по Пиковскому, прооперировано 40 больных (12,5%),

Радикальные и паллиативные хирургические вмешательства с учетом
этиологии механической желтухи в первой группе

Вид операции	Опухолевая этиология		Неопухолевая этиология		Итого	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Холецистэктомия			106	32,90%	106	25,70%
Холецистэктомия. Дренаж холедоха по Пиковскому			40	12,50%	40	9,75%
Холецистэктомия. Дренаж холедоха по Холстеду			2	0,60%	2	0,50%
Холецистэктомия. Дренирование холедоха по Вишневскому	1	1,10%	3	0,90%	4	1%
Холецистэктомия. Дренаж холедоха по Керу			4	1,20%	4	1%
Холецистэктомия. Ревизия холедоха			1	0,30%	1	0,20%
Холецистэктомия. Холедоходуоденостомия	12	13,20%	59	18,50%	71	17,35%
Холецистэктомия. Гепатикоэюностомия	9	9,90%	5	1,60%	14	3,45%
Холецистэктомия. Холедохолитотомия. Холедоходуоденостомия			21	6,50%	21	5,15%
Холецистэктомия. Холедохо- литотомия. Наружное дрениро- вание холедоха по Пиковскому			5	1,60%	5	1,20%
Холецистэктомия. Холедохо- литотомия. Дренирование холедоха по Вишневскому			6	1,90%	6	1,50%
Холецистэктомия. Холедохо- литотомия. Холедоходуоде- ностомия. Дренирование холедоха по Пиковскому			2	0,60%	2	0,50%
Холецистэктомия. Дуодено- томия. Холедохолитотомия. Наружное дренирование холедоха по Пиковскому			1	0,30%	1	0,20%
Дуоденотомия. Папиллосфинктеропластика. Литоэкстракция			1	0,30%	1	0,20%

Таблица 42
Продолжение

Холедохолитотомия			2	0,60%	2	0,50%
Холедохолитотомия. Наружное дренирование холедоха			1	0,30%	1	0,20%
Холедохолитотомия. Гепатикоеюностомия			1	0,30%	1	0,20%
Холедоходуоденостомия	6	6,60%	13	4%	19	4,60%
Холедохолитотомия. Холедоходуоденостомия			4	1,20%	4	1%
Холедохотомия. Бужирование холедоха			1	0,30%	1	0,20%
Гепатикоеюностомия	13	14,20%	16	4,90%	29	7%
Гепатикодуоденостомия	1	1,10%			1	0,20%
Резекция холедоха. Гепатикоеюностомия	1	1,10%	1	0,30%	2	0,50%
Бужирование гепатикоеюноанастомоза			1	0,30%	1	0,20%
Панкреатодуоденальная резекция	9	9,90%	6	1,90%	15	3,60%
Цистоэнтеростомия на Ру петле. Холецистэктомия. Гепатикоеюностомия			2	0,60%	2	0,50%
Холецистэктомия. Резекция кисты поджелудочной железы. Холедохоэнтеростомия			1	0,30%	1	0,20%
Панкреатоэнтеростомия на петле по Ру			1	0,30%	1	0,20%
Холецистостомия. Холецистоэнтеростомия	2	2,20%			2	0,50%
Холецистоэнтеростомия	11	12,10%	7	2,20%	18	4,40%
Холецистостомия. Пункция правого печеночного протока через желчный пузырь	1	1,10%			1	0,20%
Цистоэнтеростомия. Холецистоэнтеростомия.			1	0,30%	1	0,20%
Диагностическая лапароскопия	3	3,30%	2	0,60%	5	1,20%
Диагностическая лапаротомия	6	6,60%	3	0,90%	9	2,20%
Лапаротомия. Наружное дренирование внутрипеченочных протоков	7	7,70%	2	0,60%	9	2,20%

Таблица 42
Продолжение

Наружное дренирование холедоха по Вишневскому	7	7,70%			7	1,70%
Дренирование холедоха по Керу	1	1,10%			1	0,20%
Наружное дренирование правого печеночного протока	1	1,10%			1	0,20%
Резекция кисты печени			1	0,30%	1	0,20%
Всего пациентов	91	100%	322	100%	413	100%

В послеоперационном периоде этим больным выполнялась холангиография. Также были произведены холецистэктомия с холедохолитотомией и холедоходуоденостомией – 21 (6,5%), у 17 (80,9%) пациентов выполнены без декомпрессии билиарного дерева; гепатикоеюностомия – 16 (4,9%), все выполнены на фоне механической желтухи; холедоходуоденостомия – 13 (4%), у 8 (61,3%) - в срочном порядке без предшествующих разгрузочных миниинвазивных процедур; холецистоэнтеростомия – 7 (2,2%); холецистэктомия с холедохолитотомией и дренажом холедоха по Вишневскому – 6 (1,9%), панкреатодуоденальная резекция - 6 (1,9%) после наложенных разгрузочных холецистостом.

Основными операциями при механической желтухе злокачественной этиологии стали гепатикоеюностомия – 13 (14,2%), причем в 10 случаях на первом этапе были выполнены папиллосфинктеротомии с последующими РХПГ и в 3 - холецистостомии; холецистэктомия с холедоходуоденостомией – 12 (13,2%), у 8 пациентов осуществлялась предварительная декомпрессия; холецистоэнтеростомия – 13, причем в 2 случаях была выполнена совместно с холецистостомией (14,2%), пятерым больным на начальном этапе была выполнена папиллосфинктеротомия. У 5 (41,6%) пациентов через 4 недели после наложения холедоходуоденоанастомоза возникли рецидивы обтурационной желтухи. У всех 13 пациентов с холецистоэнтероанастомозом разрешить билиарную гипертензию не удалось. При раке поджелудочной железы произведены 9 (9,9%) панкреатодуоденальных резекций и 9 (9,9%) гепатикоеюно-

стомий с холецистэктомиями при нерезектабельных опухолях. В 7 (7,7%) случаях лапаротомия закончилась наружным дренированием внутрипеченочных протоков и еще в 7 (7,7%) дренированием холедоха по Вишневскому. У всех 14 пациентов желтуха не была полностью купирована. По 6 (6,6%) случаев пришлось на диагностическую лапаротомию и холедоходуоденостомию. Трём пациентам (3,3%) выполнены диагностические лапароскопии. На холецистэктомию с дренированием холедоха по Вишневскому, гепатикодуоденостомию, резекцию холедоха с гепатикоеюностомией, холецистостомию с пункцией правого печеночного протока, дренирование холедоха по Керу, наружное дренирование правого печеночного протока пришлось по 1 случаю (1,1%). Все упомянутые малочисленные операции также не увенчались полным разрешением подпеченочного холестаза.

Таким образом, в связи с несовершенством существующих методик билиарной декомпрессии и отсутствием единого подхода в диагностике и лечении больных с синдромом механической желтухи, был разработан лечебно-диагностический алгоритм, целью использования которого было улучшение результатов оперативного лечения пациентов с вышеуказанной патологией.

3.7.2. Лечебно-диагностический алгоритм у больных с синдромом механической желтухи

Лечение больных второй (основной) группы осуществлялось по лечебно-диагностическому алгоритму, разработанному нами на кафедре госпитальной хирургии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России (рис. 33). В основу алгоритма положены проведенный анализ хирургического лечения больных с синдромом механической желтухи, внедрение новых лечебно-диагностических технологий и изменившиеся теоретические представления относительно диагностики, тактики и целесообразности применения малоинвазивных вмешательств, лапаротомных хирургических методов, а также органосохраняющих операций с учетом степени прогрессирования печеночной недостаточности при механической желтухе и наличия её осложнений.

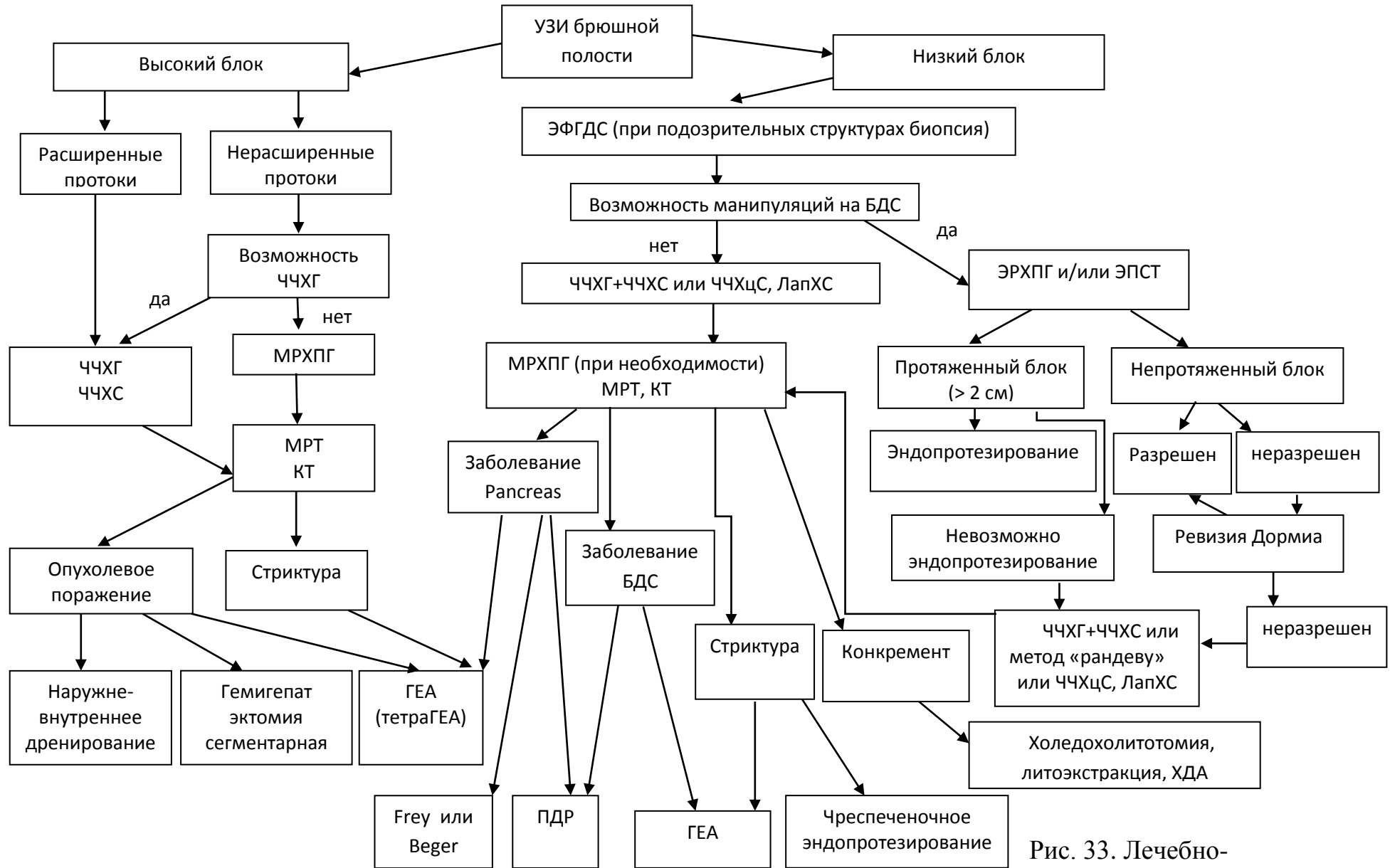


Рис. 33. Лечебно-диагностический алгоритм.

Эффективность разработанного алгоритма тестирована в проспективном анализе. В соответствии с алгоритмом лечебно-диагностическая тактика реализована у 858 больных синдромом механической желтухи, проходивших обследование и лечение в 2010 - 2013 гг.

Первым шагом при лабораторном подтверждении механической желтухи всем больным выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатопанкреатодуоденальной зоны. УЗИ в нашей клинике является основным неинвазивным ориентирующим методом диагностики. Позволяет установить уровень блока желчевыводящих путей, который является отправной точкой в выборе дальнейшей лечебно-диагностической тактики. Чувствительность УЗИ в определении уровня обструкции билиарного тракта у больных механической желтухой составила 93,2%.

При выявлении высокого блока желчных путей и наличия расширенных внутри- или внепеченочных протоков под контролем УЗА выполнялась пункция протоков с последующей чрескожной чреспеченочной холангиографией (ЧЧХГ) и чрескожной чреспеченочной холангиостомией (ЧЧХС) прямыми поливинилхлоридными дренажами.

Следующим этапом диагностики были магнитно-резонансная томография (МРТ) и/или компьютерная томография (КТ), которые позволяли уточнить природу блока, его протяженность и распространенность, отношение к сосудистым структурам. Данный этап в зависимости от диагностических находок заканчивался при опухолевом поражении наружно-внутренним дренированием, гемигепатэктомией, гепатикоеюностомией и как вариант тетрагепатикоеюностомией, при доброкачественных стриктурах – гепатикоеюностомиями в различных вариантах. В случаях нерасширенных желчных протоков иногда удавалось выполнить ЧЧХГ с ЧЧХС и далее лечебно-диагностическая тактика шла по вышеописанному пути. При невозможности выполнения ЧЧХГ для уточнения диагноза выполняли МРХПГ, МРТ, КТ.

При обнаружении по данным УЗИ низкого блока большая роль отводилась эндоскопическому исследованию с возможным выполнением ретро-

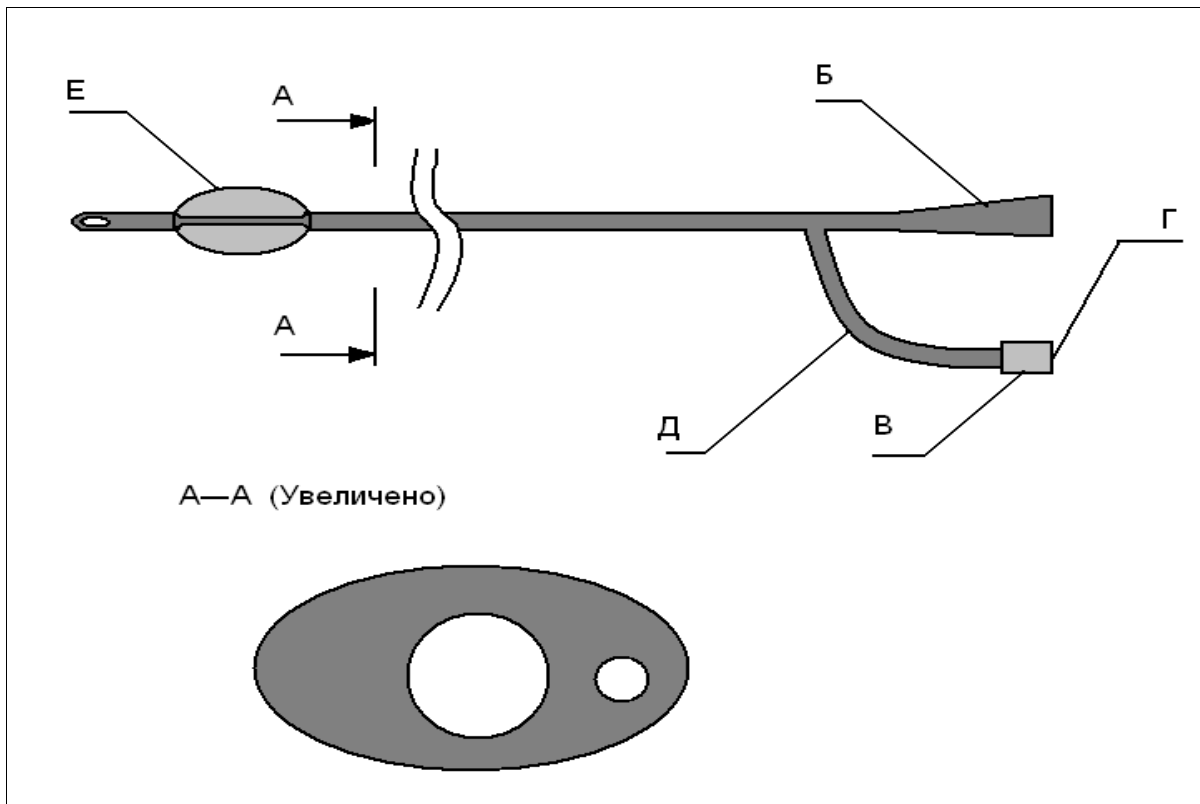
градной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) и/или папиллосфинктеротомии (ЭПСТ), поскольку уже на данном этапе удавалось разрешить внутрипротоковую гипертензию, выполнить биопсию подозрительных образований с последующим гистологическим исследованием. В случаях неудачных попыток эндоскопических манипуляций на большом дуоденальном сосочке вследствие анатомических особенностей парафатериальной зоны и/или ранее перенесенных операций на желудочно-кишечном тракте проводили ЧЧХГ с ЧЧХС или чрескожные чреспеченочные холецистостомии (ЧЧХцС) с ЧЧХГ, лапароскопические холецистостомии для превентивной разгрузки протоковой системы и последующей диагностики.

На кафедре госпитальной хирургии предложен (рационализаторское предложение № 1294 от 31.03.2010) видеолапароскопический способ холецистостомии баллонным катетером (рис. 34).

Формирование холецистостомы выполняли следующим путем: накладывали карбоксиперитонеум. Вводили 10 мм троакар 2 см выше пупка по срединной линии. Под контролем видеолапароскопа вводили два 5 мм троакара в правом подреберье по средне-ключичной линии и срединной линии. В последние вводили зажим и диатермический крючок.

Зажимом захватывали желчный пузырь, при необходимости крючком разделяли спаечный процесс. Через дополнительный прокол в правом подреберье в брюшную полость под видеоконтролем вводился баллонный катетер. Диатермическим крючком формировали холецистостомическое отверстие диаметром 3-4 мм (рис. 35). Зажимом захватывали дистальную часть катетера и проводили в полость желчного пузыря, так, чтобы нераздутый баллон катетера оказался внутри. Раздували баллон введением 10 миллилитров физиологического раствора через дополнительный канал катетера.

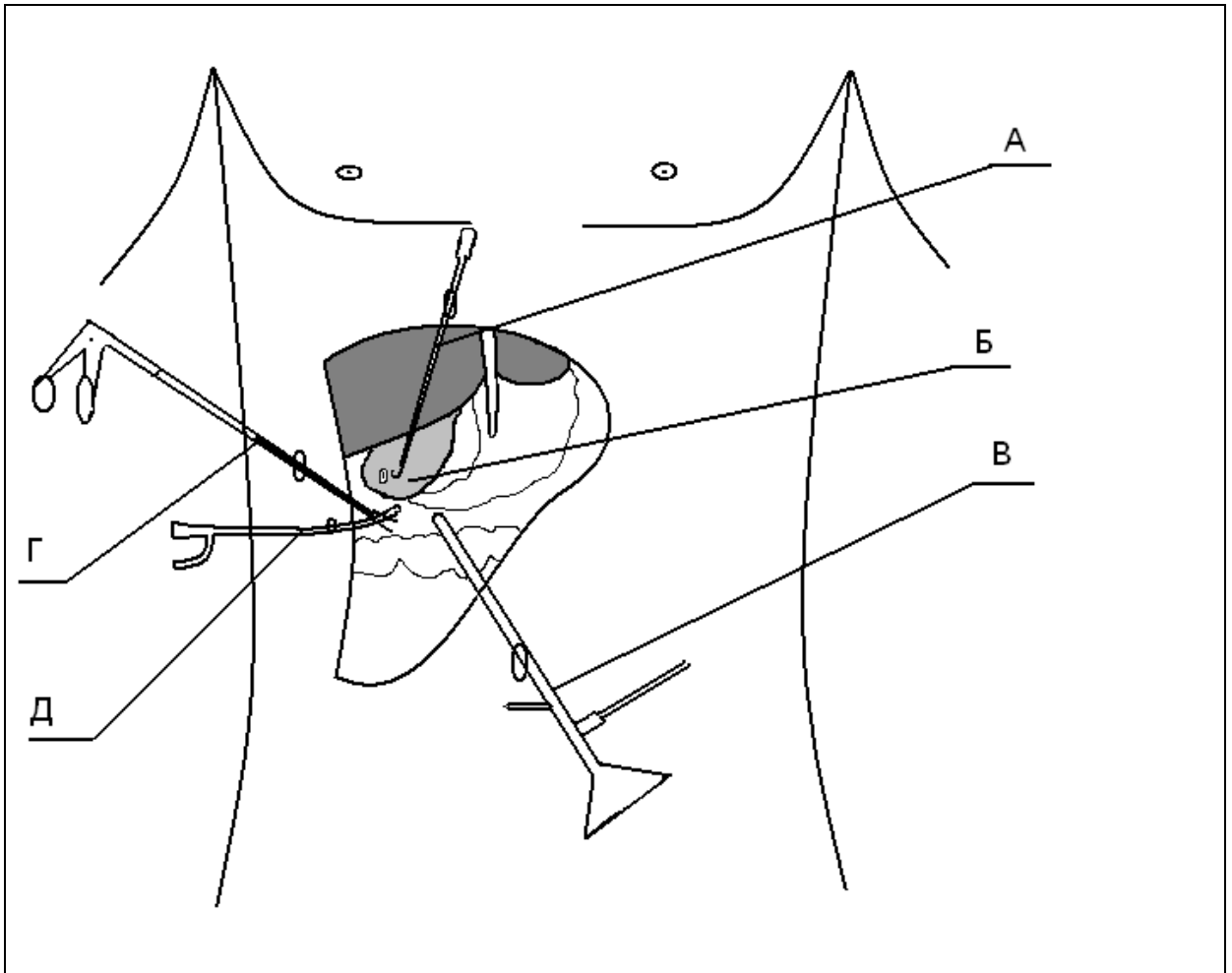
За наружный конец катетера подтягивали желчный пузырь плотно к брюшной стенке, избегая при этом подшивания последнего к брюшине, а также подтекания желчи и крови из холецистостомического отверстия (рис. 36). Снаружи фиксировали катетер к кожи узловым швом.



- Б – Дренажная воронка
 В – Покрышка
 Г – Отверстие для надувания баллона
 Д – Противовозвратный клапан
 Е – Баллон

Рис. 34. Схема баллонного катетера

На базе клиники госпитальной хирургии прооперировано в экстренном порядке 12 пациентов с клиникой механической желтухи. Предложенный способ формирования холецистостомы позволил сократить сроки диагностического поиска, быстро разрешить механическую желтуху, уменьшить травматизм оперативного вмешательства и упростил технику самой операции. Показал высокую эффективность и адекватность дренирования желчевыводящих путей. В раннем послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось.



А – Диатермический крючок

Б – Желчный пузырь с сформированным холецистостомическим отверстием

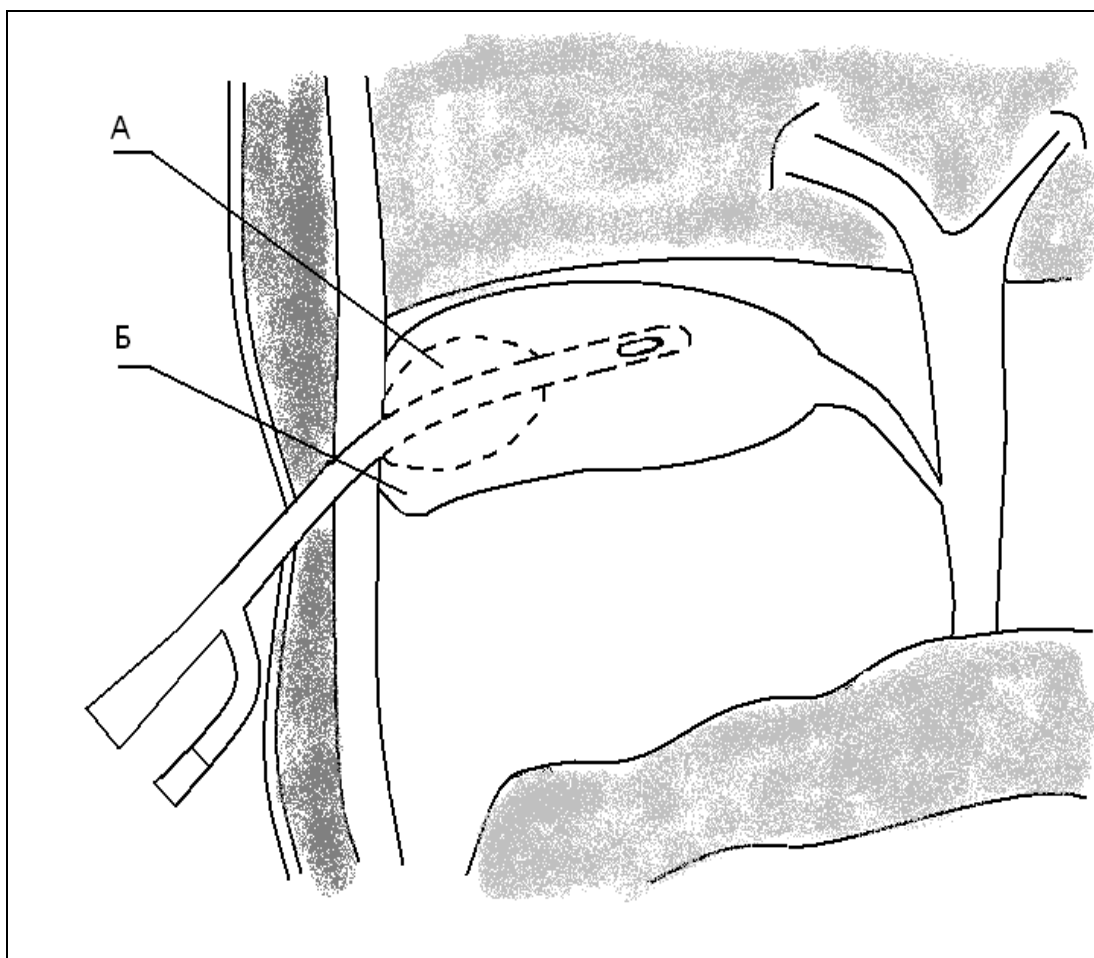
В – Видеолапароскоп

Г – Зажим Граспера

Д – Баллонный катетер

Рис. 35. Установка баллонного катетера в полость желчного пузыря через холецистостомическое отверстие.

Предложенная техника формирования холецистостомы баллонным катетером не требует специальных затрат на приобретение дорогостоящего оборудования. Данное вмешательство выполнимо в экстренных условиях в муниципальных стационарах.



А – Раздутый баллон, плотно прилегающий к стенке желчного пузыря

Б – Желчный пузырь, подтянутый баллоном к брюшной стенке

Рис. 36. Окончательный вид холецистостомы.

Предложенный способ позволяет значительно облегчить операцию как для хирурга, поскольку предотвращает подтекание желчи и крови из холецистостомического отверстия, не требует подшивания стенки желчного пузыря к брюшине, так и для пациента - уменьшается травматичность вмешательства. Описанная техника позволяет выделить желчный пузырь из перипроцесса, выполнить адекватную ревизию органов брюшной полости, при необходимости – биопсию, добиться адекватного дренажа желчевыводящих путей.

При отсутствии возможностей выполнения чрескожных чреспеченочных холангиостомий и холецистостомий больным проводилась МРХПГ. Да-

лее использовали МРТ и/или КТ, позволяющие уточнить природу блока, его протяженность и распространенность, отношение к сосудистым структурам. При диагностированных заболеваниях поджелудочной железы выполнялись панкреатодуоденальные резекции, операции Бегера, Фрея, паллиативные гепатикоеюностомии; при поражениях большого дуоденального сосочка – панкреатодуоденальные резекции, гепатикоеюностомии; при конкрементах общего желчного протока – лапаротомии с литоэкстракциями и холедоходуоденостомиями; при стриктурах терминального отдела холедоха – гепатикоеюностомии и транспеченочные эндопротезирования.

После проведенных ЭРХПГ и/или ЭПСТ определяли протяженность блоков желчевыводящих путей. В случаях протяженных блоков выполняли эндопротезирование полиуретановыми стентами, при невозможности стентирования или эндопротезирования прибегали к наложению чрескожных чреспеченочных холангиостом и холецистостомий, методу «рандеву» - сочетанному применению ретро- и антеградных технологий или лапароскопическим холецистостомиям. Для дифференциальной диагностики использовали МРТ, КТ. При поражениях поджелудочной железы производили операции Фрея, Бегера, панкреатодуоденальные резекции, гепатикоеюностомии, в том числе и тетрагепатикоеюностомии. При непротяженных блоках после ЭРХПГ, ЭПСТ блок разрешался, либо при неразрешившемся блоке процедура дополнялась ревизией желчных протоков корзинкой Дормиа, зондом Фогарти. При обнаружении конкрементов в просвете печеночных протоков выполнялась литоэкстракция. При неэффективности вышеописанных мер шли на операции холедохотомии с формированием холедоходуоденоанастомоза, гепатикоеюностомии, холедохолитотомии. Если клиническая картина позволяла отложить оперативное вмешательство, и требовалось уточнение диагноза, то перед операцией проводили МРТ, КТ.

В общей сложности было прооперировано 659 больных - на 107 человек больше, чем в контрольной группе. Двухэтапная тактика по разрешению механической желтухи реализована у 355 (53,9%) пациентов, что в абсолютных

цифрах в 3,4 раза превышает показатель первой группы, а в относительных – в 2,86. Среди миниинвазивных вмешательств первого этапа декомпрессии, по-прежнему, лидируют эндоскопические – 321 (50,8%) (табл. 43).

Таблица 43

**Вид минимально инвазивных вмешательств при синдроме
механической желтухи во второй группе**

Вид операции	Первый этап декомпрессии		Окончательный вид декомпрессии	
	Число больных			
	Абс	%	абс	%
I. Эндоскопические методы				
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия. Литоэкстракция	97	15,40%	51	18,40%
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия	216	34,20%	59	21,30%
Эндоскопическое стентирование холедоха	8	1,30%	8	2,90%
II. Хирургические методы				
Холецистостомия	87	13,80%	56	20,20%
III. Пункционные методы				
Чрескожная чреспеченочная холангиография. Наружное дренирование общего печеночного протока	2	0,30%	0	0,00%
Чрескожная чреспеченочная холангиостомия под контролем УЗ и рентген аппаратов	184	29,10%	83	29,90%
Чрескожное чреспеченочное эндопротезирование гепатикохоледоха	34	5,40%	16	5,80%
Пункция и дренирование кисты головки поджелудочной железы	1	0,10%	1	0,40%
Пункция и дренирование абсцесса печени	3	0,40%	3	1,10%
Всего пациентов	632	100%	277	100%

Однако, значительно сократился разрыв с пункционными методиками, которые вышли на второе место – 224 (35,4%).

Выполнено 216 (34,2%) эндоскопических папиллосфинктеротомий, эндоскопических папиллосфинктеротомий с литоэкстракцией – 97 (15,4%) и эндоскопических стентирований холедоха – 8 (1,3%).

В результате 110 (16,7%) больным был полностью устранен билиарный блок, а 8 (1,2%) выполнена окончательная декомпрессия.

Пункционные вмешательства, главным образом, были представлены чрескожной чреспеченочной холангиостомией под контролем УЗ и рентген аппаратов, которую сделали 184 (29,1%) больным и чрескожным чреспеченочным эндопротезированием гепатикохоледоха в 34 (5,4%) случаях. В 83 (29,9%) и 16 (5,8%) случаях соответственно вышеупомянутые методы стали финальным способом декомпрессии и позволили полностью разрешить механическую желтуху.

При сопутствующем холангите холангиостомию выполняли по разработанной методике двухпросветным катетером с последующей санацией желчных путей 0,06% раствором гипохлорита натрия (патент на изобретение № 2550303).

Значительно реже производили следующие манипуляции: пункции и дренирования абсцессов печени - 3 (0,4%), чрескожные чреспеченочные холангиографии с наружным дренированием общего печеночного протока – 2 (0,3%) и всего лишь 1 (0,1%) пункция и дренирование кисты головки поджелудочной железы.

Хирургические методы как начальный этап декомпрессии желчевыводящих путей отошли на третье место.

Наложено 87 (13,8%) холецистостомий, которые у 56 (20,2%) пациентов стали окончательным видом дренирования.

Операция выполнялась лапароскопически с использованием балонного катетера без формирования кисетных и подшивных швов или под контролем УЗ аппарата с установкой дренажа по типу «pigtail».

У 16 (18,4%) больных холецистостома не позволила адекватно разгрузить желчные пути и купировать механическую желтуху.

Важно отметить, что у 621 (72,4%) больного миниинвазивные вмешательства были выполнены в течение первых 24 часов с момента поступления в стационар.

Во второй (основной) группе радикальные и паллиативные хирургические вмешательства выполнены у 372 больных с синдромом механической желтухи (табл. 44).

Становится очевидным, что общее количество вышеупомянутых операций в 1,69 раза меньше, чем произведенных миниинвазивных вмешательств и, в целом, сопоставимо с числом декомпрессионных методов первого этапа.

Это объяснимо совершенствованием и широким внедрением в практику эффективных миниинвазивных дренирующих методик.

При механической желтухе опухолевого генеза выполнена 101 операция, доброкачественного – 271.

Холецистэктомия, по-прежнему, остается основным способом окончательной санации желчных путей, что свидетельствует о высокой распространенности осложненной ЖКБ. Выполнялась преимущественно лапароскопически в среднем через 7,4 суток с момента поступления в стационар.

Открытым способом прооперировано 28 (22,5%) больных.

Всего выполнено 124 (33,3%) холецистэктомии, что на 17% превышает число одноименных операций первой группы: 108 (87,1%) - после выполнения эндоскопических папиллосфинктеротомий, эндоскопических папиллосфинктеротомий с литоэкстракцией, холецистостомий и 16 (22,9%) произведены без предварительной декомпрессии билиарного тракта при острых деструктивных холециститах и панкреатитах.

Радикальные и паллиативные хирургические вмешательства с учетом этиологии механической желтухи во второй группе

Вид операции	Опухолевая этиология		Неопухолевая этиология		Итого	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Холецистэктомия	0	0%	124	45,70%	124	33,30%
Холецистэктомия. Дренирование холедоха по Пиковскому	0	0%	13	4,80%	13	3,50%
Холецистэктомия. Дренирование холедоха по Вишневскому	0	0%	1	0,40%	1	0,30%
Холецистэктомия. Холедоходуоденостомия	0	0%	35	12,80%	35	9,40%
Холецистэктомия. Гепатикоеюностомия	6	5,95%	4	1,50%	10	2,70%
Холецистэктомия. Холедохолитотомия. Холедо- ходуоденостомия	0	0%	13	4,80%	13	3,50%
Холецистэктомия. Холедохо- литотомия. Наружное дренирование холедоха по Пиковскому	0	0%	11	4,10%	11	2,90%
Холецистэктомия. Холедохо- литотомия. Дренирование холедоха по Вишневскому	0	0%	6	2,20%	6	1,60%
Холедохолитотомия	0	0%	3	1,10%	3	0,80%
Холедохолитотомия. Наружное дренирование хо- ледоха по Вишневскому	0	0%	1	0,40%	1	0,30%
Холедохолитотомия. Гепатикоеюностомия	0	0%	2	0,80%	2	0,60%
Холедоходуоденостомия	3	2,95%	13	4,80%	16	4,30%
Холедохолитотомия. Холедоходуоденостомия	0	0%	3	1,10%	3	0,80%
Гепатикоеюностомия	38	37,60%	23	8,50%	61	16,40%
Резекция холедоха. Гепатикоеюностомия	1	1%	0	0,00%	1	0,30%

Таблица 44
Продолжение

Панкреатодуоденальная резекция	34	33,70%	15	5,50%	49	13,20%
Операция Фрея	0	0%	3	1,10%	3	0,80%
Наружное дренирование холедоха по Вишневскому	5	4,95%	0	0,00%	5	1,30%
Наружное дренирование правого печеночного протока	4	3,95%	1	0,40%	5	1,30%
Наружное дренирование левого печеночного протока	1	1%	0	0,00%	1	0,30%
Транспеченочное дренирование желчных протоков	4	3,95%	0	0,00%	4	1,20%
Диагностическая лапаротомия	5	4,95%	0	0,00%	5	1,30%
Итого	101	100%	271	100%	372	100%

У больных с желтухой доброкачественной этиологии на втором месте - холецистэктомия с холедоходуоденостомией, выполнена у 35 (12,8%) больных при неустранимом или рецидивном холедохолитиазе, множественных некрупных конкрементах общего желчного протока.

На третьем месте – гепатикоеюностомия (рис. 37, 38), произведенная у 23 (8,5%) больных при протяженных и высоких стриктурах общего печеночного протока, синдроме Мириззи.

Тетрагепатикоеюноанастомоз наложили по разработанной методике 13 (56,6%) пациентам, тригепатикоеюноанастомоз – 2 (8,7%). Панкреатодуоденальные резекции по Whipple (рис. 39, 40) выполнены 15 (5,5%) больным с хроническим панкреатитом и преимущественным поражением головки поджелудочной железы.

Холецистэктомия с холедохолитотомией и холедоходуоденостомией исполнена в 13 (4,8%) случаях при невозможности выполнения эндоскопиче-

ских литоэкстракций: крупные фиксированные или множественные конкременты общего желчного протока.

Также на холецистэктомию с дренированием холедоха по Пиковскому и холедоходуоденостомиию пришлось по 13 (4,8%) пациентов, холецистэктомию с холедохолитотомией и наружным дренированием холедоха по Пиковскому (рис. 41) – 11 (4,1%), холецистэктомию с холедохолитотомией и дренированием холедоха по Вишневскому – 6 (2,2%), холецистэктомию с гепатикоеюностомией – 4 (1,5%), холедохолитотомиию – 3 (1,1%), холедохолитотомия с холедоходуоденостомией – 3 (1,1%), операцию Frey (рис. 42) – 3 (1,1%), холедохолитотомиию с гепатикоеюностомией – 2 (0,8%).

По одной (0,4%) выполнены операции: холецистэктомию с дренированием холедоха по Вишневскому, холедохолитотомия с наружным дренированием холедоха по Вишневскому, наружное дренирование правого печеночного протока.

Ведущими операциями при безболевогой (злокачественной этиологии) механической желтухе стали гепатикоеюностомия и панкреатодуоденальная резекция (табл. 44). Их доли составили 44 (43,6%) и 34 (33,7%) соответственно. Все операции были произведены с использованием предварительной декомпрессии – чрескожных чреспеченочных холангиостомий и холецистостомий. Гепатикоеюностомии выполнялись при неоперабельных опухолях поджелудочной железы, общего печеночного протока и Фатерова соска в различных вариантах: 2 тригепатикоеюностомии и 3 тетрагепатикоеюностомии.

Панкреатодуоденальные резекции произведены по поводу рака поджелудочной железы и Фатерова соска. В послеоперационном периоде у всех больных уровень общего и прямого билирубина достиг нормальных значений. В 5 (4,95%) случаях лапаротомия закончилась биопсией и еще 5 (4,95%) – наружным дренированием холедоха по Вишневскому.

При поражении ворот печени и раке Клатскина 8 (7,9%) операций закончились транспеченочным дренированием желчных протоков.

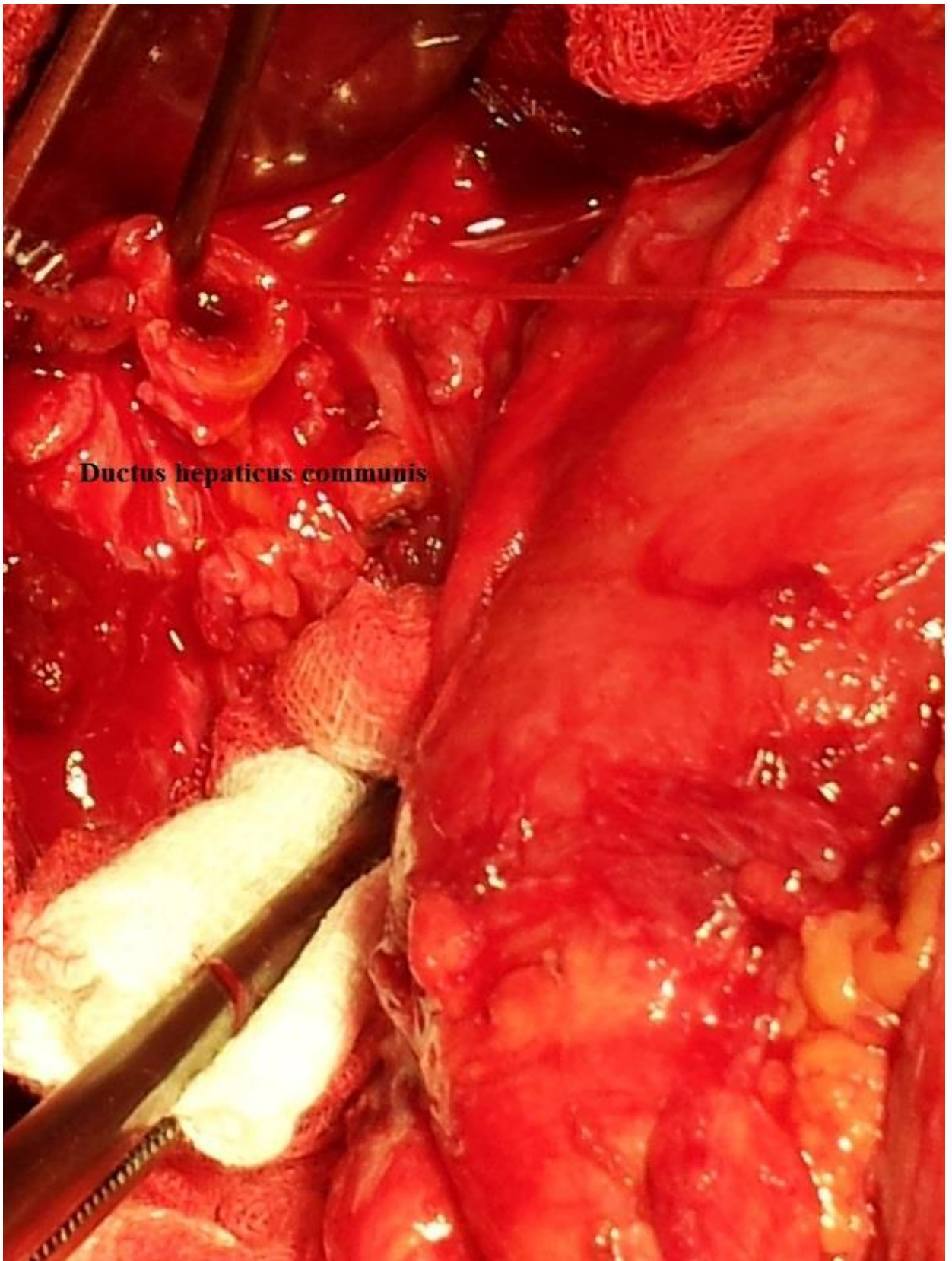


Рис. 37. Операция гепатикоеюностомия. Выделен общий печеночный проток из элементов печеночно-двенадцатиперстной связки, пересечен, взят на держалки.

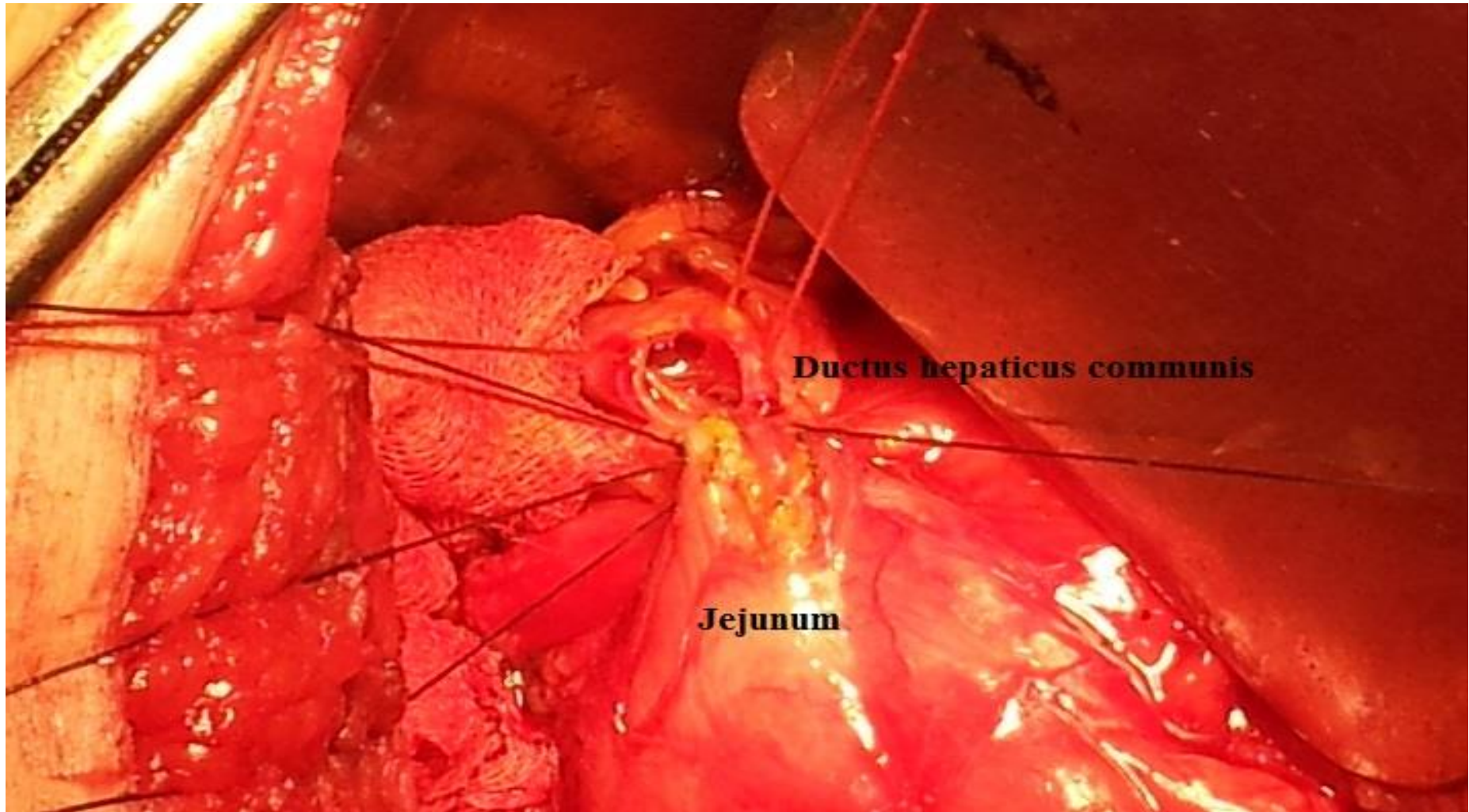


Рис. 38. Операция гепатикоеюностомия. Формирование задней губы гепатикоэнтероанастомоза однорядными узловыми швами.



Рис. 39. Операция панкреатодуоденальная резекция. Пересечены общий печеночный проток, 12-перстная кишка, поджелудочная железа на уровне перешейка.

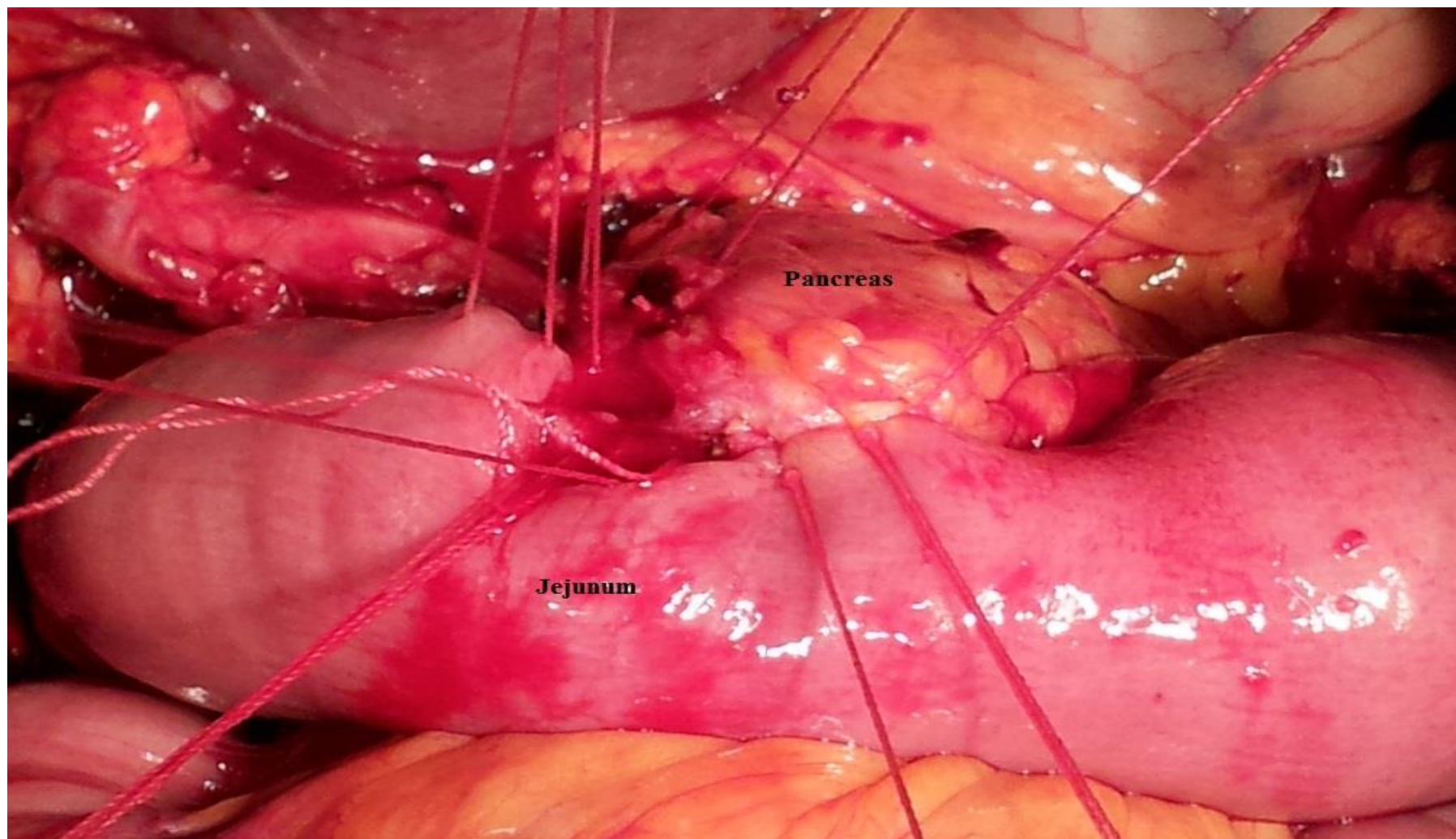


Рис. 40. Операция панкреатодуоденальная резекция. Формирование передней губы панкреатоэнтероанастомоза однорядными узловыми швами.

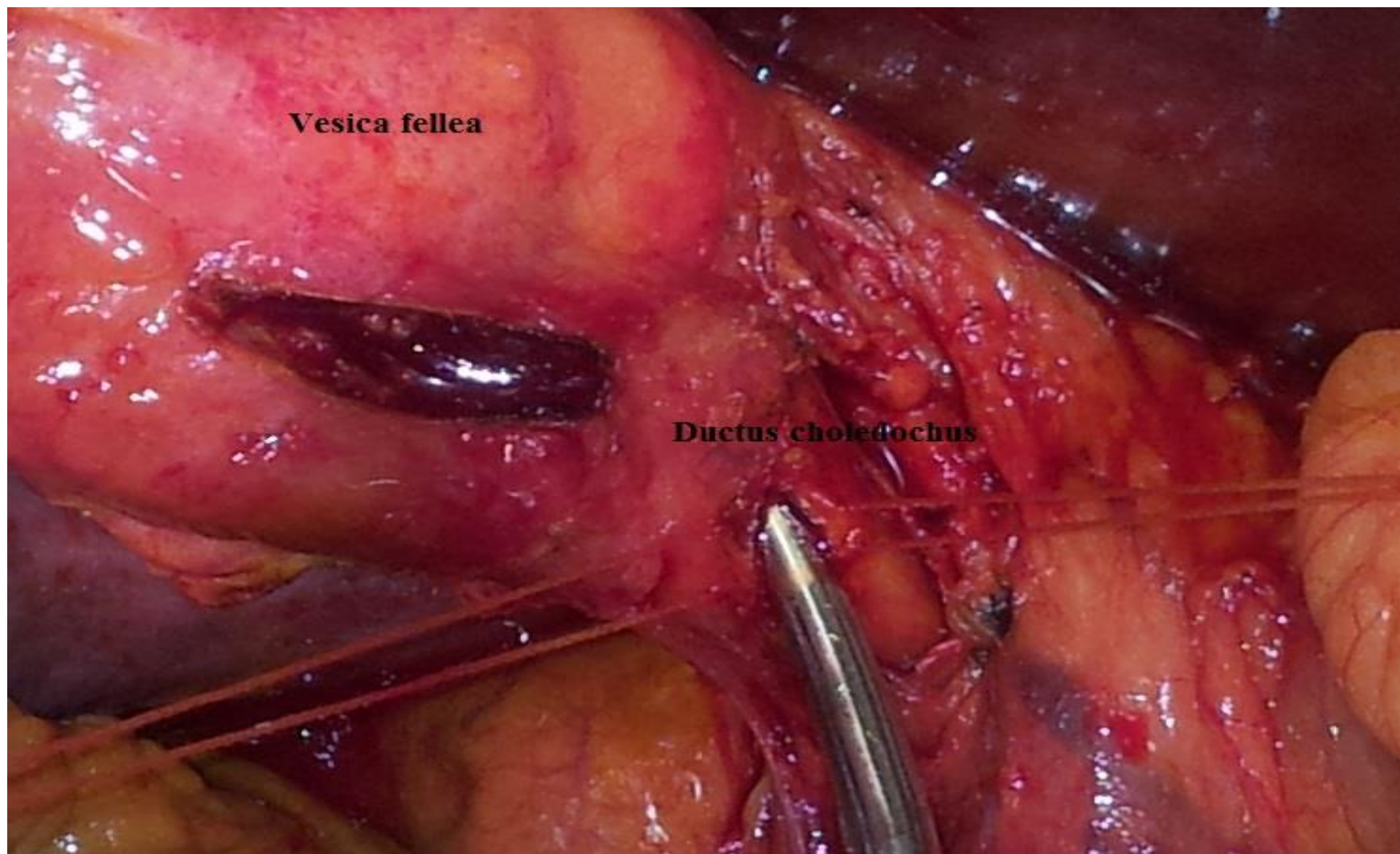


Рис. 41. Операция холецистэктомия, холедохолитотомия, литоэкстракция, дренирование холедоха по Пиковскому при синдроме Мириззи. Ревизия холедоха, вскрыт желчный пузырь с целью литоэкстракции.

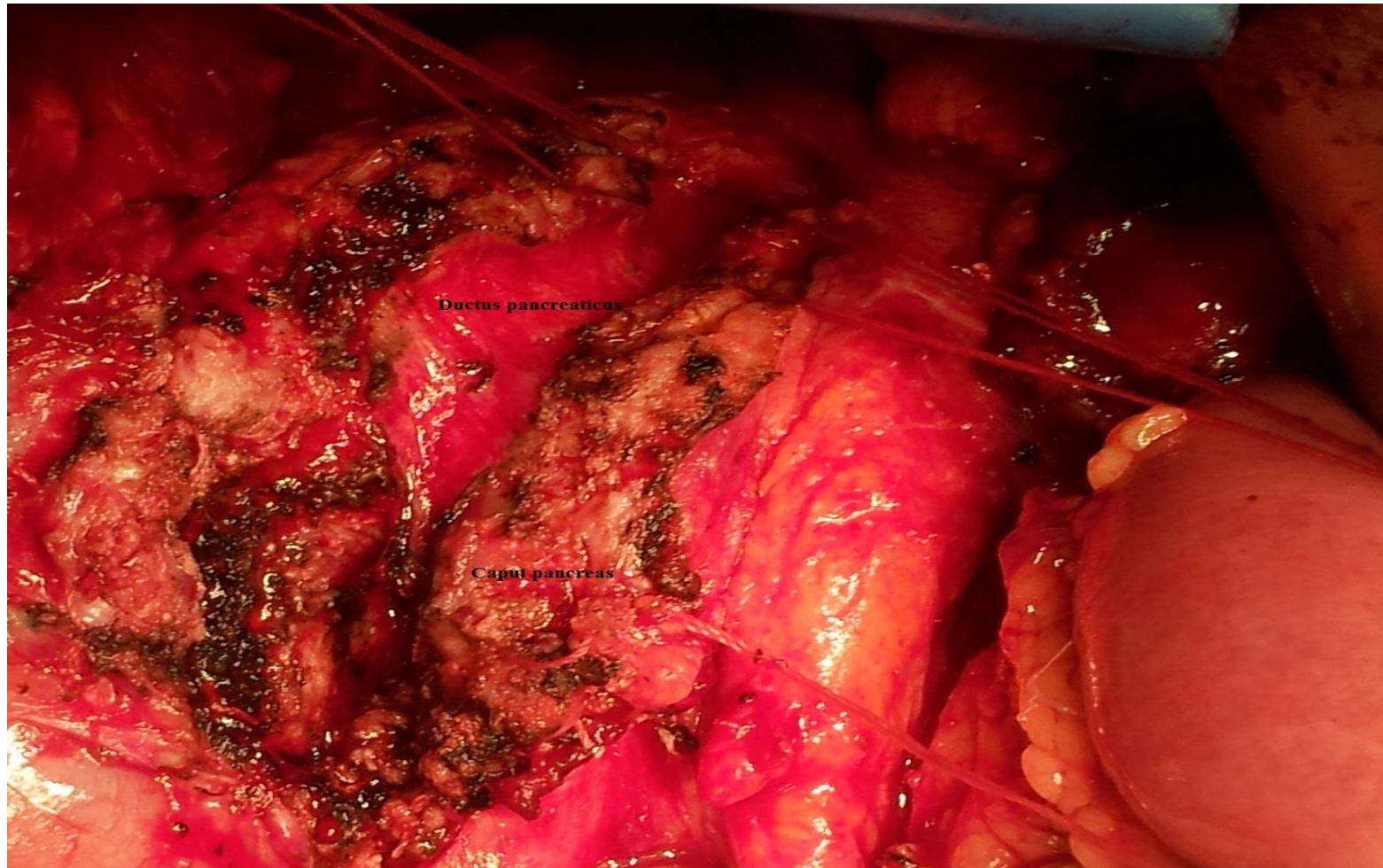


Рис. 42. Операция Фрея. Выполнена резекция головки поджелудочной железы. Раскрыт главный панкреатический проток.

Также выполнены 3 (2,95%) холедоходуоденостомии при раке Фатерова соска, 1 (1%) резекция холедоха с гепатикоеюностомией у больного с раком общего желчного протока и 1 (1%) наружное дренирование левого печеночного протока в случае метастатического поражения печени. Резюмируя, можно подчеркнуть следующие преимущества предложенного алгоритма:

- обеспечивает выполнение декомпрессии желчных путей в первые 24 часа с момента поступления (по нашим данным у 72,4% больных);

- основан на внедрении в клиническую практику новых современных тактических и технологических схем лечения, усовершенствованных методик лапароскопической холецистостомии, гепатикоеюностомии и чрескожной чреспеченочной холангиостомии;

- позволяет выполнить оценку степени тяжести печеночной недостаточности по разработанной методике в течение 1 суток;

- удобен и нагляден в использовании практикующими хирургами общехирургических стационаров.

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм при синдроме механической желтухи позволил сформировать четкое представление относительно последовательности и характере диагностических и лечебных вмешательств у каждого конкретного пациента с блоком желчевыводящих путей.

3.7.3. Сравнительный анализ ближайших послеоперационных результатов лечения больных с синдромом механической желтухи

Анализ в раннем послеоперационном периоде опирался на данные по разрешению и рецидивированию механической желтухи, послеоперационным осложнениям и летальности. В контрольной группе несостоятельность билиодигестивных анастомозов наблюдалась у 27 (4,89%) больных, причем после холецистоэнтеростомии возникли 4 (0,72%), гепатикоеюностомии – 5 (0,91%), холедоходуоденостомии – 3 (0,54%), панкреатодуоденальной резекции – 6 (1,08%), холецистэктомии с холедоходуоденостомией – 5 (0,91%), холецистэктомии с гепатикоеюностомией – 4 (0,72%) (табл. 45).

Характер осложнений послеоперационного периода у пациентов
контрольной и основной групп

Характер осложнений	Количество больных				значение p
	контрольная группа		основная группа		
	Абс.	%	Абс.	%	
Несостоятельность билио-дигестивного анастомоза	27	4,89	8	1,22	P=0,0009***
Наружный желчный свищ	22	3,99	5	0,76	P=0,0009***
Наружный панкреатический свищ	13	2,36	4	0,63	P=0,0210*
Эвентрация	16	2,89	11	1,68	P=0,0590
Тонкокишечная непроходимость	13	2,36	8	1,22	P=0,1963
Экссудативный плеврит	12	2,17	10	1,53	P=0,5250
Пневмония	11	1,99	9	1,38	P=0,5312
Желудочно-кишечное кровотечение	14	2,54	6	0,93	P=0,0473*
Печеночная недостаточность	39	7,06	18	2,73	P=0,0014**
Перитонит	7	1,27	3	0,47	P=0,2165
Поддиафрагмальный абсцесс	9	1,63	6	0,93	P=0,3865
Подпеченочный абсцесс	13	2,36	3	0,47	P=0,0093**
Тромбоэмболические осложнения	12	2,17	8	1,22	P=0,2815
Кровотечение из транспеченочного дренажа	9	1,63	13	1,97	P=0,8201
Послеоперационная вентральная грыжа	12	2,17	9	1,38	P=0,3949
Нагноение послеоперационной раны	16	2,89	5	0,76	P=0,0096**
Декомпенсация сахарного диабета	18	3,26	4	0,63	P=0,0021**
Послеоперационный панкреатит	28	5,07	6	0,93	P=0,0006***
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	3	0,54	0	0	P=0,1893
Острые язвы желудочно-кишечного тракта	7	1,27	1	0,16	P=0,0422*
Всего осложнений	301	54,53	139	21,09	
Всего прооперировано больных	552		659		

* - статистически достоверно, $p < 0,05$

** - статистически достоверно, $p < 0,01$

*** - статистически достоверно, $p < 0,001$

Важно отметить, что в 7 (1,27%) случаях несостоятельность привела к развитию перитонита, а в 20 случаях желчный затек привел к формированию у 7 (1,27%) больных поддиафрагмального, у 13 (2,36%) – подпеченочного абсцессов. Всем больным с несостоятельностью билиодигестивных анастомозов были выполнены повторные дренирующие оперативные вмешательства. В основной группе несостоятельность билиодигестивных анастомозов отмечена у 8 (1,22%) пациентов: при наложенном холедоходуоденоанастомозе – 3 (0,47%), гепатикоеюноанастомозе – 1 (0,16%), холецистэктомии с холедохолитомией и холедоходуоденоанастомозом – 2 (0,32%) и панкреатодуоденальной резекции – 2 (0,32%). На фоне несостоятельности анастомозов перитонит развился у 3 (0,47%) больных, в остальных случаях процесс ограничился желчным затеком с исходом в поддиафрагмальный – 2 (0,32%) и подпеченочный – 3 (0,47%) абсцессы. Релапаротомии с санацией и дренированием брюшной полости выполнены больным с перитонитом, 5 (0,76%) пациентам затеки желчи устранены путем чрескожного дренирования дренажами по типу «pigtail» под контролем УЗ-аппарата.

Наружные желчные свищи в контрольной группе сформировались у 22 (3,99%) больных.

Средние сроки функционирования составили $26,32 \pm 2,62$ дня. У 7 (1,27%) пациентов потребовалось продолжительное консервативное и сложное реконструктивное оперативное вмешательство с формированием гепатикоеюноанастомозов в воротах печени. В основной группе желчные свищи образовались в 5 (0,76%) случаях, функционировали в среднем $9,78 \pm 1,23$ дня, все закрылись самостоятельно.

В контрольной группе наружные панкреатические свищи осложнили течение послеоперационного периода у 13 (2,36%) больных, после перенесенных панкреатодуоденальных резекций. Свищи самостоятельно закрылись, однако, потребовалось длительное консервативное лечение. Средняя длительность госпитализации составила $58,3 \pm 3,4$ дня. В основной группе количество подобных осложнений снизилось до 4 (0,63%). Через $12,2 \pm 1,8$ дня свищи пе-

рестали функционировать.

Послеоперационный панкреатит в контрольной группе развился у 28 (5,07%) больных. Четверым (0,72%) производилось повторное оперативное вмешательство с целью санации и дренирования брюшной полости, удаления некротических секвестров. В позднем послеоперационном периоде у 18 (3,26%) пациентов произошла декомпенсация сахарного диабета после оперативных вмешательств второго этапа. В основной группе панкреатит развился в 6 (0,93%) случаях, причем подавить воспалительный процесс в поджелудочной железе удалось всем больным при помощи консервативной антисекреторной терапии. Декомпенсация сахарного диабета в позднем послеоперационном периоде развилась у 4 (0,63%) больных после радикальных операций.

Одним из серьезных осложнений, значительно отягощающих течение послеоперационного периода, была печеночная недостаточность. В контрольной группе она диагностирована у 39 (7,06%) больных, потребовала длительной инфузионно-детоксикационной терапии с нутритивной поддержкой в условиях реанимационного отделения и продолжительной реабилитации пациентов в послеоперационном периоде. В основной группе ПН наблюдалась у 18 (2,73%) больных, главным образом, при выраженной распространенности опухолевого процесса, метастатических поражениях печени.

Желудочно-кишечные кровотечения в контрольной группе проявились 14 (2,54%) эпизодами, в 6 (1,1%) случаях развивались на фоне острых язв желудочно-кишечного тракта, в 3 (0,54%) – обострений язвенной болезни желудка. В 3 (0,54%) случаях источник находился в области панкреатоэтероанастомоза и в 2 (2,365) - холедоходуоденоанастомоза. Пятерым пациентам были выполнены релапаротомии с разобщением анастомозов и прошиванием зоны кровотечения. В основной группе 6 (0,93%) больных имели желудочно-кишечные кровотечения: 1 (0,16%) – острые язвы желудка, 4 (0,63%) – обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и 1 (0,16%) – аррозивное кровотечение из зоны панкреатоэнтероанастомоза. В

последнем случае было выполнено разобщение анастомоза с поджелудочной железой, прошивание ветвей селезеночной артерии.

Кровотечения из транспеченочных дренажей в контрольной и основной группах наблюдались в 9 (1,63%) и 13 (1,97%) случаях соответственно. Были остановлены путем пережатия дренажей и назначения гемостатической терапии.

Тонкокишечная непроходимость осложнила течение послеоперационного периода в контрольной группе 13 (2,36%) больным, 4 (0,72%) потребовались операции по разрешению ранней спаечной непроходимости, а в основной группе - 8 (1,22%), у 1 (0,16%) больного выполнено выделение тонкой кишки из воспалительного инфильтрата, интубация кишечника.

Эвентрации отмечены как в контрольной, так и в основной группах у 16 (2,89%) и 11 (1,68%) больных соответственно, проводились повторные ушивания послеоперационных ран.

Раневая инфекция была констатирована в 16 (2,89%) случаях в контрольной группе, в основной – у 5 (0,76%) пациентов.

В контрольной группе послеоперационные вентральные грыжи были диагностированы у 12 (2,17%) больных, а в основной – у 9 (1,38%) больных.

Внутрибольничная пневмония осложнила течение послеоперационного периода в контрольной группе у 11 (1,99%) пациентов, в основной группе – у 9 (1,38%). Экссудативный плеврит наблюдался у 12 (2,17%) больных контрольной группы и у 10 (1,53%) основной. Всем выполнялись плевральные пункции.

Тромбоэмболические осложнения в контрольной группе отмечены у 12 (2,17%) больных и были представлены тромбоэмболией ветвей легочной артерии, в основной – у 8 (1,22%). Острая сердечно-сосудистая недостаточность развилась у 3 (0,54%) пациентов контрольной группы и потребовала экстренных интенсивных мероприятий в условиях реанимационного отделения.

Для определения статистически достоверного различия частот в двух

независимых группах объектов исследования проводилась проверка нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий этих величин путем построения таблиц сопряженности методом «2x2» с расчетом критериев χ^2 с поправкой Йетса и критериев Фишера. Статистически достоверное различие было получено по частоте развития таких осложнений, как несостоятельность билиодигестивных анастомозов ($p=0,0009$), послеоперационный панкреатит ($p=0,0006$), наружный желчный свищ ($p=0,0009$), наружный панкреатический свищ ($p=0,0210$), острые язвы желудочно-кишечного тракта ($p=0,0422$), желудочно-кишечные кровотечения ($p=0,0473$), печеночная недостаточность ($p=0,0014$), подпеченочный абсцесс ($p=0,0093$), нагноение послеоперационной раны ($p=0,0096$) и декомпенсация сахарного диабета ($p=0,0021$).

В результате проведенных оперативных вмешательств не удалось полностью разрешить механическую желтуху в контрольной группе 84 (15,22%) больным, в то время как в основной группе этот показатель был достоверно ниже – 29 (4,40%) при $p=0,0005$ критерий $\chi^2=39,999$, F-критерий = 6,558.

Рецидив механической желтухи в позднем послеоперационном периоде возник у 26 (4,89%) больных контрольной группы. Данные пациенты были выписаны из стационара с улучшением по данным контрольных лабораторно-инструментальных исследований: снижения гипербилирубинемии, внутрипротоковой гипертензии и купировании явлений печеночной недостаточности для дальнейшего амбулаторного симптоматического лечения. В основной группе рецидивы механической желтухи наблюдались в 8 (1,21%) случаях и потребовали длительной консервативной дезинтоксикационной терапии. Были получены статистически достоверные ($p<0,01$) различия по частоте рецидивов механической желтухи ($p=0,0010$, $\chi^2=13,193$, F-критерий = 3,917).

Среди оперированных больных контрольной группы умерло 7 пациентов, что составило 1,27%. При этом 3 (0,54%) больных погибли на фоне распространенного гнойного перитонита, у двух из них имела место забрюшинная флегмона, двусторонняя пневмония и картина полиорганной недостаточ-

ности. Ведущим фактором возникновения летального исхода у одного пациента была тромбоэмболия легочной артерии, которая развилась на 8-е сутки после панкреатодуоденальной резекции. Один (0,18%) пациент погиб на фоне аррозивного кровотечения из зоны панкреатоэнтероанастомоза. Еще два (0,36%) пациента умерли от острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне интоксикации и анемии, другой (0,18%) - от нарастающей печеночной недостаточности. Главной причиной летальных случаев было возникновение в послеоперационном периоде полиорганной недостаточности. Из 7 умерших больных контрольной группы 4 пациента были пожилого возраста старше 70 лет. В целом, летальность контрольной группы можно было объяснить применением неадекватных методик билиарной декомпрессии, общим тяжёлым состоянием больных и поздним поступлением в хирургическое отделение.

Летальность в основной группе больных составила 0,15% - 1 случай. Смерть пациента наступила в результате профузного желудочно-кишечного кровотечения из острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Таким образом, летальность основной группы оказалась достоверно ($p=0,0196$, $\chi^2=5,495$, F-критерий = 2,571) ниже контрольной.

Исследуя причины летальности, данные по разрешению и рецидивированию механической желтухи, количество и характер послеоперационных осложнений, непосредственных результатов оперативного лечения пациентов с механической желтухой контрольной группы, мы пришли к выводу, что эмпирическое лечение синдрома подпеченочного холестаза без учета разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма не позволяет добиться хороших результатов у данной категории больных.

В целом, предложенный лечебно-диагностический алгоритм с использованием современных принципов диагностических и лечебных манипуляций, в том числе с применением малоинвазивных методик под контролем УЗА, позволил добиться лучших результатов лечения: достоверно меньшей летальности, а также частоты развития послеоперационных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время во всех странах мира, в том числе и в Российской Федерации, наблюдается рост распространенности синдрома механической желтухи. Среди основных причин подпеченочного холестаза на первое место выходит холедохолитиаз (35-40%), на втором месте – рак головки поджелудочной железы (30-35%), а на третьем – рак внепеченочных желчных протоков (10-12%).

Несвоевременно выполненная декомпрессия желчевыводящих путей является предпосылкой для развития серьезных осложнений механической желтухи, таких как печеночная недостаточность, гнойный холангит и абсцессы печени. Частота их не снижается и держится на высоком уровне – 35-54%. Общеизвестно, что оперативное вмешательство, выполненное при нарастающей механической желтухе, является чрезвычайно рискованным и сопровождается высокой летальностью на уровне 15-30%. Неудовлетворительные результаты хирургического лечения больных с механической желтухой в незначительной степени обусловлены отсутствием информативных критериев оценки функционального состояния печени при данной патологии. В связи с этим, хирургами постоянно ведется интенсивный поиск малоинвазивных декомпрессионных вмешательств, направленных на устранение обструкции желчных протоков. Однако, во многих случаях эти методы дренирования желчной системы не могут быть применены по целому ряду причин, основной из которых является высокий уровень обструкции протоков. Поэтому при механической желтухе хирурги все чаще прибегают к выполнению чрескожных чреспеченочных диагностических и лечебных процедур, выполняемых под ультразвуковым и/или рентгеноскопическим контролем.

Среди современных ученых нет единого мнения о роли, месте и последовательности выполнения лечебно-диагностических процедур при заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненной механической желтухой. Остаются актуальными вопросы создания лечебно-диагностического алгоритма, включающего все современные методики диа-

гностики и лечения обструкций желчных путей.

Всё вышеизложенное послужило поводом для проведения настоящего исследования, направленного на изучение эпидемиологии механической желтухи, усовершенствование техники и тактики хирургических операций и повышение клинической эффективности инвазивных вмешательств при заболеваниях гепатобилиарной зоны различной этиологии.

Целью исследования явилось улучшение оказания хирургической помощи больным с синдромом механической желтухи путём оптимизации комплекса лечебно-диагностических мероприятий и уточнения факторов, достоверно влияющих на течение и исходы заболевания.

Для достижения поставленной цели были сформулированы основные задачи исследования: изучить заболеваемость механической желтухой в Рязанской области за период с 1999 по 2013 гг. и определить ее тенденцию; изучить роль полиморфизмов генов ферментов детоксикации первой и второй фазы в течении механической желтухи; разработать классификацию печеночной недостаточности по степени тяжести у больных синдромом механической желтухи; разработать современный опросник качества жизни для больных механической желтухой; изучить показатели качества жизни больных, оперированных по поводу механической желтухи, при помощи разработанного специального опросника; совершенствовать существующие хирургические способы формирования гепатикоеюноанастомозов при высоких блоках желчных путей; обосновать усовершенствованную лечебно-диагностическую тактику у больных с синдромом механической желтухи.

В основу работы положены результаты наблюдения, обследования и лечения 2612 больных с подпеченочным холестазом, находившихся в клинике с 1999 по 2013 годы. Механическая желтуха опухолевого генеза выявлена у 700 больных, неопухолевого – у 1912. Произведено 3242 оперативных вмешательств. У 964 пациентов декомпрессия осуществлена в 2 этапа. На первом этапе выполнено: ЭПСТ – 336, ЧЧХС под контролем УЗА – 293, холцистостомия, в том числе миниинвазивная – 235. В 258 случаях малоинва-

зивные дренирующие операции явились единственным и окончательным методом декомпрессии. Радикальным и паллиативным хирургическим вмешательствам подверглись 2984 больных.

В зависимости от задач исследования из кагорты вышеописанных больных формировались группы, которым проводились дополнительные методы исследования.

За последний 15-летний период наблюдается тенденция роста распространенности синдрома механической желтухи. Причем, заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненными подпеченочным холестазом, чаще страдают женщины, преимущественно пенсионного возраста. Из года в год растет доля лиц трудоспособного возраста. Произошли выраженные изменения в структуре причин механической желтухи: вдвое увеличилась доля опухолевых заболеваний, среди причин доброкачественного холестаза лидирует холедохолитиаз, затем острый холецистит в сочетании с холедохолитиазом и острый панкреатит, выросла доля стенозирующего папиллита. Более половины опухолевых поражений желчевыводящих путей составляет рак поджелудочной железы, что подтверждается выраженной тенденцией роста распространенности рака поджелудочной железы в Рязанской области. Имеется тенденция утяжеления общесоматического статуса больных с подпеченочным холестазом. Нередко пациенты имеют одновременно несколько причин и/или осложнений внутрипротоковой гипертензии: стриктура, стеноз, папиллит, панкреатит, киста, абсцесс, холангит. Нельзя не отметить увеличение доли холангита среди прочих осложнений билиарного блока более чем в 2 раза. Возросла оперативная активность, основными видами вмешательств на сегодняшний день являются миниинвазивные (чрескожные чреспеченочные холангиостомии, холецистостомии, эндопротезирования гепатикохоледоха) и высокотехнологичные операции: би-, три- и тетрагепатикоеюноанастомии и панкреатодуоденальные резекции в различных модификациях.

У больных с заболеваниями желчевыводящих путей получены частоты

аллеля С полиморфного гена CYP2E1 -1293 G/C, значительно превышающие контроль: у больных с доброкачественной желтухой частота мутантного аллеля составила 14 (35%), OR=21, CI 99% 6,99-63,09; в группе больных с механической желтухой опухолевой этиологии - 11 (34,8%), OR=20,43, CI 99% 6,47-64,45 и у больных желчно-каменной болезнью - 14(38,9%), в контроле – 5 (2,4%), OR=24,82, CI 99% 8,16-75,47. Значения отношения шансов в исследуемых группах превышают единицу более чем в 20 раз. Это свидетельствует о том, что носительство аллеля С является фактором риска развития заболеваний желчевыводящих путей.

Также выявлена взаимосвязь аллеля А гена TNF- α G-308A (OR=2,68, CI 95% 1,23-5,84) с повышенным риском развития механической желтухи вследствие холедохолитиаза, что согласуется с современными литературными источниками. Так, по данным Демина С.С. (2013) молекулярно-генетическими маркерами повышенного риска развития хронического калькулезного холецистита являются -308A TNF- α (OR=1,85, p=0,001) и -308 AA TNF- α (OR=4,89, p=0,048), а протективным фактором - -308GG TNF- α (OR=0,56, p=0,018). Больные хроническим калькулезным холециститом с высокопродуктивными аллелями -308A TNF- α и +250G Lta, имеют большую толщину стенки жёлчного пузыря, увеличенный диаметр и объём жёлчных камней и меньший объём жёлчного пузыря. Генетические маркеры -308 AA, -308 GA TNF- α и +250GG, +250 AG Lta, их сочетания ассоциированы с перемежающимся (p=0,002) и тяжёлым (p=0,002) течением хронического калькулезного холецистита и низкой эффективностью консервативного лечения заболевания. Безусловно, установленные клинические и морфологические особенности течения калькулезного холецистита при носительстве аллеля А гена TNF- α G-308A способствуют развитию холедохолитиаза и нарушению оттока желчи.

В то же время, выявленные различия по аллелям Т гена NAT2 Leu161Leu (OR=0,38, CI 95% 0,16-0,9) и Т гена IL4 C-589T (OR=0,41, CI 95% 0,15-1,13) с контрольной группой свидетельствуют об их отрицательной ас-

социации с заболеванием, то есть носительство Т-аллеля снижает риск развития механической желтухи доброкачественной этиологии.

Вероятно, синдром механической желтухи, развивающийся вследствие заболеваний желчевыводящих путей, имеет генетически детерминированные предпосылки, частично установить которые помогло проведенное исследование. Наше исследование позволяет говорить, что носители аллеля С гена CYP2E1 -1293 G/C имеют высокую предрасположенность к заболеваниям желчевыводящих путей, а носители аллеля А гена TNF- α G-308A - высокую вероятность осложнения течения ЖКБ обтурационной желтухой. В то время, как аллели Т генов NAT2 Leu161Leu и IL4 C-589T являются протективными факторами в развитии подпеченочного холестаза.

При внепеченочном холестазе первоначально патологические изменения носят локальный характер и затрагивают прежде всего эпителий желчных протоков и соответственно их содержимое, т.е. непосредственно желчь. Поэтому мы посчитали, что большой интерес представляет изучение характеристик внутрипротоковой желчи, полученной у больных с разными стадиями печеночной недостаточности, развивающейся вследствие прогрессирования холестаза.

Полученные в ходе исследования клинико-лабораторные показатели и данные биопсии печени позволили нам разработать собственную классификацию стадий печеночной недостаточности.

0. Начальная стадия: незначительное расширение ОПП, внутрипеченочных протоков по данным УЗИ. При ЧЧХС выделяется зеленоватая желчь под небольшим давлением. Клинически иктеричность кожи и склер не определяется, билирубин и его фракции в пределах нормы, незначительно повышена ЩФ. Гистология: умеренная инфильтрация стенки протоков лимфоцитами, нейтрофилами.

I. Манифестация желтухи: умеренное расширение ОПП (10 мм), внутрипеченочных протоков по данным УЗИ. При ЧЧХС выделяется под давлением большое количество застойной концентрированной желчи почти черно-

го цвета (1 литр/сутки). Отмечается незначительная иктеричность кожи склер, появляется кожный зуд. Гипербилирубинемия. Повышена ЩФ, АСТ, АЛТ. Гистология: внутрисекторный холестаза умеренная инфильтрация стромы нейтрофилами.

II. Полихолическая стадия: резко расширены ОПП (до 20 мм) и внутрисекторные протоки по данным УЗИ. При ЧЧХС выделяется под давлением большое количество темно-коричневой желчи (до 3 литров/сутки). Выраженная желтушность, кожа лимонного цвета. Гипербилирубинемия. Повышена ЩФ, АСТ, АЛТ. Гистология: пролиферация секторного эпителия, реактивный стромальный гепатит, выраженный внутрисекторный холестаза, единичные очаги отложения билирубина внеклеточно.

III. Гипохолическая стадия: расширенный ОПП (до 27 мм), расширенные внутрисекторные протоки. Отмечается утолщение и уплотнение стенок секторов по данным УЗИ. При ЧЧХС выделяется под малым давлением небольшое количество светло-коричневой желчи (500 мл/сутки). Кожа желтая с серым оттенком. Гипербилирубинемия. Сосудистые звездочки. Большой за-торможен. Повышены ЩФ, АСТ, АЛТ. Гистология: умеренный фиброз, белково-липоидная дистрофия гепатоцитов, внутрисекторный и внеклеточный холестаза.

IV. Ахолическая стадия. ОПП и внутрисекторные протоки расширены с утолщенной стенкой по данным УЗИ. При ЧЧХС - бесцветная жидкость (белая желчь), 20-50 мл/сутки. У больных спутанность сознания. Кожа землисто-зеленого оттенка, «печеночный запах» изо рта. Снижение АСТ до нормы, АЛТ резко увеличена. Гистология: выраженная белково-липоидная дистрофия гепатоцитов, сплошь отложения билирубина, некрозы гепатоцитов, фиброз.

В ходе исследования была доказана первичность изменений внутрисекторной желчи у больных с обтурационной желтухой, которые позволяют использовать её качественные изменения как критерий оценки печеночной недостаточности. По характерным изменениям билиарного дерева, выявлен-

ным на ультразвуковом исследовании, а также характеру, количеству и качественному составу полученной желчи при ЧЧХС и данных биопсии можно судить о стадии печеночной недостаточности у больных механической желтухой.

На сегодняшний день остается актуальной оценка качества жизни больных с заболеваниями желчевыводящих путей, механической желтухой, а также после операций на желчных протоках, что и послужило поводом для разработки нового опросника. В качестве прототипа нами использовались шкала желудочно-кишечных симптомов (Gastrointestinal Symptom Rating Scale – GSRS) и опросник КОЛЕДЖ (Качество Оперативного Лечения заболеваний Двенадцатиперстной кишки и Желудка). С целью повышения эффективности вышеупомянутых методик в оценке результатов хирургического лечения больных с синдромом холестаза были внесены следующие переработки в опросник:

1. Изменена формулировка ряда вопросов и количество вопросов в шкалах. Входящие в опросник шкалы стали иметь от 4 до 6 вопросов, оцениваемых по пятибалльной шкале Лайкерта.

2. Для уменьшения объема опросника и времени на заполнение анкеты и ее обработку, шкалы диарейного и констипационного синдромов объединены в одну шкалу – шкалу расстройств стула, а шкала вегетативных расстройств удалена. Общее количество вопросов - 30.

3. Добавлена шкала «холестатических расстройств». Входящие в эту шкалу вопросы призваны оценить выраженность синдрома холестаза, механической желтухи.

4. Добавлена и изменена шкала собственной оценки пациентом уровня своего здоровья в целом.

5. В шкалы диспептических расстройств и расстройств стула добавлены по одному вопросу, позволяющих оценить изменения аппетита и стула при синдроме холестаза.

Для удобства упоминания введено акронимическое название перерабо-

танного опросника – Качество Оперативного Лечения ХОлестатического Синдрома – КОЛХОС. В окончательном виде опросник включает в себя 6 шкал. Пять шкал характеризуют развитие основных синдромов, которые могут развиваться у больных с синдромом механической желтухи, а также после операций на желчных протоках, двенадцатиперстной кишке. Шестая шкала опросника отражает общее ощущение состояния собственного здоровья пациентом.

Опросник может применяться для диагностических целей и для индивидуальной оценки клинических симптомов заболеваний желчевыводящих путей, предполагает самостоятельное заполнение анкеты респондентом. В анкете пациенту необходимо ответить на 30 вопросов, характеризующих изменение его самочувствия за последние 4 недели. На каждый вопрос предлагается пять возможных вариантов ответа, характеризующих степень выраженности симптома (расстройства). Пациенту необходимо пометить только один ответ, наиболее полно соответствующий его ощущениям.

Каждая из шкал опросника позволяет оценить выраженность определенных патологических синдромов, связанных с заболеваниями желчевыводящих путей, осложненных холестаазом.

Шкала болевого синдрома (БС), AP – abdominal pain – раздел содержит вопросы, характеризующие болевой синдром, связанный с внутрипротоковой гипертензией. Эти симптомы могут быть следствием обструкции желчевыводящих путей, погрешности техники холецистэктомии, формирования билиодигестивных анастомозов. Могут являться клиническим проявлением острого холангита, обтурационного холецистита, прогрессирующим онкологическим процессом органов гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Шкала диспептического синдрома (ДС), DD – dyspeptic disturbance – раздел, характеризующий выраженность диспептических расстройств. Может характеризовать дефицит поступления желчи в двенадцатиперстную кишку, явления печеночной недостаточности, явления хронического панкреатита, холангита и холецистита.

Шкала дуоденогастрального и пищеводного рефлюкса (ПР), RF – refluxe – раздел, характеризующий выраженность дуодено-желудочно-пищеводного рефлюкса, функцию пилорического жома и кардиального сфинктера. К этим патологическим симптомам могут приводить нарушение эвакуации пищи из двенадцатиперстной кишки вследствие дефицита поступления желчи, явления общей интоксикации при сопутствующих холангите и печеночной недостаточности, нарушения функции билиодигестивных анастомозов, хронический анастомозит.

Шкала холестатических расстройств (ХР), CD – cholestasis disturbance – позволяет оценить степень выраженности патологического расстройства, патогенетически связанного с нарушениями оттока желчи. Этот раздел чувствителен прежде всего к такому синдрому, как холестатический синдром, синдром механической желтухи и сопутствующим холангиту и печеночной недостаточности.

Шкала нарушений стула (НС), SD – stool disturbance – раздел, характеризующий расстройства стула, цвета и консистенции. Диарея и обесцвечивание стула часто являются следствием нарушения переваривания жиров вследствие дефицита желчи, ферментативной недостаточности поджелудочной железы. Запоры могут быть следствием нарушения моторики желудочно-кишечного тракта на фоне явлений общей интоксикации, пареза кишечника, печеночной недостаточности.

Шкала общей оценки качества жизни (КЖ), QL – quality of life – раздел, дающий возможность больному определить состояние своего здоровья, жизненный тонус и степень влияния своего психического и эмоционального состояния на повседневную деятельность.

Предлагаемый опросник апробирован на пациентах с синдромом механической желтухи в предоперационном периоде. Опросник КОЛХОС продемонстрировал высокую чувствительность не только к выявлению синдрома холестаза, но и к дифференцировке степени тяжести печеночной недостаточности.

Целью совершенствования гепатикоеюностомии в условиях высокого блока желчевыводящих путей было уменьшение частоты несостоятельности билиодигестивных анастомозов и травматичности оперативного вмешательства.

По новой методике для формирования анастомоза в воротах печени нужно сделать следующие шаги:

1. Выделить стенки печеночных протоков по периметру (на протяжении 1-2 мм).
2. Выделить тощую кишку по Ру длиной 60 см.
3. В поперечном направлении до слизистой рассечь тонкую кишку на расстоянии, равном двум диаметрам протоков.
4. Взять на держалки два протока, которые будут расположены параллельно, образуя задний ряд.
5. Сформировать подслизистые узловые швы викрилом 5.0 на латеральные задне-боковые стенки протоков узлами наружу. Особенность предложенного анастомоза заключается в том, что внутренние стенки протоков не фиксируются.
6. Вскрыть слизистую тонкой кишки.
7. Аналогичной техникой наложить узловые швы на оставшиеся два параллельно расположенные протока, которые образуют передний ряд.

Швы накладываются между передне-боковыми стенками протоков и стенкой кишки. Таким образом, в полученном тетрагепатикоеюноанастомозе протоки расположены в два ряда с использованием минимального количества швов, причем у каждого из протоков внутренние стенки остаются свободными от узлов.

Предложенный способ формирования тетрагепатикоеюноанастомоза при высоких блоках желчевыводящих путей позволяет решить несколько задач:

- 5) Уменьшить травматизацию желчных протоков и, следовательно, снижает риск стеноза анастомоза в отдаленном послеоперационном периоде.

6) Сформировать билиодигестивный анастомоз без чреспеченочных дренажей и, соответственно, уменьшить риск осложнений.

7) Упростить технику операции, поскольку позволяет избежать наложения швов на медиальные стенки протоков.

8) Создать удобные условия выполнения соустья: слизистая кишки вскрывается после формирования заднего ряда швов, что уменьшает затекание крови и кишечного содержимого в зону анастомоза.

Данная методика доступнее для выполнения хирургом, не требует дополнительных средств. Она позволяет при высоких блоках гепатикохоледоха избежать таких осложнений как несостоятельность анастомоза, желчно-геморрагический затек, гемобилия, стеноз, а также способствует созданию более выгодных интраоперационных условий формирования билиодигестивного соустья. Предложенный способ формирования тетрагепатикоеюноанастомоза может быть использован при лечении высоких стриктур, опухолей или ятрогенных повреждений желчевыводящих протоков.

Изучены ближайшие результаты хирургического лечения 46 пациентов, перенесших оперативные вмешательства по поводу стриктур желчных путей доброкачественной этиологии, осложненных механической желтухой. Пациенты были разделены на 2 группы: группа I – перенесшие тетрагепатикоеюностомию по предложенной методике, группа II – выполнена гепатикоеюностомия в классическом варианте. По всем шести шкалам опросника КОЛХОС больные с билиодигестивными соустьями двух групп отличались от здоровых респондентов.

В первой группе больных, с выполненной тетрагепатикоеюностомией, по сравнению с контрольной группой максимальные отличия были получены по шкале холестатического синдрома – в 2,9 раза (достоверность различия $p < 0,001$). Выраженность болевого синдрома в 2,6 раза ($p < 0,001$) превышала контрольную группу. Также существенные различия зафиксированы по шкалам расстройства стула – в 2,3 раза были больше контрольных ($p < 0,001$), диспептического синдрома – в 2,1 ($p < 0,001$), рефлюкс синдрома – в 1,9

($p < 0,01$). Статистически достоверные различия получены и по шкале общей оценки здоровья и по суммарному показателю опросника – в 1,4 и 1,9 раза соответственно ($p < 0,001$).

Во второй группе больных с выполненной гепатикоеюностомией по классической методике максимальное отличие от контрольной группы наблюдалось по шкале холестатического синдрома, значение превысило показатель здоровых людей в 5,9 раза ($p < 0,001$). Вероятно, как следствие этого, по шкале болевого синдрома средние значения были больше контрольных в 4 раза ($p < 0,001$). По шкалам диспептического синдрома и рефлюкс синдрома получены также достоверные отличия от контрольных ($p < 0,001$). Расстройства стула встречались в 2,8 раза чаще ($p < 0,001$), чем у здоровых лиц. Статистически значимые различия получены и по шкале общей оценки качества жизни и суммарному показателю ($p < 0,001$). Таким образом, качество жизни пациентов с синдромом механической желтухи, оперированных по поводу стриктур желчных путей доброкачественной этиологии, достоверно лучше после предложенной методики тетрагепатикоеюностомии, чем после классической гепатикоеюностомии.

На кафедре госпитальной хирургии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России был разработан лечебно-диагностический алгоритм. В основу алгоритма положены проведенный анализ хирургического лечения больных с синдромом механической желтухи, внедрение новых лечебно-диагностических технологий и изменившиеся теоретические представления относительно диагностики, тактики и целесообразности применения малоинвазивных вмешательств, лапаротомных хирургических методов, а также органосохраняющих операций с учетом степени прогрессирования печеночной недостаточности при механической желтухе и наличия её осложнений. Эффективность разработанного алгоритма тестирована в проспективном анализе. В соответствии с алгоритмом лечебно-диагностическая тактика реализована у 858 больных синдромом механической желтухи, проходивших обследование и лечение в 2010 - 2013 гг.

Первым шагом при лабораторном подтверждении механической желтухи всем больным выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатопанкреатодуоденальной зоны. УЗИ в нашей клинике является основным неинвазивным ориентирующим методом диагностики. Позволяет установить уровень блока желчевыводящих путей, который является отправной точкой в выборе дальнейшей лечебно-диагностической тактики. Чувствительность УЗИ в определении уровня обструкции билиарного тракта у больных механической желтухой составила 93,2%.

В случаях выявления высокого блока желчных путей и наличия расширенных внутри- или внепеченочных протоков под контролем УЗА выполнялась пункция протоков с последующей ЧЧХГ и ЧЧХС прямыми поливинилхлоридными дренажами. При сопутствующем холангите холангиостомию выполняли по разработанной методике двухпросветным катетером с последующей санацией желчных путей 0,06% раствором гипохлорита натрия (патент на изобретение № 2550303). Следующим этапом диагностики были МРТ и/или КТ, которые позволяли уточнить природу блока, его протяженность и распространенность, отношение к сосудистым структурам. Данный этап в зависимости от диагностических находок заканчивался при опухолевом поражении наружно-внутренним дренированием, гемигепатэктомией, гепатикоеюностомией и как вариант тетрагепатикоеюностомией, при доброкачественных стриктурах – гепатикоеюностомиями в различных вариантах. В случаях нерасширенных желчных протоков иногда удавалось выполнить ЧЧХГ с ЧЧХС и далее лечебно-диагностическая тактика шла по вышеописанному пути. При невозможности выполнения ЧЧХГ для уточнения диагноза выполняли МРХПГ, МРТ, КТ.

При обнаружении по данным УЗИ низкого блока большая роль отводилась эндоскопическому исследованию с возможным выполнением ЭРХПГ и/или ЭПСТ, поскольку уже на данном этапе удавалось разрешить внутрипротоковую гипертензию, выполнить биопсию подозрительных образований с последующим гистологическим исследованием. В случаях неудачных по-

пытках эндоскопических манипуляций на большом дуоденальном сосочке вследствие анатомических особенностей парафатериальной зоны и/или ранее перенесенных операций на желудочно-кишечном тракте проводили ЧЧХГ с ЧЧХС или чрескожные чреспеченочные холецистостомии (ЧЧХцС) с ЧЧХГ, лапароскопические холецистостомии для превентивной разгрузки протоковой системы и последующей диагностики.

На кафедре госпитальной хирургии предложен (рационализаторское предложение № 1294 от 31.03.2010) видеолапароскопический способ холецистостомии баллонным катетером. Формирование холецистостомы выполняли следующим путем: накладывали карбоксиперитонеум. Вводили 10 мм троакара 2 см выше пупка по срединной линии. Под контролем видеолапароскопа вводили два 5 мм троакара в правом подреберье по средне-ключичной линии и срединной линии. В последние вводили зажим и диатермический крючок. Зажимом захватывали желчный пузырь, при необходимости крючком разделяли спаечный процесс. Через дополнительный прокол в правом подреберье в брюшную полость под видеоконтролем вводился баллонный катетер. Диатермическим крючком формировали холецистостомическое отверстие диаметром 3-4 мм. Зажимом захватывали дистальную часть катетера и проводили в полость желчного пузыря, так, чтобы нераздутый баллон катетера оказался внутри. Раздували баллон введением 10 миллилитров физиологического раствора через дополнительный канал катетера. За наружный конец катетера подтягивали желчный пузырь плотно к брюшной стенке, избегая при этом подшивания последнего к брюшине, а также подтекания желчи и крови из холецистостомического отверстия. Снаружи фиксировали катетер к кожи узловым швом. Предложенный способ формирования холецистостомы позволил сократить сроки диагностического поиска, быстро разрешить механическую желтуху, уменьшить травматизм оперативного вмешательства и упростил технику самой операции. Показал высокую эффективность и адекватность дренирования желчевыводящих путей. Также описанная техника позволяет выделить желчный пузырь из перипроцесса, выполнить адекватную

ревизию органов брюшной полости, при необходимости – биопсию.

При отсутствии возможностей выполнения чрескожных чреспеченочных холангиостомий и холецистостомий больным проводилась МРХПГ. Далее использовали МРТ и/или КТ, позволяющие уточнить природу блока, его протяженность и распространенность, отношение к сосудистым структурам. При диагностированных заболеваниях поджелудочной железы выполнялись панкреатодуоденальные резекции, операции Бегера, Фрея, паллиативные гепатикоеюностомии; при поражениях большого дуоденального сосочка – панкреатодуоденальные резекции, гепатикоеюностомии; при конкрементах общего желчного протока – лапаротомии с литоэкстракциями и холедоходуоденостомиями; при стриктурах терминального отдела холедоха – гепатикоеюностомии и транспеченочные эндопротезирования.

После проведенных ЭРХПГ и/или ЭПСТ определяли протяженность блоков желчевыводящих путей. В случаях протяженных блоков выполняли эндопротезирование полиуретановыми стентами, при невозможности стентирования или эндопротезирования прибегали к наложению чрескожных чреспеченочных холангиостом и холецистостомий, лапароскопических холецистостомий. Для дифференциальной диагностики использовали МРТ, КТ. При поражениях поджелудочной железы производили операции Фрея, Бегера, панкреатодуоденальные резекции, гепатикоеюностомии, в том числе и тетрагепатикоеюностомии. При непротяженных блоках после ЭРХПГ, ЭПСТ блок разрешался, либо при неразрешившемся блоке процедура дополнялась ревизией желчных протоков корзинкой Дормиа, зондом Фогарти. При обнаружении конкрементов в просвете печеночных протоков выполнялась литоэкстракция. При неэффективности вышеописанных мер шли на операции холедохотомии с формированием холедоходуоденоанастомоза, гепатикоеюностомии, холедохолитотомии. Если клиническая картина позволяла отложить оперативное вмешательство, и требовалось уточнение диагноза, то перед операцией проводили МРТ, КТ.

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм при синдроме ме-

ханической желтухи позволил сформировать четкое представление относительно последовательности и характера диагностических и лечебных вмешательств у каждого конкретного пациента с блоком желчевыводящих путей.

Исследуя причины летальности, данные по разрешению и рецидивированию механической желтухи, количество и характер послеоперационных осложнений, непосредственных результатов оперативного лечения пациентов с механической желтухой контрольной группы, мы пришли к выводу, что эмпирическое лечение синдрома подпеченочного холестаза без учета разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма не позволяет добиться хороших результатов у данной категории больных.

В целом, предложенный лечебно-диагностический алгоритм с использованием современных принципов диагностических и лечебных манипуляций, в том числе с применением малоинвазивных методик под контролем УЗА, позволил добиться лучших результатов лечения: достоверно меньшей летальности, а также частоты развития послеоперационных осложнений.

Безусловно, все вопросы диагностики и лечения синдрома механической желтухи не будут полностью решены в ближайшее время. Внедрение в лечебный процесс новейшей и улучшенной медицинской аппаратуры будет менять как хирургические техники, так и тактические подходы в лечении обтурационного холестаза. Продолжится, непрекращающийся и в настоящее время, поиск оптимального хирургического способа билиарной декомпрессии. В условиях современной экологии, изменения образа жизни людей является перспективным изучение трендов заболеваемости и распространенности патологии желчных путей с целью формирования медико-социальных прогнозов. Уточнение этиопатогенеза, разработка методик и критериев оценки тяжести печеночной недостаточности позволит прогнозировать или своевременно диагностировать функциональные нарушения печени, что будет снижать риск развития осложнений синдрома механической желтухи. Все вышперечисленное в перспективе обеспечит улучшение качества жизни больных с синдромом подпеченочного холестаза.

ВЫВОДЫ

1. За период с 1999-2013 гг существенно возросла заболеваемость синдромом механической желтухи в Рязанской области. Подпеченочный холестаза чаще встречается у женщин, преимущественно пенсионного возраста. Отмечен тренд роста доли лиц трудоспособного возраста среди больных механической желтухой как доброкачественной, так и злокачественной этиологии. Вдвое увеличилась доля опухолевых заболеваний, главным образом, за счет рака поджелудочной железы. Среди причин доброкачественного холестаза лидирует холедохолитиаз.

2. Больные механической желтухой доброкачественной этиологии имеют статистически значимые различия со здоровой популяцией по полиморфным генам алкогольного цитохрома CYP2E1 -1293 G/C, 1-N-ацетил-трансферазы-2 NAT2 Leu161Leu (481 с/т), интерлейкина-4 IL4 C-589T, фактора некроза опухоли альфа TNF- α G-308A. Аллель С гена алкогольного цитохрома CYP2E1 -1293 G/C и аллель А гена фактора некроза опухоли альфа TNF- α G-308A являются факторами-риска развития заболеваний желчевыводящих путей. В то время, как аллели Т генов 1-N-ацетил-трансферазы-2 NAT2 Leu161Leu и интерлейкина-4 IL4 C-589T являются протективными факторами в развитии подпеченочного холестаза.

3. Предложенная методика определения степени тяжести печеночной недостаточности при механической желтухе достоверно отражает морфологические изменения ткани печени ($U_{эмп}=0$, при $U_{кр}=4$, $p \leq 0,01$) опирается на доступные данные ультразвукового исследования, клиническую картину и характер внутрипротоковой желчи.

4. Опросник КОЛХОС является надежным инструментом ($r_s \geq 0,73$, $p < 0,01$) оценки качества жизни у больных с синдромом подпеченочного холестаза. КОЛХОС продемонстрировал высокую степень концептной (t критерий $> 1,68$), конструктивной (Критерий Краскалла-Уоллеса = 43,89, $p \leq 0,001$) и критериальной валидности, а также внутренней согласованности ($\alpha=0,806$) и воспроизводимости ($r_s \geq 0,73$, $p < 0,01$). Опросник обладает высокой

чувствительностью к выявлению синдрома механической желтухи: коэффициент корреляции между шкалой холестатических нарушений и стадией печеночной недостаточности - 0,78 ($p < 0,001$).

5. Качество жизни у больных с тетрагепатикоюноанастомозом в послеоперационном периоде достоверно превышает качество жизни при классических гепатикоюностомиях. Суммарный показатель качества жизни по опроснику КОЛХОС у больных с выполненным гепатикоюноанастомозом оказался хуже на 19,6% ($p < 0,05$) значения больных с тетрагепатикоюноанастомозом.

6. Предложенный вариант формирования тетрагепатикоюноанастомоза показал высокую надежность по сравнению с классическими методиками выполнения билиодигестивных соусть в связи с отсутствием таких осложнений как несостоятельность анастомоза.

7. Разработанный лечебно-диагностический алгоритм позволил снизить развитие послеоперационных осложнений у больных синдромом механической желтухи с 54,53% до 21,09 %, преимущественно за счет сокращения несостоятельности билиодигестивных анастомозов с 4,89% до 1,22% ($p < 0,001$), наружных желчных свищей с 3,99% до 0,76% ($p < 0,001$), наружных панкреатических свищей с 2,36% до 0,63% ($p < 0,05$), печеночной недостаточности с 7,06% до 2,73% ($p < 0,01$), жедудочно-кишечных кровотечений с 2,54% до 0,093% ($p < 0,05$) и летальность с 1,27% до 0,15% ($p = 0,0196$, $\chi^2 = 5,495$, F-критерий = 2,571).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Изучение полиморфизма генов CYP2E1 1293G/C, TNF- α G-308A, NAT2 Leu161Leu и IL4 C-589T рекомендовать как метод выявления предрасположенности к заболеваниям желчных путей. Носительство аллеля С в полиморфном гене CYP2E1 1293G/C является фактором риска развития заболеваний желчевыводящих путей, а наличие аллеля А в гене TNF- α G-308A свидетельствует о высокой вероятности развития обтурационной желтухи.

2. Предложенная методика определения степени тяжести печеночной недостаточности у больных с синдромом механической желтухи реокомендуется к использованию в практике общехирургических стационаров, поскольку опирается на доступные для каждого хирурга данные: УЗ-характеристику билиарного дерева, клиническую картину, стандартные биохимические показатели.

3. При изучении результатов хирургического лечения пациентов, оперированных по поводу обтурационного холестаза, следует использовать опросник Качество Оперативного Лечения ХОлестатического Синдрома (КОЛХОС), учитывая его высокую надежность, валидность и чувствительность к выявлению синдрома подпеченочного холестаза.

4. В лечении высоких стриктур, опухолей или ятрогенных поврежденных печеночных протоков оптимально выполнять формирование тетрагепатикоеюноанастомоза. После выделения стенки печеночных протоков по периметру на протяжении 1-2 мм формируются подслизистые узловые швы викрилом 5.0 между выделенной по Ру-петлей тощей кишки и задне-боковыми стенками протоков. Затем накладываются швы на передне-боковые стенки протоков и переднюю стенку кишки таким образом, чтобы у каждого из протоков внутренние стенки оставались свободными от узлов.

5. Разработанная методика видеолапароскопической холецистостомии баллонным катетером не требует дополнительной герметизация стомы и подшивания желчного пузыря к брюшине. После введения 10 мм и 5 мм троакаров рекомендуется выполнять холецистостомическое отверстие диатер-

мическим крючком. Через дополнительный прокол в правом подреберье проводится в полость желчного пузыря баллонный катетер, которым подтягивается желчный пузырь плотно к брюшной стенке.

6. Для улучшения результатов оперативного лечения больных с синдромом механической желтухи рекомендуется использовать разработанный лечебно-диагностический алгоритм. В его основе лежат современные принципы диагностических и лечебных манипуляций, малоинвазивный методики под контролем УЗА и рентгенотелевидения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдосьев, Ю.В. Рентгеноэндovasкулярная диагностика и хирургия заболеваний гепатобилиарной системы [Текст] / Ю.В. Авдосьев, В.В. Бойко, Э.А. Абидов // Материалы XX Международного Конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ (Донецк, 18–20 сентября 2013 г.). – Донецк, 2013. – С. 8.
2. Агаев, Б.А. Методика дренирования желчных протоков у больных с билиодигестивными анастомозами при механической желтухе и остром холангите [Текст] / Б.А. Агаев, Р.М. Агаев, Р.Ш. Гасымов // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2011. – № 1. – С. 18-22.
3. Адо, А.Д. Патологическая физиология [Текст] / А.Д. Адо, М.А. Адо, М.Г. Айрапетянц. – М.: Дрофа, 2011. – 720 с.
4. Амирджанова, В.Н. Ревматоидный артрит и качество жизни больных: методология исследований, валидация инструментов, оценка эффективности терапии [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук /В.Н. Амирджанова. – М., 2008. – 50с.
5. Анализ осложнений миниинвазивных технологий лечения пациентов с синдромом механической желтухи [Текст] / В. И. Никольский[и др.] // Медицинский альманах. – 2013. – № 5 (29). – С. 108–111.
6. Анализ связи полиморфизма Pе50Val гена рецептора интерлейкина-4 (IL4RA) с хроническим вирусным гепатитом [Текст] / И.А. Гончарова [и др.] // Молекулярная биология. – 2005. – Т. 39, № 3. – С. 379-384.
7. Антеградные методы декомпрессии желчных протоков: эволюция и спорные вопросы [Текст] / Ю.В. Кулезнева [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 35 – 43.
8. Ассоциация инфекционных факторов с заболеваниями желчевыводящих путей [Текст] / Ю.Л. Тонких [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). - 2012. - Т.110, №3. -С.60-62.
9. Бабак, О.Я. Синдром холестазау (причини, механізми розвитку, клінічні прояви та принципи лікування) [Текст] / О.Я. Бабак // Діагностика та

лікування. – 2003. – № 2. – С. 27-32.

10. Белокуров, Ю.И. Клиника и лечение острой печеночной недостаточности [Текст] / Ю.И. Белокуров, В.В. Рыбачков. – Ярославль, 1982.

11. Билиарная недостаточность [Текст] / В.А. Максимов [и др.] // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология.– 2004.– № 1.– С.61. – (Содерж. журн.: Материалы 4-го съезда гастроэнтерологов России).

12. Билиарный сладж: всегда ли мы адекватно оцениваем его значение в формировании и прогрессировании желчнокаменной болезни? [Текст] / Б.Х. Самедов[и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. - №1. – С.10-15.

13. Биодegradируемые материалы и методы тканевой инженерии в хирургии желчных протоков [Текст] / Т.Г. Дюжева[и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т.17, №1. – С.94-100.

14. Богер, М.М. Методы исследования поджелудочной железы [Текст] / М.М. Богер. – Новосибирск, 1982.– С. 195-209.

15. Борисов, А.Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей [Текст] / А.Е. Борисов.– СПб.: Скифия, 2003.– С.2.

16. Борисов, А. Е. Тактические подходы при острых хирургических заболеваниях живота и груди [Текст]: монография / А.Е. Борисов, В.П. Акимов. –СПб.: Изд-во Сев.-Зап. гос. мед.ун-та им. И. И. Мечникова, 2013. – 387 с.

17. Бримкулов, Н.Н. Применение опросника SF-36 для оценки качества жизни [Текст] / Н.Н. Бримкулов, Н.Ю. Сенкевич, А.Д. Калиева // Центрально-азиатский медицинский журнал. – 1998. – № 4-5. – С.236-241.

18. Быстров, С.А. Миниинвазивные вмешательства при остром холецистите, осложненном механической желтухой [Текст] / С.А. Быстров, Б.Н. Жуков // Медицинский альманах. – 2011. – № 2. – С. 87–89.

19. Вафин, А.З. Лечение стриктуры внепеченочных желчных протоков ятрогенного происхождения [Текст] / А.З. Вафин, К.И. Делибалтов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010. - №1. – С.23-27.

20. Ветшев, П.С. Диагностический подход при обтурационной желту-

хе[Текст] / П.С.Ветшев // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 6. – С. 18-24.

21. Ветшев, П.С. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы (лекция) [Текст] / П.С. Ветшев // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 50-57.

22. Ветшев, П.С. Миниинвазивные чрескожные технологии: история, традиции, негативные тенденции и перспективы [Текст]/ П.С. Ветшев, Г.Х. Мусаев, С.В. Бруслик // Анналы хирургической гепатологии. –2014. – № 1. – С. 12-16.

23. Винник, Ю.С. Хирургическая коррекция синдрома механической желтухи [Текст]/ Ю.С. Винник // Сиб. мед. журн. – 2012. –Т. 27, № 3. – С. 116–119.

24. Внутривенный холестаз – от патогенеза к лечению [Текст] / Э.П. Яковенко [и др.] // Практ. врач. – 1998. – № 13. – С. 20-23.

25. Выбор метода хирургического лечения холецистохоледохолитиаза [Текст] / Н.Ю. Коханенко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. –Т. 16, №4. – С. 56-61.

26. Выбор способа операции у больных со «свежей» травмой и стриктурами гепатикохоледоха / В.И. Белоконев [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2013. – Т.26, №2. – С.42-53.

27. Габоян, А.С. Хирургическое лечение больных раком органов билиопанкреатодуоденальной области [Текст]: автореф. дис. д-ра мед. наук / А.С. Габоян. – М., 2012. – 31 с.

28. Гагуа, А.К. Виды вмешательств на желчных протоках у больных с механической желтухой [Текст] / А.К. Гагуа // Вестник ивановской медицинской академии. – 2012. – Т.17, №.3. – С.17-21.

29. Гадиев, С.И. Хирургическое лечение ятрогенных повреждений и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков [Текст] / С.И. Гадиев, Э.М. Курбанова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.– 2011.-№7. – С.83-86.

30. Гальперин, Э.И. Классификация тяжести механической желтухи [Текст] / Э.И. Гальперин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2012. – Т.17, № 2. – С. 26-33.

31. Гальперин, Э.И. Классификация тяжести механической желтухи [Текст] / Э.И. Гальперин, О.Н. Момунова // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2014. – №1. – С. 5-9.

32. Гальперин, Э.И. Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии [Текст]/Э.И. Гальперин; под ред. Э.И. Гальперина, Т.Г. Дюжевой. – М.: Видар, 2011. – 528 с.

33. Гальперин, Э.И. Механическая желтуха: состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения [Текст] / Э.И. Гальперин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2011. – Т.16, №3. – С. 16-26.

34. Гальперин, Э.И. Недостаточность печени [Текст] / Э.И. Гальперин. – М., 1972. – 328 с.

35. Гальперин, Э.И. Нестандартные ситуации при операциях на печени и желчевыводящих путях [Текст] / Э.И. Гальперин, Ю.М. Дедерер. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.

36. Гальперин, Э.И. Оптимальный уровень билирубинемии перед выполнением операций у больных механической желтухой опухолевой этиологии [Текст] / Э.И. Гальперин, А.Е. Котовский, О.Н. Момунова // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2011. – Т.16, №1. – С. 45–51.

37. Гальперин, Э.И. Руководство по хирургии желчных путей [Текст] / Э.И. Гальперин, П.С. Ветшев. – М.: Видар, 2006. – 559 с.

38. Гальперин, Э.И. Темп декомпрессии желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии [Текст] / Э.И. Гальперин, А.Е. Котовский, О.Н. Момунова // *Хирургия*. – 2011. – № 8. – С. 33–40.

39. Гармонов, С.Ю. Перспективные методы оценки генетической детерминированной химической чувствительности организма человека [Текст] / С.Ю. Гармонов, М.И. Евгеньев, И.Е. Зыкова // *Химическая и биологическая*

безопасность.– 2003. – №11-12. – С. 3-9.

40. Геном человека и гены “предрасположенности” [Текст] / В.С. Баранов [и др.] // Введение в предиктивную медицину. – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.

41. Гончарова, И.А. Влияние промоторного полиморфизма гена TNF α (G308A) на уровень фактора некроза опухолей альфа в сыворотке крови при хронических заболеваниях лёгких и печени [Текст] / И.А. Гончарова // Генетика человека и патология: сб. науч. тр. ГУ НИИ Медицинской генетики ТНЦ СО РАМН.– Томск, 2008.– С. 67-68.

42. Горбунова, В.Н. Генетика и канцерогенез [Текст] / В.Н. Горбунова, Е.Н. Имянитов.– СПб.: СПбГПМА, 2007. – 24 с.

43. Горохов, А.В. Оптимизация диагностики и хирургического лечения стриктур желчных путей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Горохов. - Воронеж. - 2011. - 22 с.

44. Гребенев, А.Л. Опыт консервативного лечения желчнокаменной болезни препаратами хено- и урсодезоксихолевой кислотами [Текст] / А.Л. Гребенев // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 1994. –Т.4, №4.– С. 58-83.

45. Григорьева, И.Н. Полиморфизм гена APOE и литогенность желчи у лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ [Текст] / И.Н. Григорьева, М.А. Слободчикова, В.Н. Максимов // Материалы 10-го съезда НОГР. – М., 2010. – С. 81–82.

46. Гудкова, Н.А. Сравнительный анализ результатов и качества жизни после различных вариантов хирургического лечения холедохолитиаза [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Гудкова. – М., 2011. – 24 с.

47. Данилов, М.В. Хирургия поджелудочной железы [Текст]: руководство для врачей / М.В. Данилов, В.Д. Федоров.– М., 1995.– 512 с.

48. Демин, С.С. Прогностическая значимость комбинаций генетических вариантов интерлейкинов в развитии хронического калькулезного холецистита [Текст] / С.С. Демин, О.В. Черкашина // Современные проблемы науки

и образования. – 2014. – № 6; URL: www.science-education.ru/120-15817 (дата обращения: 17.05.2015).

49. Диагностика и лечебная тактика у больных с механической желтухой [Текст] / И.А. Ломакин [и др.] // Клиническая практика. – 2012. – №3. – С. 42-50.

50. Диагностика и лечение повреждений и стриктур желчных протоков/ Э.Г. Топузов [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер.11. – 2012. – Вып.1. – С.113-123.

51. Диагностика и лечение синдрома механической желтухи доброкачественного генеза [Текст] / Н.А. Майстренко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т.16,№ 3. – С. 26-34.

52. Енцов, Д.В. Холецистостомия. Показания к холецистостомии. Холецистостомия под местной анестезией [Текст] / Д.В. Енцов. – 2011. – Электрон.дан.- Режим доступа: http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31092926 (дата обращения: 09.01.2014).

53. Ермаченко, И.А. Ранняя диагностика, профилактика и лечение печеночной недостаточности у больных с механической желтухой [Текст]: автореф. дис. канд. мед.наук / И.А.Ермаченко. – Краснодар, 1995. – 11 с.

54. Желчнокаменная болезнь [Текст] / С.А. Дадвани [и др.]. - М.: Видар-М.,2000.–144с.

55. Исследование качества жизни больных в хирургии [Текст] / С.Р. Добровольский [и др.]// Хирургия. – 2008. – №12. – С.73-76.

56. Заболевания печени и желчевыводящих путей [Текст] / В.Г. Радченко [и др.]. - Спб.:СпецЛит, 2011. - 526 с.

57. Загайнов, В.Е. Ретроградные рентгено-эндоскопические и антеградные чрескожные интервенционные вмешательства на желчных протоках у больных с механической желтухой [Текст] / В.Е. Загайнов [и др.] // Клиническая медицина. – 2011. – Т.11, №4. – С.92-96.

58. Значение малоинвазивных методов декомпрессии желчных протоков в лечении больных с механической желтухой [Текст] / А.А. Завражнов [и др.]

др.]// Неотложная медицинская помощь. – 2012. – №2. – С. 54–58.

59. Иванченкова, Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей [Текст] / Р.А. Иванченкова.– М.: Атмосфера, 2006.

60. Ившин, В.Г. Чрескожные чреспеченочные диагностические и лечебные вмешательства у больных с механической желтухой [Текст] / В.Г. Ившин, А.Ю. Якунин, Ю.И. Макаров // Анналы хирургической гепатологии.– 1996.– Т.1, №1.– С. 121-131.

61. Ильченко, А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей[Текст] / А.А.Ильченко. - М., МИА, - 2011. - 880 с.

62. Ильченко, А.А. Желчнокаменная болезнь [Текст] / А.А. Ильченко.– М., 2004.– 199 с.

63. Имянитов, Е.Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты [Текст] / Е.Н. Имянитов, К.П. Хансон.– СПб.: Издат. дом СПбМАПО,2007.– 211 с.

64. Интенсивная терапия печеночной недостаточности примеханической желтухе [Текст]/ А.Н.Беляев[и др.] // Медицинский альманах.– 2012. – №2 (21). – С. 167-170.

65. Информативность интраоперационной холангиографии у больных острым холециститом [Текст] / Е.В. Нишневич [и др.] // Украинский журнал хирургии. – 2013. – Т.22, №3. – С.90-94.

66. Каримов, Ш.И. Эндобилиарные вмешательства в диагностике и лечении больных с механической желтухой [Текст] / Ш.И. Каримов.– Ташкент: Изд-во им. Ибн Сины, 1994.– 239 с.

67. Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких [Текст] / Е.И. Шмелев [и др.] // Пульмонология. – 1998. – №2. – С.79–81.

68. Качество жизни пациентов после реконструктивно-восстановительных операций при ятрогенной травме и/или стриктуре желчевыводящих протоков [Текст] / Г.А. Погосян [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. - №1. – С.100-101.

69. К вопросу лечения ятрогенных повреждений внепеченочных желчных путей [Текст] / В.В. Рыбачков [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т.5, №4. – С.705-707.

70. К вопросу о токсичности грибов вида свинушка тонкая и толстая [Текст] / С.Г. Мусселиус [и др.] // Анестезиология и реаниматология.– 2002.– №2.– С.30-35.

71. Ковалев, А.И. Постхолецистэктомический синдром: причины и тактика хирургического лечения [Текст] / А.И. Ковалев, А.А. Соколов, А.Ю. Аккуратова // Новости хирургии. – 2011. – Т.19, №1. – С.16-21.

72. Ковальчук, В.И. Печень при остром панкреатите [Текст] / В.И. Ковальчук. – Челябинск, 1993.

73. Комбинированное лечение опухолей панкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой [Текст] / Б.Я. Борисов [и др.] // Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков: Российско-Германский симпозиум.– М., 2000.– С. 18-19.

74. Комплексный подход к лечению больных желчекаменной болезнью [Текст] / Т.Э. Скворцова [и др.] // Врач. - 2011 - № 4. - С. 2-6.

75. Кононенко, С.Н. Диагностика механической желтухи и пути повышения эффективности мининвазивных технологий, направленных на ее ликвидацию [Текст] / С.Н. Кононенко, С.В. Лимончиков // Хирургия. – 2011. – № 9. – С. 4-10.

76. Корнилов, Н. Сравнительная оценка среднесрочных функциональных исходов одномышцелкового и тотального эндопротезирования коленного сустава с использованием различных балльных систем [Текст] / Н. Корнилов, Т.А. Куляба, Р.Э. Федоров // Травматология и ортопедия России. – 2012. – №3 (65). –С. 12-20.

77. Котив, Б.Н. Хирургическое лечение неопухолевой механической желтухи [Текст] / Б.Н. Котив [и др.] // Український журнал хирургії. – 2013. – Т.22, №3. – С.50-57.

78. Котов, М.С. Оценка качества жизни пациентов, связанного со здо-

ровьем [Текст] /М.С. Котов, В.И. Подолужный // Медицина Кузбасса. – 2007. – №3. – С.15-18.

79. Котовский, А.Е. Эндоскопические технологии в лечении заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны [Текст] / А.Е. Котовский[и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т.15, №.1. – С.9-18.

80. Кошель, А.П. Качество жизни пациентов и принципы реконструктивно-пластической абдоминальной хирургии [Текст] / А.П.Кошель // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2014. - №1. – С. 6-10.

81. Кравченко, Н.О.Значення генетичних факторів у розвитку і прогресуванні стеатозу печінки[Текст] /Н.О.Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерол.– 2004.– № 4.– С. 107-114.

82. Крылов, Н.Н. Качество жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после хирургического лечения [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед.наук /Н.Н.Крылов. – М., 1997. – 43с.

83. Кудряшова, И.В. Ранняя диагностика хронического панкреатита с позиции использования ультразвуковой томографии и индекса качества жизни[Текст] /И.В.Кудряшова. – Смоленск, 2003. – 20с.

84.Кукес, В.Г.Клиническая фармакология[Текст] /В.Г.Кукес,Н.П. Бочков.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 460 с.

85. Курбанов, Д.М. Осложнения лапароскопической холецистэктомии [Текст] / Д.М. Курбанов, Н.И. Расулов, А.С. Ашуров // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 366-373.

86. Курбонов, К.М. Несостоятельность швов билиодигестивного анастомоза [Текст] / К.М. Курбонов, Н.М. Даминава, Д.А. Абдуллоев // Анналы хирургической гепатологии. - 2009. - №3. - С.36-40.

87. Курбонов, К.М. Повышение герметичности билиодигестивных анастомозов [Текст] / К.М. Курбонов, Н.М. Даминава // Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны». – 2011. - №1. – С.12-15.

88. Лазебник, Л.Б. Желчнокаменная болезнь. Пути решения проблемы [Текст] / Л.Б. Лазебник, А.А. Ильченко // Терапевт.арх.– 2005.– №2.– С. 5-10.

89. Лейшнер, У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей [Текст] / У. Лейшнер.– М.: Геотар - Мед, 2001. – 264с.

90. Лечебно-диагностический алгоритм для больных механической желтухой различной этиологии [Текст] / В. И. Никольский[и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 1 (29). – С. 62–69.

91. Липидный состав желчи, двигательная функция желчного пузыря и распространенность заболеваний желчевыводящих путей у коренных и пришлых жителей Эвенкии [Текст] / Э.В. Лукичева [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. - №4. - С.23-26.

92. Логинов, А.С. Хронические гепатиты и циррозы печени [Текст]/ А.С.Логинов, Ю.Е. Блок.– М.: Медицина, 1987. – 209 с.

93. Лотов, А.Н. Минимально инвазивные технологии в диагностике и лечении обтурационной желтухи [Текст] / А.Н. Лотов, А.А. Машинский, П.С. Ветшев // Тихоокеанский мед. журн. – 2004. – №1. – С. 9-11.

94. Лужников, Е.А. Детоксикационная терапия: руководство для врачей [Текст] / Е.А. Лужников, Ю.С. Гольдфарб, С.Г. Мусселиус.– СПб.: Лань, 2000.– 192 с.

95. Маврин, М.И. Атлас хирургических операций [Текст] / М.И. Маврин, Д.М. Красильников, В.М. Маврин.– Казань: КГМУ, 2006.– С.274-276.

96. Майоров, М.М. Механическая желтуха калькулезной этиологии: патогенез, осложнения и лечебная тактика [Текст] / М.М. Майоров, И.Г. Дряженков // Клинич. медицина. – 2012. – Т. 90, № 5. – С. 12–17.

97. Майстренко, Н.А. Практикум по неотложной абдоминальной хирургии [Текст]/ Н.А. Майстренко. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2011. – 286 с.

98. Майстренко, Н.А. Синдром механической желтухи доброкачественного генеза: оптимизация диагностических и лечебных подходов [Текст] / Н.А. Майстренко, П.Н. Ромашенко, Е.Ю. Струков // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: материалы XX Международного кон-

гресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ. – Донецк: Издатель А.Ю. Заславский, 2013. – С. 118.

99. Максимов, В.А. Применение озона в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [Текст] / В.А.Максимов, С.Д. Каратаев, А.Л.Чернышев // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 1997. – Т.7, №4. – С. 50-53.

100. Малоинвазивные вмешательства в лечении механической желтухи [Текст] / О.С.Шкроб [и др.] // Хирургия.– 1998.– № 9.– С.52-59.

101. Мансуров, Х.Х. Важнейшие проблемы современной гепатологии [Текст] / Х.Х. Мансуров // Клинич. медицина.– 1987.– Т. 65, №11.– С. 59-64.

102. Методы декомпрессии билиарной системы в лечении больных с синдромом механической желтухи [Текст] / А.Я. Мальчиков [и др.] // Практическая медицина. – 2011. – № 49. – С. 84-87.

103. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы (лекция) [Текст] / П.С. Ветшев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т.16, № 3. – С. 50-57.

104. Механическая желтуха: современные взгляды на проблему диагностики и хирургического лечения [Текст] / Ю.А. Пархисенко [и др.] // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 3. – С. 202-214.

105. Минимально-инвазивные вмешательства в комплексном лечении механической желтухи [Текст] / В.Б. Шуматов [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. - №4. – С.47-48.

106. Мустафина О.Е. Полиморфизм генов CYP2D6, CYP3A5 и CYP3A4 в популяции русских, татар и башкир [Текст] / О.Е. Мустафина и др. // Генетика. – 2015. – Т. 51 . - №1. – С. – 109-119.

107. Назаренко П.М. Хирургическая анатомия терминального отдела общего желчного протока [Текст] / П.М. Назаренко, Д.П. Назаренко, А.Л. Локтионов // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т.15, №4.– С.76-80.

108. Неблагоприятная экология и молекулярные системы перспектив-

ной диагностики высокого риска развития онкозаболеваний (на примере рака молочной железы) [Текст] / В.В. Артамонов [и др.] // Вестник НИИ Молекулярной медицины «Молекулярная медицина и биобезопасность».- М.: Издат. дом "Русский врач", 2004. – Вып. 4. – С. 37-54.

109. Никольский, В.И. Трансдуоденальные вмешательства на жёлчевыводящих путях: ошибки, неудачи, осложнения и их профилактика [Текст]/ В.И. Никольский, А.В. Герасимов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 4 (24). – С. 165–177.

110. Новик, А.А. Концепция исследования качества жизни в медицине [Текст] / А.А. Новик, Т.А. Ионова, П. Кайнд.– СПб.: Элби, 1999.– С.139-140.

111. Новик, А.А. Исследование качества жизни в клинической медицине [Текст] / А.А.Новик, Т.А.Ионова // Вестн. национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.– М., 2006.– Т.1, №1.– С.91.

112. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине [Текст] / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320с.

113. Новый взгляд на профилактику осложнений при лапароскопической холецистэктомии [Текст] / Г.В. Фомов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 4. – С. 79–83.

114. Новячкин, В.Н. Качество жизни пациентов при хирургическом лечении хронических риносинуситов [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Н. Новячкин. – М., 2007. – 25с.

115. Опыт лечения эндоскопически «трудного» холедохолитиаза «традиционными» и рентенохирургическими способами [Текст] / В.А. Лазаренко [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. - №4. – С. 85 – 91.

116. Орлова, Ю.Н. Холестероз желчного пузыря. Клинико-сонографическое исследование [Текст]: дис. канд. мед. наук / Ю.Н. Орлова.

– М., 2004.–188 с.

117. Осложнения эндоскопических транспапиллярных вмешательств у больных доброкачественными заболеваниями желчных протоков [Текст] / С.В. Тарасенко [и др.]// *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – Т.15, №1. – С.12-16.

118. Парфенов, И.П. Печеночная недостаточность при механической желтухе опухолевого генеза, основные принципы профилактики и лечения [Текст]: автореф. дис. д-ра мед. наук / И.П.Парфенов.– Воронеж, 2000.– 35 с.

119. Паршиков, В.В. Осложнения желчнокаменной болезни и хирургического вмешательства как причины постхолецистэктомического синдрома [Текст] / В.В. Паршиков [и др.] // *Медицинский альманах*. – 2010. – Т.18, №5. – С.266-269.

120. Патютко, Ю.И. Пути улучшения переносимости гастропанкреато-дуоденальной резекции [Текст] / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, И.В.Сагайдак // *Хирургия*.– 2002.– №10.– С.29-32.

121. Патютко, Ю.И. Рак поджелудочной железы: диагностика и хирургическое лечение на современном этапе [Текст] / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1998.– Т.3, №1.– С. 96-111.

122. Пластика внепеченочных желчных протоков трубчатым ауто-трансплантатом из тонкой кишки [Текст] / П.В. Марков [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2010. - №11. - С.48-53.

123. Погосян, Г.А. Ятрогенные повреждения внепеченочных желчных протоков, результаты хирургического лечения [Текст]: автореф. дис. ... канд.мед.наук / Г.А.Погосян. - Ставрополь, 2014. – 20 с.

124. Применение компрессионных билиодигестивных анастомозов в хирургическом лечении обструкции желчных протоков [Текст] / А.А. Шалимов [и др.] // *Клинич. хирургия*.– 2000.– №12.– С.5-8.

125. Приоритетные направления в лечении больных с механической желтухой [Текст] / Ю.Л. Шевченко [и др.] // *Анналы хирургической гепато-*

логии. – 2011. – Т.16, №3. – С. 9-15.

126. Распространенность и факторы риска заболеваний желчевыводящих путей у коренных и пришлых жителей Хакасии / Ю.Л. Тонких [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). - 2013. -Т.118, №3. - С.89-91.

127. Ретроградное стентирование желчевыводящих путей при патологии панкреатобилиарной области [Текст] / И.М. Сайфутдинов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т.94, №3. – С.311-315.

128. Родионов, В.В. Калькулезный холецистит[Текст] /В.В. Родионов, М.И. Филимонов, В.М. Могучев.– М.: Медицина, 1991.– 320 с.

129. Розен, В.В. Современный подход к лечению пациентов с синдромом механической желтухи [Текст] / В.В. Розен, А.В. Герасимов // Новые задачи современной медицины: материалы Междунар. науч. конф. (Пермь, январь 2012 г.). – Пермь: Меркурий, 2012. –С. 79-82.

130. Роль методов интервенционной радиологии в лечении больных раком гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненным механической желтухой[Текст] / П.Г.Таразов [и др.]// Вопр. онкологии.– 2002.–№2.– С.238-243.

131. Роль полиморфизмов генов фазы II биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S-трансфераз и семейства N-ацетилтрансфераз в предрасположенности к раку легкого у работников ПО «Маяк» [Текст] / Г.Г. Русинова [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2014. - №4. – С. 350-359.

132. Русинов, В.М. Хирургическое лечение рубцовых стриктур проксимальных желчевыводящих протоков[Текст] / В.М. Русинов, В.П. Сухоруков, В.В. Булдаков // Фундаментальные исследования. – 2011. - №10 (часть2). – С.380-383.

133. Рыдловская, А.В. Функциональный полиморфизм гена TNF- α и патология[Текст] /А.В. Рыдловская, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление.– 2005.– Т.4,№3.– С.4-10.

134. Рязанова, И.И. Отдаленные результаты и качество жизни больных после хирургического лечения панкреонекроза и его исходов[Текст]: авто-

реф. дис. ... канд. мед. наук /И.И. Рязанова. – Волгоград, 2007. – 25с.

135. Свиридов, А.В. Холестероз желчного пузыря (патогенез, лечение)[Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / А.В. Свиридов. – М.,2001.– 30 с.

136. Современные варианты билиарной декомпрессии при обструктивных заболеваниях панкреатодуоденальной зоны [Текст] / Н.Н. Велигоцкий [и др.] // Материалы XX Международ. Конгресса Ассоциации хирургов - гепатологов стран СНГ (Донецк, 18–20 сентября 2013 г.). – Донецк, 2013. – С. 89.

137. Современный подход к выбору сроков эндобилиарного протезирования у больных механической желтухой опухолевого генеза [Текст] / Б.Х. Калаханова [и др.]// Клинич. медицина. – 2014. – Т.6,№4. – С. 97-101.

138. Спектр жирных кислот и липидов сыворотки крови у лиц с холелитиазом среди коренного и пришлого населения Хакасии [Текст] / Ю.Л. Тонких [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. - 2013.-№2.-С.104-109.

139.Сравнительная оценка особенностей хирургического вмешательства, послеоперационного периода и качества жизни больныхпосле нефрэксии с использованием аутопластики и синтетическогоимплантата [Текст]/ А.Н. Митрошин[и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9 (3). – С. 414–417.

140. Тихомирова, Г.И. Качество жизни как критерий оценки эффективности восстановительного лечения язвенной болезни [Текст] / Г.И. Тихомирова // Фундаментальные исследования. – 2012. - №2 (часть 2). – С.368-371.

141. Тонких, Ю.Л. Helicobacter Pylori и заболевания желчевыводящих путей: существует ли взаимосвязь? [Текст] / Ю.Л. Тонких, В.В. Цуканов // Врач. - 2013. - №10. - С.66-68.

142. Транскутанная транспеченочная микрохолецистостомия в предоперационной подготовке при обтурационной желтухе [Текст] / А.Г. Голубев[и др.] // Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии: сб. тезисов 40-й науч. сессии. – М., 2014. – С. 188.

143.Транспапиллярные миниинвазивные вмешательства при холедохолитиазе [Текст] / О.И. Охотников [и др.] // Анналы хирургической гепатоло-

гии. – 2011.– Т.16,№1. – С. 58-63.

144. Ультразвуковая диапевтика при остром обтурационном холецистите у пациентов пожилого и старческого возраста [Текст]/ В.И. Давыдкин[и др.] // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. – 2015. – № 7-6. – С. 14-18.

145. Фадеенко, Г.Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита [Текст] /Г.Д.Фадеенко,Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія.– 2005.– № 3. – С. 88-95.

146. Фармакогенетика и современная медицина [Текст] / В.В. Ляхович [и др.] // Вестн. РАМН. – 2004. – № 10. – С. 40-45.

147. Федоров, А.Г. Осложнения эндоскопических транспапиллярных вмешательств и способы их профилактики и лечения (Обзор литературы) [Текст] / А.Г. Федоров, С.В. Давыдова, А.Е. Климов // Неотложная медицинская помощь. – 2012. – № 3. – С. 29–35.

148. Федоров, В.Э. Механическая желтуха неопухолевого генеза[Текст]: монография /В.Э. Федоров, А.П. Власов, И.В. Федосейкин. – М.: Наука, 2014. –233 с.

149. Формирование внутripеченочной парадренажной соединительной ткани при наружном дренировании желчных протоков в эксперименте / В.А. Лазаренко[Текст] // Врач-аспирант. – 2014. – Т.62. №1.3. – С. 377 – 386.

150. Фульминантная печеночная недостаточность как проявление отравления гепатотоксичными грибами [Текст] / В.И. Черный [и др.] // Клинич. эфферентология.– 2004.– №4.– С. 17-23.

151. Хазанов, А.И. Функциональная диагностика болезней печени [Текст] / А.И. Хазанов.– М.: Медицина, 1998.– 304 с.

152. Хамитов, Р.Ф. Оценка качества жизни при хронической бронхолегочной патологии [Текст] /Р.Ф. Хамитов,Л.Ю. Пальмова, В.Г. Новоженев // Рос. мед. вестн. – 2004. – №3. – С.13-19.

153. Хачатрян, Р.Г. Диагностика и хирургическое лечение механической желтухи желчнокаменного и опухолевого генеза[Текст]: автореф. дис.

... д-ра мед. наук / Р.Г. Хачатрян. – Томск, 1990. – 26 с.

154. Хирургическая тактика лечения холедохолитиаза, осложненного механической желтухой, у больных с измененной анатомией билиодуоденальной области [Текст] / С.Г. Шаповальянц [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 10. – С. 35–38.

155. Хирургическое лечение больных механической желтухой опухолевой этиологии [Текст] / М.В. Данилов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 1997. – Т.2, №2 – С.110-116.

156. Хирургическое лечение больных со «свежими» повреждениями внепеченочных желчных протоков / А.З. Вафин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т.19, №1. – С.75-80.

157. Хоконов, М.А. Свободнорадикальные процессы у больных острым калькулезным холециститом [Текст] / М.А. Хоконов, Е.В. Силина, В.А. Ступин // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2011. – №2.- С.58-64.

158. Хункуй, И. Пути улучшения результатов лечения больных с травмами и стриктурами внепеченочных желчных протоков [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И. Хункуй. - Самара, 2013. - 16 с.

159. Царев, М.И. Современные принципы хирургического лечения больных с опухолями печени и проксимальных желчных путей [Текст]: дис. д-ра мед. наук / М.И. Царев. – М., 2009. – 337 с.

160. Чевокин, А.Ю. Технические особенности формирования прецизионных анастомозов при рубцовых стриктурах желчных протоков [Текст] / А.Ю. Чевокин // Анналы хирургической гепатологии. 2011. – Т.16, №3. – С.79-87.

161. Чрескожная чреспеченочная эндобилиарная литотрипсия в лечении пациентов с мегахоледохолитиазом [Текст] / В.А. Лазаренко [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т.7. № 2. – С. 146–151.

162. Чрескожное чреспеченочное дренирование желчных путей при механической желтухе [Текст] / В.С. Савельев [и др.] // Хирургия. – 1988. – №

1.– С. 3-7.

163. Чрескожные чреспечёночные вмешательства при билиарной гипертензии / В.И. Никольский[и др.] // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2013. – № 10. – С. 72–76.

164. Чучалин, А.Г. Качество жизни при хронических обструктивных болезнях легких[Текст] /А.Г. Чучалин, Н.Ю. Сенкевич, А.С. Белевский. – М., 2000. – 160с.

165. Шаповальянц, С.Г. Выбор метода декомпрессии желчных путей при механической желтухи [Текст] / С.Г. Шаповальянц, А.Ю. Цкаев, Г.В. Грушко // Анналы хирургической гепатологии. – 1997. – Т.2,№2. – С.117-122.

166. Шептулин, А.А. Новая система оценки клинических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / А.А. Шептулин // Рос. журн. гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии. – 2008. – №4. – С.23-27.

167. Эндоскопические и ультразвуковые малоинвазивные вмешательства в абдоминальной хирургии [Текст]: монография / И.Н. Пиксин [и др.]. – М.: Наука, 2011. – 148 с.

168. Эндоскопическое лечение послеоперационных стриктур желчных протоков (20-летний опыт) [Текст] / С.Г. Шаповальянц [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т.16, №2. – С.10-18.

169. Эндоскопия в диагностике и лечении механической желтухи доброкачественного генеза [Текст] / С.А. Габриэль [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 272–276.

170. Aaronson, N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodological issues [Text] / N.K. Aaronson // Control Clin Trials. – 1989. –Vol.10. – P.195-208.

171. A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP [Text] / M.A. Khashab [et al.]// Digestive diseases and sciences. – 2015. – Vol.60, № 2. – P.557-565.

172. Acute liver failure secondary to metastatic liver infiltration: case report and review of the literature [Text] / C. Vanmarcke [et al.] // *Ann diag path.* – 2013. – Vol.76, № 4. – P. 436–444.

173. Addley J. Advances in the investigation of obstructive jaundice [Text] / J. Addley, R.M. Mitchell // *Current gastroenterology reports.* – 2012. – Vol.14, №6. – P.511-519.

174. Aiura, K. Current status of endoscopic papillary balloon dilation for the treatment of bile duct stones [Text] / K. Aiura, Y. Kitagawa // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2011. – Vol. 18, № 3. – P. 339–345.

175. A meta-analysis of the effect of preoperative biliary stenting on patients with obstructive jaundice [Text] / C. Sun[et al.] // *Medicine (Baltimore).*–2014. – Vol. 93, №26. – P. e 189.

176. Andrade, A.C. Surgical reconstruction of post-cholecistectomy cicatricial biliary stenosis [Text] / A.C. Andrade // *Rev Col Bras Cir.* – 2012. – Vol.39, N2. – P.99-104.

177. A novel technique for hepaticojejunostomy for nondilated bile ducts: a purse-string anastomosis with an intra-anastomotic biodegradable biliary stent [Text] / J. Laukkarinen [et al.] // *American Journal of Surgery.* –2010. – Vol.200, Is. 1. – P.124-130.

178. Association of the TNF- α –308 G/A promoter polymorphism with insulin resistance in obesity[Text] /B. Dalziel [et al.] // *Obes Res.*–2002. – Vol.10. – P.401-407.

179. Biopsy case mix and diagnostic yield at a Malawian central hospital [Text] / P. Mtonga [et al.] // *Int. J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 25, № 3. –P. 62–66.

180. Bowling, A. Measuring Disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales[Text]/A. Bowling. – Buckingham: Open University Press,1996. –Vol.208.

181. Buddingh, K.T. The Critical View of Safety and Routine Intraoperative Cholangiography Complement Each Other as Safety Measures During Cholecystectomy [Text] / K.T. Buddingh, B.N. Vincent // *J Gastrointest Surg.* – 2011. –

Vol.15, N.6. – P.1069-1070.

182. Cameron, J.L. Obstructive Jaundice [Текст] / J.L. Cameron // Current Surgical Therapy. – 2014. – P. 427-429.

183. Can a small endoscopic sphincterotomy plus a large-balloon dilation reduce the use of mechanical lithotripsy in patients with large bile duct stones? [Text] / T.H. Kim [et al.] // Surg Endosc. – 2011. – Vol. 28, № 10. – P. 3330–3337.

184. Cella, D.F. Manuel: Functional Assessment of Cancer Therapy [Text] / D.F. Cella. –N.Y.: Scales, 1992.

185. Characteristics of delayed hemorrhage after endoscopic sphincterotomy [Text] / K.O. Kim [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 532–538.

186. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors [Text] /T. Koller[et al.] // Scand. J. Gastroenterol. 2012; 47(2):197-203.

187. Clinical significance of preoperative biliary drainage for patients with moderate jaundice: a prospective non-randomized controlled study [Text] / Z. Lan [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi.– 2015. – Vol. 13, №95 (2). – P.93-95.

188. Choledochoduodenostomy: is it really so bad? [Text] / W.M. Leppard [et al.] // J Gastrointest Surg. 2011. – Vol.15, N.5. – P.754-757.

189. Clinical features and treatment of sump syndrome following hepaticojejunostomy [Text] / G. Marangoni [et al.] // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2011. – Vol.10, N3. – P.261-264.

190. Cojocar, C. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone disease [Text] / Cojocar C., Pandele G.I. // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. - 2010. - №114 (3). – P. 677–682.

191. Common and Rare Variants of the Biliary Tree: Magnetic Resonance Cholangiographic Findings and Clinical Implications [Text] / S.Y. Lyu [et al] // J Radiol Sci/ 2012. – Vol.37, -N 2. – P.59-67.

192. Comparison of Infection between Internal-External and External Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in Treating Patients with Malignant Ob-

structive Jaundice [Text] / C. Xu [et al.] // Asian Pacific journal of cancer prevention. – 2015. – Vol.16, № 6. – P.2543-2546.

193. Comparison of prognosis between patients of pancreatic head cancer with and without obstructive jaundice at diagnosis [Text] / B. Nakata [et al.] // Int. J. Surg. – 2013. – Vol. 11, № 4. – P. 344–349.

194. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and their risk factors [Text] / M. Kostrzevska [et al.] // Adv. Med. Sci. – 2011. – Vol. 56, № 1. – P. 6–12.

195. Couraud, S. Concern on quality-of-life analysis in the OPTIMAL study [Text] / S. Couraud, T. Schuster, S. Suissa // Ann. Oncol. – 2013. – Vol. 24, № 8. – P. 2196–2197.

196. Costamagna, C. Current treatment of benign biliary strictures [Text] / C. Costamagna, I. Boškoski // Ann Gastroenterol. – 2013. – Vol.26, N.1. – P.37-41.

197. Costamagna, C. Update in biliary endoscopy [Text] / C. Costamagna [et al.] // Dig Dis. – 2011. – Vol.29 (Suppl.1). – P.3-8.

198. CT vs. MRCP in choledocholithiasis jaundice [Text] / I.Petrescu [et al.] // Journal of medicine and life. – 2015. – Vol.8, № 2. – P.226-231.

199. Cytochromes P450 2A6, 2E1, and 3A and production of protein-aldehyde adducts in the liver of patients with alcoholic and non-alcoholic liver diseases [Text] / O.Niemela [et al.] // J.Hepatol.– 2000.– Vol.33, №6.– P. 893-901.

200. Cytokine gene polymorphisms and the susceptibility to liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C [Text] / M.J. Bahr [et al.] // Liver Int. – 2003. – Vol. 23, № 6. – P.420-425.

201. Daly, A.K. Pharmacogenetics of the cytochromes P450 [Text] / A.K. Daly // Curr. Top Med. Chem.– 2004. – Vol.4, №16. – P.733-1744.

202. Decreased alcohol consumption in outpatient drinkers is associated with improved quality of life and fewer alcohol-related consequences [Text] / K.L. Kraemer [et al.] // J. Gen. Int. Med. – 2002. – Vol.17, №5. – P.382–386.

203. Deviere J. Preliminary results from a 187 patients multicenter prospective trial using metal stents of benign biliary strictures [Text] / J. Deviere, N. Red-

dy, A. Puspok // *Gastrointest Endosc.* – 2012. – Vol.75. – P.123-128.

204. Diagnostic Accuracy of MRCP as Compared to Ultrasound/CT in Patients with Obstructive Jaundice [Text] / A. Singh[et al.] // *Journal of clinical and diagnostic research.* – 2014. – Vol.8, № 3. – P.103-107.

205. Dilation-assisted stone extraction: an alternative method for removal of common bile duct stones [Text] / G. Li [et al.] // *Digestive diseases and sciences.* – 2014. – Vol.59, № 4. – P.857-864.

206. Discrepancy rates in liver biopsy reporting [Text] / R. Colling [et al.]// *J clin path.* – 2014. – Jun 26. – P. 202–261.

207. Dumonceau, J.M. Biliary stenting indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline [Text] / J.M. Dumonceau, A. Tringali, D. Blero // *Endoscopy.* – 2012. – Vol.44. – P.277-298.

208. Duodenum-preserving pancreatic head resection in patients with benign and borderline tumors of the pancreatic head [Text]/ M. Siech [et al.] // *Langenbeck's Arch Surg.*– 2000.– Vol.385.– P.229-233.

209. Endoscopic retrograde biliary drainage for the liver metastases from colorectal cancer and obstructive jaundice [Text] / Y. Kitasato [et al.] // *Gan. To Kagaku Ryoho.* – 2012. – Vol. 39, № 12. – P. 1860–1862.

210. Endoscopic sphincterotomy associated cholangitis in patients receiving proximal biliary self-expanding metal stents [Text] / H. Zhou [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2012. – Vol.11,№ 6. – P. 643–649.

211. ERCP procedures in a Finnish community hospital: a retrospective analysis of 1207 cases [Text] / A. Siiki [et al.] // *Scand. J. Surg.* – 2012. – Vol. 101, № 1. – P. 45–50.

212. Etiology and epidemiology of obstructive jaundice in Continental Croatia [Text] / A.G. Gracanin [et al.] // *Coll. Antropol.* – 2013. – Vol. 37, № 1. – P. 131–133.

213. Evaluation of GERD symptoms during therapy [Text]/ H. Monnenkes [et al.] // *Digestion.* – 2007. – Vol.75. – P.41-47.

214. Frey procedure for the treatment of chronic pancreatitis associated with common bile duct stricture [Text] / L. Rebibo[et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2013. – Vol.12, №.6. – P.637-644.

215. Goessmann, H. Biliodigestive anastomosis: Indications, complications and interdisciplinary management [Text] /H. Goessmann, S.A. Lang et al // *Chirurg.* – 2012. – Vol.83, N.12. – P.1097-1108.

216. Guschieri, A. Operative manual of endoscopic surgery [Text]/ A. Guschieri, G. Buess, J. Perissat.– Berlin: Springer-Verlag; New York, 1993.– Vol.2.– 273 p.

217. Hall, R. Observer variation in assessment of results of surgery for peptic ulceration [Text]/R. Hall // *Br. Med. J.* – 1976. – №1. – P.814-816.

218. Health survey: Manual and interpretation guide[Text]/ J.E.Ware [et al.]. – Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 2003. – 189p.

219. Heidenhain, C. Hepatobiliary anastomosis techniques [Text] / C. Heidenhain, R. Rosch, U.P. Neumann // *Chirurg.* – 2011. – Vol.82, N1. – P.7-10.

220. Hepatic emphysema associated with ultrasound-guided liver biopsy in a dog [Text] / F. Westgren [et al.] // *J Clin path.* – 2014. – Vol. 56, № 1. –P. 25.

221. Hunt, R.H. Quality of Life - the challenges ahead [Text]/ R.H. Hunt // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol.199. – P.2-4.

222. Hutchison, R.L. César Roux and his original 1893 paper [Text] / R.L. Hutchison, A.L. Hutchison // *Obes Surg.* – 2010. – Vol.20, №.7. – P.953-956.

223. Impact of technical modification of endoscopic papillectomy for ampullary neoplasm on the occurrence of complications [Text] / K. Ito [et al.] // *Dig Endosc.* – 2012. – Vol. 24, № 1. – P. 30–35.

224. Incidence of bactobilia increases over time after endoscopic sphincterotomy [Text] / J.S. Reinders [et al.] // *Dig. Surg.* – 2011. – Vol. 28, № 4. – P. 288–292.

225. Induction of experimental obstructive cholestasis in mice [Text] / C.G. Tag [et al.] // *Laboratory animals.* – 2015. – Vol. 49, № 1 (Suppl). – P.70-80.

226. Interventional Optical Molecular Imaging Guidance during Percutane-

- ous Biopsy [Text] / R.A. Sheth[et al.] // Radiol.–2014.–Vol.271, № 3.–P. 770–777.
227. Jabłońska, B. Hepatectomy for bile duct injuries: When is it necessary? [Text] / B.Jabłońska // World J Gastroenterol.–2013.–Vol.19, №.38.–P.6348-6352.
228. Jakobsen, H.L. Endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy is safe and effective[Text] / H.L. Jakobsen, P. Vilmann, J. Rosenberg // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. – 2011. – Vol. 21, № 6. – P. 450–452.
229. Jeong, S.U. [Obesity and gallbladder diseases][Text] / S.U. Jeong, S.K. Lee // Korean J. Gastroenterol. –2012. -№59(1). – P.27-34.
230. Johnston, D.A. therapeutic index (scoring system) for evaluation of operation for peptic ulcer [Text]/ D. Johnston // Gastroenterology. – 1976. – Vol.70. – P.433-438.
231. Kaplowitz, N. Mechanisms of liver cell injury [Text]/ N. Kaplowitz // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32, № 1. – P. 39-47.
232. Kinzler, K.W. Genetic instability in colorectal cancers [Text] / K.W. Kinzler, B. Vogelstein // Nature.– 1997.– Vol. 386(6625).– P. 623-627.
233. Kosmidis, P. Quality of life as anew end point [Text] / P. Kosmidis // Chest. – 1996.– Vol.109, №3.– P.110-112.
234. Kucukav, F. Percutaneous biliary intervention for primary sclerosing cholangitis in a patient with situs inversus totalis [Text] / F. Kucukav, R. S. Okten, T. Cumhur // Turk J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 22, № 6. – P. 636–640.
235. Laparoendoscopic rendezvous versus preoperative ERCP and laparoscopic cholecystectomy for the management of cholecysto-choledocholithiasis: interim analysis of a controlled randomized trial [Text] / G. Tzovaras [et al.] // Ann Surg. – 2012. – Vol. 255, № 3. – P. 435–439.
236. Lee, S.C. Tumor necrosis factor alpha gene G-308A polymorphism in the metabolic syndrome [Text] / S.C. Lee // Metabolism. – 2000. – Vol.49, №8. – P.1021-1024.
237. Li, X.P. Correlation between NAT2 gene polymorphism and cirrhotic portal hypertension in the Chinese population [Text] / X.P. Li [et al.] // Genetic

testing and molecular biomarkers. - 2015 Mar;19(3):138-43.

238. Malignant biliary obstructions: can we predict immediate postprocedural cholangitis after percutaneous biliary drainage? [Text] / S. Ahn [et al.] // Support Care Cancer. – 2013. – Vol. 21, № 8. – P. 2321–2326.

239. Martin, C. A quality of life questionnaire adapted to duodenal ulcer therapeutic trials [Text] / C. Martin, P. Marquis, S. Bonfils // Scand. J. Gastroenterol.– 1994. – Vol.206 (Suppl.). – P.40-43.

240. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice [Text] / Y. Fang [et al.] // The British journal of surgery. – 2013. – Vol.100, №12. – P.1589-1596.

241. Metabolic syndrome and gallstone disease [Text] /L.Y. Chen[et al.] // World J Gastroenterol. – 2012. - №18(31). – P.4215-20.

242. Metabolic syndrome and insulin resistance in relation to biliary tract cancer and stone risks: a population-based study in Shanghai [Text] / F.M. Shebl [et al.] // China. Br. J. Cancer. – 2011. -№ 105(9).– P.1424-9.

243. Metzger, J. 1-year follow-up of laparoscopic cholecystectomy in an unselected patient sample. Objective findings and subjective status [Text]/ J. Metzger, C. Muller // Helv. Chir. Acta. – 1994. – Vol. 60, №5. – P. 767-772.

244. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma [Текст] / O. Farges [et al.]// The British journal of surgery. – 2013. – Vol.100, № 2. – P.274-283.

245. Murray, F.E. Non-mucin proteins in the organic matrix of cholesterol gallstones [Text]/ F.E. Murray, B.F. Smith // Gastroenterology.–1987. – Vol.92, №2 (Pt.2). – P. 1758- 1766.

246. Murai, R. Percutaneous stenting for malignant biliary stenosis [Text]/ R. Murai, Ch. Hashig, A. Kusujama // Surgical endoscopy.– 1991.– Vol.5.– P.140.

247. New quantitative techniques for presenting survey questions. Questionnaires[Text] /C.Cannel [et al.]. –Thousand Oaks: SAGE Publications, 2004. – P.4.

248. Nordin, A. Treatment of biliary complications after laparoscopic cholecystectomy [Text] / A. Nordin, J.M. Gronroos, A. Makisalo // Scand J Surg. –

2011. – Vol.100. – P.42-48.

249. Obstructive Jaundice Secondary to Primary Duodenal Lymphoma with CMV Duodenitis Causing Upper GI Bleed in Retro-Positive Patient: A Case Report [Text] / B.B. Patil [et al.] // *Indian J. Surg.* – 2013. – Vol. 75, № 1. – P. 68–70.

250. Open-label clinical trial comparing the clinical and economic effectiveness of using a polyurethane film surgical dressing with gauze surgical dressings in the care of postoperative surgical wounds [Text] / Arroyo A. Abejón [et al.] // *Int. Wound J.* – 2013. – Vol.12, №13. - P. 285-292.

251. Outcome of simple use of mechanical lithotripsy of difficult common bile duct stones [Text] / W.H. Chang [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, № 4. – P. 593–596.

252. Palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice using biliary drainage with subsequent transarterial chemoembolization [Text] / J. Choi [et al.] // *J. Palliat. Med.* – 2013. – Vol. 16, № 9. – P. 1026–1033.

253. Pasternak, A. Loss of gallbladder interstitial Cajal-like cells in patients with cholelithiasis [Text] / A. Pasternak, K. Gil, A. Matyja // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2013. – V.25, N1. – P.17-24.

254. Percutaneous transhepatic hybrid biliary endoprosthesis using both plastic and metallic stents for palliative treatment of malignant common bile duct obstruction [Text] / T. Fujita [et al.] // *Eur. J. Cancer Care.* – 2013. – Vol. 22, № 6. – P. 782–788.

255. Role of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidates for pancreatoduodenectomy or hepatic resection: highlights and drawbacks [Text] / C. Iacono [et al.]// *Annals of surgery.* – 2013.– Vol.257, № 2.– P.191-204.

256. Poor outcome and quality of life in female patients undergoing secondary surgery for recurrent peptic ulcer disease [Text]/ G.V. González-Stawinski [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2002. – Vol.6, №3. – P.396-402.

257. Post liver transplant presentation of needle-track metastasis of hepato-

cellular carcinoma following percutaneous liver biopsy [Text] / D. Joyce [et al.]// BCR. – 2014. – Vol. 9. – P. 345–352.

258. Predictors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prognostic model for early discharge [Text] / S.M. Jeurnink [et al.] // Surg Endosc. – 2011. – Vol. 25, № 9. – P. 2892–2900.

259. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice [Text] / Y. Fang [et al.]// Cochrane Database Syst Rev. – 2012. – Vol. 12. – P. 9.

260. Preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma undergoing major hepatectomy [Text] / J.J. Xiong [et al.]// World journal of gastroenterology. – 2013. – Vol.14, №19 (46). – P.8731- 8739.

261. Prevalences of and risk factors for biliary stones and gallbladder polyps in a large Chinese population [Text] / Q. Xu [et al.] // HPB (Oxford). – 2012. – V.14, № 6.- P.373-381.

262. Protocol liver biopsy is the only examination that can detect midterm graft fibrosis after pediatric liver transplantation [Text] / Y. Sanada [et al.] // WJG. – 2014. – Vol. 20, № 21.– P. 6638–6688.

263. Quality of life after iatrogenic bile duct injury – a case control study [Text] / J. Karvonen [et al.] // Minim Invasive Ther Allied Technol. – 2013. – Vol. 22, №3. – P. 177–180.

264. Quality of life assessment in clinical trials [Text]/ ed.: M.J. Staquet.– Oxford: Oxford University Press; New York; Tokyo, 1998.–Vol. 360.

265. Reaven, G.M. Role of insulin resistance in human disease[Text] / G.M. Reaven // Diabetes.–1988.– Vol.37, №12.– P.1595 -1607.

266. Ricu, P.M. A comparative study of gastrectomy without vagotomy with either Roux-en-Y or Billroth-I anastomosis in peptic ulcer [Text]/ P.M. Ricu // Hepatogastroenterology. – 1994. – Vol.41. – P.294-297.

267. Risk of morbidity and mortality following hepatopancreatobiliary surgery [Text] / P.J. Kneuert [et al.] // Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. – 2012. – Vol. 16, №9. – P. 1727-1735.

268. Role of FNA and Core Biopsy of Primary and Metastatic Liver Disease [Text] / J.P. McGahan [et al.] // *Int. J. Hepatol.* –2013; 2013:174103. doi: 10.1155/2013/174103. Epub 2013 Nov 21.

269. Role of Ultrasound as Compared with ERCP in Patient With Obstructive Jaundice [Text] / S. Karki [et al.] // *Kathmandu Univ. Med. J.* – 2013. – Vol. 11, № 43. – P. 237–240.

270. Roque, J. Preoperative drainage for malignant biliary strictures: is it time for self-expanding metallic stents? [Text] / J. Roque, S.H. Ho, K.L. Goh // *Clinical Endoscopy.* – 2015. – Vol. 48, № 1. – P.8-14.

271. Ruhl, C.E. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States [Text] / C.E. Ruhl, J.E. Everhart // *Gastroenterology.* – 2011. – V.140, №2. – P. 508-516.

272. Schlosser, W. Duodenumpreserving pancreatic head resection leads to relief of common bile duct stenosis [Text]/ W. Schlosser, B. Poch, H. Beger // *Am Surg.*– 2002.– Vol.183,№1.– P.78-84.

273. Shah, O. Hepaticocholecystoduodenostomy compared with Roux-en-y choledochojejunostomy for decompression of the biliary tract [Text] / O. Shah, P. Shah, S. Zargar // *Ann Saudi Med.* – 2009. – Vol.29, N5. – P.383-387.

274. Sheffield, K.M. Variation in the Use of Intraoperative Cholangiography during Cholecystectomy [Text] / K.M. Sheffield, Y. Han, Y.F. Kuo // *J Am Coll Surg.* – 2012. – Vol.214, №.4. – P.668-679.

275. Sherlock, S. Diseases of the liver and biliary system [Text]/ S. Sherlock, J. Dooley.– 10th ed.– Oxford: Blackwell Sci. Publications, 1997.

276. Shuman, H. The random probe: A technique for evaluating the validity of closed questions: Questionnaires [Text] /H.Shuman. - Thousand Oaks: SAGE Publications, 2004. – 1532 p.

277. Siewert, J.R.Wandel in der Eingriffshaufigkeit in der Allgemeinchirurgie [Text] / J.R. Siewert, E. Bollschweiler, K. Hempel // *Chirurg.*– 1990. – Bd. 61. – S.855-863.

278. Single-Incision Laparoscopic Biliary Bypass for Malignant Obstructive

Jaundice [Text] / H.Yu [et al.]// Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for surgery of the Alimentary Tract. – 2015. – Feb 21. [Epub ahead of print] PMID: 25700838 [PubMed - as supplied by publisher]

279. Sobrero, A. Pancreatic cancer treatment and research: an international expert panel discussion [Text] / A. Sobrero, E. Van Cutsem // Annals of Oncology. – 2011. – Vol.22. – P. 1500–1506.

280. Stinton, L.M. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer [Text] / L.M. Stinton, E.A. Shaffer // Gut. Liver. – 2012. –V.6, №2. – P.172-187.

281. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones [Text] / B.V. Dasari [et al.]// Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 12. – P. 12.

282. Ten years single center experience in percutaneous transhepatic decompression of biliary tree in patients with malignant obstructive jaundice [Text] / J. Garcarek [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. – 2012. – Vol. 21, № 5. – P. 621–632.

283. The effectiveness of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of patients with jaundice at Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta [Text] / A.A. Abdullah [et al.] // Acta Med. Indones. – 2012. – Vol. 44, № 4. – P. 298–303.

284. The European Organization for Research and Treatment of Cancer modular approach to quality of life assessment in oncology [Text] / N.K. Aaronson [et al.] // Int J Ment Health. – 1994. –Vol.23. – P.75-96.

285. The long-term effect of bile duct injuries on healthrelated quality of life: a meta-analysis [Text] / M.P. Landman [et al.] // HPB (Oxford). – 2013. – Vol. 15, № 4.– P. 252–259.

286. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease [Text] /N. Ata [et al.] // Can. J. Gastroenterol. – 2011. - №25 (5). – P.274-6.

287. The optimal duration of preoperative biliary drainage for periampullary tumors that cause severe obstructive jaundice [Text] / J.H. Son [et al.] // Am. J. Surg. – 2013. – Vol. 206, № 1. – P. 40–46.

288. The polymorphism of CYP2E1 Rsa I/Pst I gene and susceptibility to

respiratory system cancer: a systematic review and meta-analysis of 34 studies [Text] / L. Xu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2014. – Dec; 93(27). – P. 178.

289. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract [Text] / Krishnavel V. Chathadi [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2015. – Vol.81, №4. – P. 795-803.

290. The sickness impact profile: reliability of a health status measure [Text] / W.D. Pollar [et al.] // *Med Care*. – 1976. – Vol.14. – P.146-155.

291. The TNF-alpha G/A-308 polymorphism influences insulin sensitivity in offspring of patients with coronary heart disease: the European Atherosclerosis Research Study [Text] / V. Nicaud [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol.161, №2. – P.317-325.

292. Thompson, C.M. Management of iatrogenic bile duct injuries: role of the interventional radiologist [Text] / C.M. Thompson, N.E. Saad, R.R. Quazi [et al.] // *Radiographics*. – 2013. – Vol.33, N.1. – P.117-134.

293. Tissue Phantom Model for Training Residents in Ultrasound-guided Liver Biopsy [Text] / A. Sekhar [et al.] // *J. Acra*. – 2014. – Vol.21, № 7. – P. 902–910.

294. Transfemoral liver biopsy using a Quick-core biopsy needle system in living donor liver transplantation recipients [Text] / F. Li [et al.] // *American Association for the Study of Liver Diseases*. – 2014. – Vol.20, №10 – P. 239–244.

295. Treatment of failed Roux-en-Y hepatico-jejunostomy after post cholecystectomy bile duct injuries [Text] / A. Benkabbou [et al.] // *Surgery*. – 2013. – Vol. 153, №1. – P. 95–102.

296. Unique morphologic and clinical features of liver predominant/primary small cell carcinoma-autopsy and biopsy case series [Text] / A.A. Lo [et al.] // *J. Ann diag path*. – 2014. – Vol.18, № 3. – P. 151–157.

297. Use the duodenum, it's right there: a retrospective cohort study comparing biliary reconstruction using either the jejunum or the duodenum [Text] / J.B. Rose [et al.] // *JAMA Surg*. – 2013. – Vol.148, N.9. – P.860-865.

298. Venneman, N.G. Pathogenesis of gallstones [Text] / N.G. Venneman,

- K.J. van Erpecum // *Gastroenterol. Clin. North.Am.*–2010.–V.39, №2.–P.171-183.
299. Visick, A.H. Measured radical gastrectomy [Text] / A.H. Visick // *Lancet.* – 1948. – Vol.65, №1. – P.505-510.
300. Walley, A.J. Investigation of an interleukin-4 promoter polymorphism for association with asthma and atopy [Text]/ A.J. Walley, W.O. Cookson // *J. Med. Genet.* – 1996.– Vol.33. – P. 689–692.
301. Ware J.E. The MOS 36-item short form health survey: conceptual framework and item selection [Text] /J.E. Ware, C.D. Sherbour // *Med Care.*– 1992.– Vol.30.– P.473-483.
302. World Health Organization. Measurement of level of health: Report of study group [Text] // *WHO Technical Report Series.*– Geneve: WHO, 1957. – Vol.137.
303. Yelin, E. Measuring Functional Capacity of Persons with Disabilities in Light of Emerging Demands in the Workplace[Text] / E. Yelin //NAP.–1999.
304. Zahor, Z. Atherosclerosis in relation to cholelithiasis and cholesterolosis [Text]/ Z. Zahor // *Bull. Wld.Hlth. Org.* – 1976. – Vol.53, №5-6. – P. 5311.

ШКАЛА ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

Данная шкала содержит перечень вопросов о Вашем самочувствии В ТЕЧЕНИЕ ПРОШЛЫХ ЧЕТЫРЕХ НЕДЕЛЬ. Внимательно ознакомьтесь с предлагаемыми вариантами ответов и выберите наиболее подходящий, соответствующий Вашей конкретной ситуации. Поставьте знак “V” напротив пункта, наиболее точно отражающего Ваше самочувствие.

I. AP

1. Беспокоили ли Вас БОЛЬ ИЛИ ДИСКОМФОРТ В ВЕРХНЕЙ ЧАСТИ ЖИВОТА ИЛИ ОБЛАСТИ ПРАВОГО ПОДРЕБЕРЬЯ в течение последних четырех недель?

- Не беспокоят
- Незначительно беспокоят
- Умеренно беспокоят
- Сильно беспокоят
- Очень сильно беспокоят

2. Были ли в течение последних четырех недель случаи, когда вы были вынуждены ПРОСЫПАТЬСЯ НОЧЬЮ ИЗ-ЗА БОЛЕЙ?

- Нет
- 1-2 раза в месяц
- 1 раз в неделю и реже
- Несколько раз в неделю
- Практически каждую ночь

3. Приходилось ли Вам ПРИНИМАТЬ в течение последних четырех недель ЛЕКАРСТВО, ЧТОБЫ ОБЛЕГЧИТЬ БОЛЬ В ЖИВОТЕ?

- Нет
- 1-2 раза в месяц
- 1 раз в неделю и реже
- Несколько раз в неделю
- Не могу обойтись без ежедневного приема лекарства

4. Насколько эти боли повлияли на КАЧЕСТВО ВАШЕЙ ЖИЗНИ в течение

последних четырех недель?

- Не повлияли
- Незначительно повлияли
- Умеренно повлияли
- Сильно повлияли
- Очень сильно повлияли

II. DD

1. Беспокоило ли Вас УРЧАНИЕ в животе в течение последних четырех недель? (Под урчанием понимается ощущение «бульканья» или неприятные звуки в животе)

- Не беспокоит
- Незначительно беспокоит
- Умеренно беспокоит
- Сильно беспокоит
- Очень сильно беспокоит

2. Беспокоило ли Вас ВЗДУТИЕ живота в течение последних четырех недель? (Ощущение газов в животе, зачастую сопровождаемое увеличением живота в объеме)

- Не беспокоит
- Незначительно беспокоит
- Умеренно беспокоит
- Сильно беспокоит
- Очень сильно беспокоит

3. Беспокоила ли Вас ОТРЫЖКА в течение последних четырех недель? (Выход воздуха из желудка через рот, сопровождаемый ослаблением чувства вздутия)

- Не беспокоит
- Незначительно беспокоит
- Умеренно беспокоит
- Сильно беспокоит

- Очень сильно беспокоит

4. Беспокоило ли Вас ОТВРАЩЕНИЕ К ЕДЕ в течение последних четырех недель? (Отвращение к пищевым продуктам, сопровождающееся снижением аппетита, тошнотой)

- Не беспокоит
 Незначительно беспокоит
 Умеренно беспокоит
 Сильно беспокоит
 Очень сильно беспокоит

5. Насколько эти расстройства повлияли на КАЧЕСТВО ВАШЕЙ ЖИЗНИ в течение последних четырех недель?

- Не повлияли
 Незначительно повлияли
 Умеренно повлияли
 Сильно повлияли
 Очень сильно повлияли

III. RF

1. Беспокоила ли Вас ИЗЖОГА в течение последних четырех недель? (Под изжогой подразумевается неприятное жгучее или жалящее ощущение в области грудной клетки)

- Не беспокоит
 Незначительно беспокоит
 Умеренно беспокоит
 Сильно беспокоит
 Очень сильно беспокоит

2. Беспокоил ли Вас КИСЛОТНЫЙ РЕФЛЮКС в течение последних четырех недель? (Ощущение срыгивания небольших количеств кислоты или затекание кислой жидкости из желудка в горло)

- Не беспокоит
 Незначительно беспокоит
 Умеренно беспокоит

- Сильно беспокоит
- Очень сильно беспокоит

3. Беспокоили ли Вас ПРИСТУПЫ ТОШНОТЫ в течение последних четырех недель? (Под тошнотой подразумевается неприятное ощущение, которое может привести к рвоте)

- Не беспокоит
- Незначительно беспокоит
- Умеренно беспокоит
- Сильно беспокоит
- Очень сильно беспокоит

4. Насколько эти расстройства повлияли на КАЧЕСТВО ВАШЕЙ ЖИЗНИ в течение последних четырех недель?

- Не повлияли
- Незначительно повлияли
- Умеренно повлияли
- Сильно повлияли
- Очень сильно повлиял

IV. CD

1. Какое из нижеприведенных высказываний наиболее точно характеризует СОСТОЯНИЕ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ в течение последних четырех недель?

- Цвет кожи и склер не изменился
- Незначительное пожелтели склеры
- Умеренно пожелтели склеры и кожа
- Сильно пожелтели склеры и кожа
- Очень сильно пожелтели склеры и кожа

2. Беспокоил ли Вас в течение последних четырех недель ЗУД кожных покровов?

- Не беспокоит
- Незначительно беспокоит
- Умеренно беспокоит
- Сильно беспокоит

Очень сильно беспокоит

3. Беспокоили ли Вас в течение последних четырех недель ПРИСТУПЫ СЛАБОСТИ или недомогания?

- Не беспокоили
- Незначительно беспокоили
- Умеренно беспокоили
- Сильно беспокоили
- Очень сильно беспокоили

4. Беспокоили ли Вас в течение последних четырех недель ПРИСТУПЫ ПОВЫШЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ или ознобы?

- Не беспокоили
- Незначительно беспокоили
- Умеренно беспокоили
- Сильно беспокоили
- Очень сильно беспокоили

5. Беспокоили ли Вас в течение последних четырех недель ПОВЫШЕННАЯ КРОВОТОЧИВОСТЬ ?

- Не беспокоила
- Незначительно беспокоила
- Умеренно беспокоила
- Сильно беспокоила
- Очень сильно беспокоила

6. Насколько эти расстройства повлияли на КАЧЕСТВО ВАШЕЙ ЖИЗНИ в течение последних четырех недель?

- Не повлияли
- Незначительно повлияли
- Умеренно повлияли
- Сильно повлияли
- Очень сильно повлияли

V. SD

1. Беспокоил ли Вас ЗАПОР в течение последних четырех недель? (Под запором понимается опорожнение кишечника реже, чем один раз в два дня)

- Не беспокоит
- Незначительно беспокоит
- Умеренно беспокоит
- Сильно беспокоит
- Очень сильно беспокоит

2. Беспокоила ли Вас ДИАРЕЯ в течение последних четырех недель? (Под диареей понимается опорожнение кишечника чаще, чем 2 раза в день)

- Не беспокоит
- Незначительно беспокоит
- Умеренно беспокоит
- Сильно беспокоит
- Очень сильно беспокоит

3. Были ли Вы обеспокоены ВНЕЗАПНОЙ ПОТРЕБНОСТЬЮ ОПОРОЖНИТЬ КИШЕЧНИК в течение прошлой недели? (Под этим понимается срочная потребность идти в туалет при невозможности полностью контролировать ситуацию.)

- Не беспокоили
- Несколько раз в месяц
- Несколько раз в неделю
- Каждый день
- Несколько раз в день

4. Возникали ли у Вас изменения СТУЛА при посещении туалета в течение последних четырех недель? (Под этим понимается обесцвечивание кала и изменения его консистенции)

- Нет
- Незначительные изменения цвета и консистенции кала
- Умеренные изменения цвета и консистенции кала
- Средние изменения цвета и консистенции кала

- Сильно изменился цвет и консистенция кала

5. Насколько эти расстройства повлияли на КАЧЕСТВО ВАШЕЙ ЖИЗНИ в течение последних четырех недель?

- Не повлияли
- Незначительно повлияли
- Умеренно повлияли
- Сильно повлияли
- Очень сильно повлияли

VI. QL

1. Как бы Вы В ЦЕЛОМ оценили СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ за последние четыре недели?

- Отличное
- Очень хорошее
- Хорошее
- Посредственное
- Плохое

2. Какое из нижеперечисленных выражений наиболее подходит, чтобы ОХАРАКТЕРИЗОВАТЬ ВАШЕ САМОЧУВСТВИЕ за последние 4 недели?

- Полон сил и энергии
- Достаточно сил и энергии, чтобы заниматься повседневными делами
- Повседневная деятельность вызывает утомление, обычную работу не всегда удается завершить
- Быстрое утомление после небольшой нагрузки
- Чувствую себя обессиленным, «все валится из рук»

3. Вызывало ли Ваше физическое состояние ЗАТРУДНЕНИЯ в Вашей РАБОТЕ ИЛИ другой обычной ПОВСЕДНЕВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ за последние 4 недели?

- Нет
- Незначительные затруднения
- Умеренные затруднения
- Сильные затруднения

Очень сильные затруднения, невозможность заниматься работой или другой повседневной деятельностью

4. МЕШАЛО ли Ваше ФИЗИЧЕСКОЕ ИЛИ ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОВОДИТЬ ВРЕМЯ с семьей, друзьями или в коллективе в течение последних 4 недель?

- Нет
- Незначительные затруднения
- Умеренные затруднения
- Сильные затруднения
- Очень сильные затруднения, невозможность заниматься работой или другой повседневной деятельностью

5. Как часто в течение последних 4-х недель вы отмечали, что НЕ МОЖЕТЕ СОСРЕДОТОЧИТЬСЯ, стали РАССЕЯНЫ или РАЗДРАЖИТЕЛЬНЫ?

- Ни разу
- Редко
- Иногда
- Большую часть времени
- Все время

6. ОТЛИЧАЕТСЯ ли ВАШЕ ЗДОРОВЬЕ ОТ ЗДОРОВЬЯ ОКРУЖАЮЩИХ Вас людей?

- У меня отличное здоровье
- Мое здоровье ничуть не хуже здоровья остальных людей
- Иногда мое здоровье хуже
- В целом, мое здоровье хуже
- Мое здоровье гораздо хуже здоровья остальных людей