

Яшнов Алексей Александрович

**ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО
ДЕСТРУКТИВНОГО ХОЛЕЦИСТИТА**

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Красноярск

2022

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии с курсом урологии
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор,

Заслуженный врач РФ

Лобанов Сергей Леонидович

Официальные оппоненты:

1.Штофин Сергей Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО
«Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации;

2.Подолужный Валерий Иванович – доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации;

3.Плеханов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Бурятский
государственный университет им. Доржи Банзарова» Министерства науки и
высшего образования Российской Федерации

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ в _____ часов на заседании
диссертационного совета 21.2.013.02 ФГБОУ ВО «Красноярский
государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г.
Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. С диссертацией можно ознакомиться в
библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации. Автореферат разослан «___» _____
2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Кочетова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) в структуре заболеваний пищеварительного тракта занимает одну из лидирующих позиций (Дадвани С.А. 2000г., Khokad M. A. et all, 2016, Серова Е.В. 2017, Su W.-L. et all, 2017, Ке С.-W et all, 2018, Штофин С.Г. и др., 2019). Исследования как зарубежных, так и отечественных авторов показывают, что распространённость желчнокаменной болезни колеблется в обширных пределах. Так, в развитых странах этим заболеванием страдает около 10–20 % взрослого населения, а в странах третьего мира 5–30% (Ермолов А.С. и др., 2005, Бебуришвили А.Г. и др., 2008, 2015, Никольский В.И. и др., 2017, Кабанов М.Ю. и др., 2017, Casaccia M. et all, 2019, Brown A. N. et all, 2018, Плеханов А.Н. и др., 2020).

Одним из наиболее частых и опасных осложнений желчнокаменной болезни является острый холецистит, который встречается у 10–15% пациентов с ЖКБ (Бебуришвили А.Г. и др., 2008, 2015, Абдулжалилов М. К. и др., 2018, Винник Ю.С. и др., 2021, Önder A. et all, 2015, Подолужный В.И. и др., 2021). Именно при данном осложнении возникает значительное количество тактических ошибок, которые могут приводить к неблагоприятным последствиям (Гальперин Э.И. и др., 2009, Бауткин А. В. и др., 2012, Егорова Е.В. и др., 2016, Курбанбаев О.И. и др., 2016, Альмяшев А.З. и др., 2021, Singh M. et all., 2014, Nassar Y. et all., 2019, Подолужный В.И. и др., 2021). Одним из важных посылов является определение показаний к операции и сроков оперативного вмешательства. Несмотря на значительное количество работ, посвященных данной патологии, нет единой точки зрения по указанному кругу проблем. Особые сложности возникают при лечении пожилого контингента, а также при тяжелой сопутствующей патологии (Гурцкая Л.З. и др., 2018, Гамидова Н.А. и др., 2020, Сопуев А.А. и др., 2020, Lin W-C et all, 2016, Штофин С.Г. и др., 2019).

По данным отчёта главного хирурга Минздрава России, число подтвержденных случаев больных с острым холециститом в России за последние 17 лет неуклонно растет. Так, в 2004 г. выявлено 114400 случаев, а в 2019 г. 160634 в 1,5 раза больше.

Наряду с этим сохраняется высокая госпитальная и послеоперационная летальность. В 2017 г. госпитальная летальность от острого холецистита составила 1% (≈ 1629 чел.), а в 2019 г. – 0,95% (≈ 1530 чел.). На высоком уровне остаётся оперативная активность: в 2017 г. – 59,8% (97449 чел.), а в 2019 г. – 61% (97986 чел.). Послеоперационная летальность у пациентов с острым холециститом составила в 2017 г. – 1,4% (1364 чел.), в 2019 г. – 1,4% (1371 чел.). Таким образом, в 2019 г. доля послеоперационной летальности в структуре госпитальной летальности у пациентов с острым холециститом составляет 89,6% (Ревушвили А.Ш., 2019, 2020, 2021).

Вместе с высокой оперативной активностью у больных с острым калькулёзным холециститом остается значительное количество как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений. По данным отечественных и зарубежных авторов, наблюдается высокий процент (15–20%) осложнений, связанных с самим заболеванием. К числу таких осложнений относят перивезикальный инфильтрат, формирование подпеченочного абсцесса, перфорацию желчного пузыря с развитием желчного перитонита, формирование желчных свищей, синдром Мириззи и др. (Егорова Е.А. 2016, Малахова И.Г., 2016, Винник Ю.С. и др., 2017, 2021, Курбанисмаилова Р.Р., 2017, Singh M. et al., 2014). Наличие данных осложнений связано с несвоевременным обращением пациентов за помощью и с определенными трудностями в диагностике деструкции в стенке желчного пузыря (Прудков М.И. и др., 2005, Егорова Е.А. и др., 2016, Малахова И.Г. и др., 2016, Курбанисмаилова Р.Р. и др., 2017, Курбонов К.М. и др., 2017, Мигунова Е.В. и др., 2018, M. Shapira-Rootman et al., 2015, Tseng J.J. et al., 2016).

Учитывая вышеизложенное, несомненно, актуальным является поиск новых методов дооперационной диагностики и обоснованное использование новых хирургических технологий (Егорова Е.А. и др., 2016, Малахова И.Г. и др., 2016, Курбанисмаилова Р.Р. и др., 2017, Подолужный В.И. и др., 2017, Singh M. et al., 2014). Вместе с тем до настоящего времени отсутствует простая, а главное эффективная система ранней диагностики деструктивных изменений при остром холецистите, что затрудняет выбор метода лечения, и как следствие ухудшает его результаты у больных острым холециститом.

Степень разработанности темы исследования. В последние 5 лет появились международные и отечественные клинические рекомендации по ведению пациентов с острым холециститом. Одним из недостатков клинических рекомендаций является отсутствие чётких критериев установления диагноза острого холецистита. Известные методы инструментальной диагностики не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью. Авторами НКР также подтверждено, что ни один из критериев, полученных при ультразвуковом исследовании пациентов с острым холециститом не имеет достаточной информативности для диагностики острого холецистита (Бебуришвили А.Г. и др., 2015). При этом чувствительность КТ и МРТ незначительно превышает УЗИ и составляет 85%. Национальные клинические рекомендации базируются на зарубежных многоцентровых исследованиях. Вместе с тем в литературе отсутствуют аналогичные отечественные исследования, учитывающие гендерно-возрастную характеристику и оснащённость стационаров уровня ЦРБ. Учитывая вышеизложенное, существует необходимость в поиске новых диагностических критериев деструктивных процессов в стенке желчного пузыря при остром холецистите. Данные методы позволяют диагностировать деструкцию при остром

холецистите, что в дальнейшем позволит выбрать наиболее оптимальную тактику, более четко определиться с показаниями к операции или отказаться от вмешательства при высоком риске в пользу консервативной терапии. Решение указанного круга проблем послужило поводом для нашей работы.

Цель исследования – разработать значимые критерии ранней комплексной диагностики деструкции желчного пузыря при остром холецистите и оценить возможности их применения в клинической практике.

Задачи исследования

1. Определить диагностическую ценность традиционных клиничко-лабораторных и инструментальных методов при катаральном и деструктивном холецистите.
2. Изучить изменения концентрации КФК, ГГТП, ЩФ, ЛДГ при остром катаральном и деструктивном холециститах.
3. Определить параметры основных показателей гуморального звена иммунитета (Ig общий, IgM, IgG, IgE) при остром деструктивном холецистите.
4. Оценить морфологические изменения слизистой оболочки ДПК в зависимости от степени деструктивных изменений в стенке желчного пузыря.
5. Изучить инфицированность микроорганизмами стенки желчного пузыря и слизистой двенадцатиперстной кишки.
6. Разработать способ ранней комплексной диагностики деструктивных форм острого холецистита.
7. Оценить возможности использования предлагаемого способа диагностики острого деструктивного холецистита в клинической практике.

Научная новизна исследования. На основании комплексного анализа основных традиционных методов диагностики острого холецистита выделены наиболее значимые критерии и предложен интегральный показатель для верификации деструктивных форм. Наибольшую значимость (с чувствительностью до 75%) в установлении острого деструктивного холецистита показала совокупность следующих ультразвуковых признаков: гиперэхогенность желчи, симптом свисания, слоистость стенки желчного пузыря. При компьютерной томографии комплекс таких показателей, как симптом «сэндвича», интрамуральное скопление газа и скопление газа в просвете желчного пузыря позволяют с чувствительностью до 74% диагностировать острый деструктивный холецистит.

Впервые получены новые данные о высокой диагностической значимости таких показателей деструкции в стенке желчного пузыря, как креатинфосфокиназа, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа (Патент № 2754806 «Способ прогнозирования риска

развития острого деструктивного холецистита»). В исследовании выявлено, что повышение КФК более 250 Ед/л, ЛДГ более 290 Ед/л наблюдается у 92% пациентов с острым деструктивным холециститом. При этом в 87% случаев при деструктивном процессе в стенке желчного пузыря установлено ГТПП менее 100 Ед/л и щелочной фосфатазы менее 150 Ед/л.

Разработан способ диагностики острого деструктивного холецистита, основанный на определении концентрации общего иммуноглобулина в иммунограмме (Патент № 2762491 «Способ ранней диагностики острого деструктивного холецистита»). Установлено, что повышение уровня общего иммуноглобулина выше 450 Ме/мл позволяют выявить деструктивные формы острого холецистита в 85% случаев.

Установлены наиболее значимые критерии деструкции стенки желчного пузыря, включающие интегральные показатели общеклинических методов, основанных на заключениях лабораторной и инструментальной диагностики, наиболее информативных показателях иммунограммы, концентрации ферментов аутолиза и холестаза, которые позволили предложить способ ранней комплексной диагностики острого деструктивного холецистита (Заявка на Патент № 2022114975).

Для использования в широкой клинической практике способов диагностики острого деструктивного холецистита, основанных на изучении параметров (КФК, ЛДГ, ГТПП, щелочная фосфатаза, IgA, IgG, IgM, общий иммуноглобулин), разработаны компьютерные программы (получены свидетельства для регистрации программ для ЭВМ: № 2022610766 «Программа для прогнозирования развития острого деструктивного холецистита»; № 2022613347 «Программа оценки риска развития деструктивного холецистита по результатам иммунограммы»), которые позволяют ввести значения параметров и получить заключение о наличии или отсутствии деструктивного холецистита.

Теоретическая значимость исследования. Впервые в качестве предикторов деструктивных процессов в стенке желчного пузыря изучены такие ферменты, как КФК, ЛДГ, ГТПП и щелочная фосфатаза. Установлено, что по мере нарастания деструкции в стенке желчного пузыря происходит повышение КФК и ЛДГ с максимальным уровнем данных ферментов при гангренозной форме 323,8 Ед/л и 342,1 Ед/л соответственно. Наряду с этим выявлено снижение ГТПП и щелочной фосфатазы в стенке желчного пузыря с минимальным показателем концентрации ферментов у гангренозной формы – 32,9 Ед/л и 57 Ед/л соответственно. Определена диагностическая роль повышения общего иммуноглобулина в иммунограмме у больных с деструктивными формами острого холецистита. Выявлены наиболее значимые критерии инструментальных методов (ультразвуковые параметры: гиперэхогенная желчь, симптом свисания, слоистость стенки желчного пузыря; критерии, полученные при проведении

компьютерной томографии: симптом «сэндвича», интрамуральное скопление газа и скопление газа в просвете желчного пузыря), на основании которых предложен интегральный показатель для диагностики деструктивного холецистита.

Результаты исследования послужили базисом для создания комплексной шкалы диагностики острого деструктивного холецистита. В основу данной шкалы заложены физикальные, лабораторные и инструментальные критерии.

Практическая значимость исследования. В работе установлены основные предикторы деструктивных изменений в стенке желчного пузыря при остром холецистите. Установлено, что имеет место прямая корреляция между различными предикторами деструктивных изменений в стенке желчного пузыря и характером морфологических изменений при остром холецистите.

Создана комплексная интегральная шкала, позволяющая своевременно диагностировать развитие острого деструктивного холецистита. Обоснована необходимость комплексного обследования пациентов для оптимизации ранней диагностики острого деструктивного холецистита, включающего как традиционные методы (ОАК, УЗИ, КТ ОБП, ЭГДС), так и новые современные предикторы деструктивных процессов (КФК, ЛДГ, ГГТП, щелочная фосфатаза, общий иммуноглобулин).

Предложенный алгоритм обследования пациентов позволяет повысить качество скрининга потенциально тяжелых случаев у данной группы больных с использованием доступных для практического врача методов как на амбулаторном, так и на стационарном этапах.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность полученных результатов и выводов определяется использованием достаточного количества клинического материала, современных и информативных методов исследования и статистической обработкой данных с применением критериев доказательной медицины. На основании проведенной проверки первичной документации комиссия пришла к заключению, что все материалы диссертации получены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования.

Внедрение в практику. Клиническая апробация метода проведена в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы. Отдельные теоретические положения используются в педагогическом процессе на кафедре факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.

Положение диссертации, выносимые на защиту:

1. Наиболее значимые критерии традиционных клинико-лабораторных и инструментальных методов позволяют выявить острый деструктивный холецистит в 75% случаев.

2. Закономерности изменения концентрации КФК, ГГТП, ЩФ, ЛДГ дают возможность своевременно диагностировать деструкцию стенки желчного пузыря.
3. Установленные изменения основных параметров в иммунограмме позволяют использовать их в ранней диагностике острого деструктивного холецистита.
4. Использование разработанного способа ранней комплексной диагностики деструктивных форм острого холецистита улучшает результаты оперативного лечения.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на: межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «III съезд хирургов Забайкальского края» 19-20 мая 2016, Чита; научно-практической межрегиональной конференции «Неотложная хирургия в онкологии», 25 апреля 2019, Чита; межрегиональной научно-практической конференции «Малоинвазивные технологии в хирургии», посвященной 25-летию Читинского центра эндохирургии, 21-22 мая 2020, Чита; межрегиональной научно-практической конференции «IV съезд хирургов Забайкальского края» 30.09-01.10.2021, Чита; Республиканском совещании врачей хирургического профиля 18 марта 2022, г. Улан-Удэ; межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы эндохирургии» 06.06.2022, г. Чита; VIII Международной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» 22.09-23.09.2022, Пенза; 3-м съезде хирургов ДФО 29.09-30.09.2022, Улан-Удэ; Национальном хирургическом конгрессе 25-27 ноября 2022, Москва.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 24 работы, из них 15 в изданиях, рекомендуемых ВАК, в том числе 5 в Scopus и Web of Science. Получены 2 патента на изобретение: № 2754806 «Способ прогнозирования риска развития острого деструктивного холецистита»; № 2762491 «Способ ранней диагностики острого деструктивного холецистита». Разработаны программы для ЭВМ: № 2022610766 «Программа для прогнозирования развития острого деструктивного холецистита»; № 2022613347 «Программа оценки риска развития деструктивного холецистита по результатам иммунограммы».

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения; трех глав, заключения, выводов, списка литературы. Общий объем диссертации 296 страниц, включая 59 таблиц, 110 рисунков и схем. Список использованной литературы содержит 319 наименований, включая 139 отечественных и 180 зарубежных источников.

Благодарности: Автор выражает благодарность научному консультанту С.Л. Лобанову за постановку задач, за помощь при анализе результатов, полезные обсуждения и ценные рекомендации.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» города Читы. Получено разрешение этического комитета на проведение исследования (№ 112 от 23.04.2021 г.).

Проведено одномоментное исследование больных (n=140), госпитализированных в городскую клиническую больницу № 1 г. Читы в период с 2017 по 2021 гг. Среди указанного контингента выделены две группы. Исследуемая группа – 105 человек. Критерии включения: пациенты, с установленным клиническим диагнозом острый калькулезный холецистит в возрасте от 30 до 70 лет. Всем выполнена холецистэктомия. Критерии исключения: холедохолитиаз, механическая желтуха, перивезикальный абсцесс, перфорация желчного пузыря, возраст младше 30 лет и старше 70 лет, тяжёлая сопутствующая патология (сердечно-сосудистая: острая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда; дыхательная: бронхиальная астма тяжелое течение, ХОБЛ тяжелое течение; почечная: острая почечная недостаточность, ХБП IV-V; печеночная: цирроз печени класс С по Чайлд-Пью).

Исследуемая группа (n=105) разделена на подгруппы в зависимости от установленного заключительного клинического диагноза, учитывающего характер воспалительных изменений в желчном пузыре и течение заболевания по результатам гистологического исследования согласно МКБ-10 (K81.0–K81.1): 1 подгруппа (n=35) пациенты с острым катаральным холециститом; 2 подгруппа (n=35) пациенты с острым флегмонозным холециститом; 3 подгруппа (n=35) пациенты с острым гангренозным холециститом.

Группа клинического сравнения (n=35) – пациенты, находившиеся в стационаре с хроническим калькулёзным холециститом.

Критерии включения: пациенты, страдающие хроническим калькулёзным холециститом в возрасте от 30 до 70 лет, при обследовании которых не выявлено признаков острого процесса в стенке желчного пузыря, оперированные стандартной методикой лапароскопической холецистэктомии. Критерии исключения: признаки острого холецистита, холедохолитиаз, механическая желтуха, перивезикальный инфильтрат, хронический калькулёзный холецистит в возрасте младше 30 и старше 70 лет, тяжёлая сопутствующая патология (сердечно-сосудистая: острая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда; дыхательная: бронхиальная астма тяжелое течение, ХОБЛ тяжелое течение;

почечная: острая почечная недостаточность, ХБП IV-V; печеночная: цирроз печени класс С по Чайлд-Пью).

Всем пациентам 1–3 подгрупп до оперативного лечения и в контрольной группе проводилось следующее обследование: общеклинические и лабораторные исследования (ОАК, ОАМ, б/х крови), инструментальные методы исследования (УЗИ ОБП, КТ ОБП, ЭГДС). При необходимости выполнялись другие специальные методы исследования и назначались консультации профильных специалистов. Бактериологическое исследование желчи и биоптата слизистой двенадцатиперстной кишки

Всем пациентам 1–3 групп и группы сравнения выполнялась лапароскопическая холецистэктомия по стандартной методике или традиционная холецистэктомия в ранние сроки (в первые трое суток согласно Национальным клиническим рекомендациям РОХ 2015 г., 2021 г.) и в отсроченном порядке.

Лабораторные методы исследования. Клинические и биохимические анализы крови и мочи выполнены в лаборатории ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» города Читы.

Биохимические исследования включали определение уровня билирубина, амилазы, мочевины, креатинина, общего белка, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы крови. Для выполнения поставленных нами задач дополнительно исследовали активность ферментов аутолиза (КФК, ЛДГ, ГГТП, ЩФ в дооперационном периоде в среднем спустя 2 часа с момента поступления). Определение ЛДГ проводится наборами ЛДГ-Витал Кат. № В 23.01 фирмы "Витал"; ГГТП проводится наборами Гамма-ГТ-Витал Кат. №В 07.04Н фирмы "Витал"; щелочной фосфатазы проводится наборами Щелочная фосфатаза-Витал Кат. № В 09.03 фирмы "Витал"; КФК проводится наборами Креатинкиназа-Витал Кат. № В 28.14 фирмы "Витал".

Оценка содержания иммуноглобулинов производилась с помощью набора реагентов «Сыворотки диагностические моноспецифические против IgG (H+L), IgA (H), Ig M (H) человека, сухие». При поступлении больного в стационар с подозрением на острый холецистит проводили определение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови методами иммуноэлектрофореза по Лорею.

Инструментальные методы обследования. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства выполнено всем пациентам 1-3 групп, контрольной группе с помощью аппарата (LOGIQS8) конвексным датчиком С1-5 с частотой 4 МГц. У всех пациентов оценивалась структура и размеры печени; размеры желчного пузыря, толщина и структура его стенки, наличие конкрементов в желчном пузыре, их количество и размеры;

диаметр общего желчного протока; наличие выпота в перивезикальном пространстве; симптом Мерфи, размеры и структура поджелудочной железы.

Эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией со взятием по 2 кусочка из двенадцатиперстной кишки выполнена всем пациентам 1–3 групп и контрольной группе с использованием эзофагогастродуоденоскопа OLIMPUS GIF typ E-3 (Япония). При эндоскопическом исследовании оценивалось состояние слизистой оболочки луковицы ДПК. При описании патологических изменений слизистой оболочки использовалась общепринятая терминология эндоскопического раздела Сиднейской классификации 2004г.: отёк слизистой, эритема, кровоизлияния, эрозии, изъязвления.

Оценка микрофлоры в желчи и биоптате двенадцатиперстной кишки. Использовался бактериологический метод (получение чистой культуры и определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам диффузным классическим методом Кирби-Бауэра с использованием дисков).

Клиническая апробация способа ранней комплексной диагностики деструктивных форм острого холецистита. С целью оценки предлагаемых методик проведено изучение ряда клинических критериев эффективности их применения, с использованием разработанной нами новой шкалы диагностики острого деструктивного холецистита. Для этого выделены две группы: группа А – больные (n=70), которым с целью диагностики острого деструктивного холецистита применялся разработанный нами новый способ; группа Б – (n=70) контрольная, в которой диагностика осуществлялась без применения предлагаемого нами метода, с использованием традиционных подходов, отраженных в НКР (от 2018, 2021 гг.). Группы сопоставимы по возрасту, полу и сопутствующей патологии. В качестве критериев эффективности изучались процент летальности, средняя продолжительность госпитализации и процент осложнений основного заболевания (перивезикальный инфильтрат, перивезикальный абсцесс, перитонит, перфорация желчного пузыря, эмпиема желчного пузыря), длительность операции, вариант оперативного вмешательства, процент критериев послеоперационных осложнений Clavien-Dindo-Strasberg). Критерии включения: пациенты, обратившиеся в стационар с клиническими признаками острого холецистита, в возрасте от 30 до 70 лет, обратившиеся в первые 24 часа от момента начала заболевания. Критерии исключения: отсутствие признаков острого холецистита, механическая желтуха, хронический калькулёзный холецистит в возрасте младше 30 и старше 70 лет, тяжёлая сопутствующая патология (сердечно-сосудистая: острая сердечная

недостаточность, инфаркт миокарда; дыхательная: бронхиальная астма тяжелое течение, ХОБЛ тяжелое течение; почечная: острая почечная недостаточность, ХБП IV-V; печеночная: цирроз печени класс С по Чайлд-Пью), обращение в стационар позднее 24 часов от момента начала заболевания.

Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы SPSS Statistics 11.0 с соблюдением принципов статистического анализа, принятых для исследований в биологии и медицине. Результаты приведены в среднем значении со средней квадратичной ошибкой ($M \pm m$). Для групп с нормальным распределением выборки использовались следующие критерии: определение статистической значимости различий между качественными (категориальными) признаками проводилось с использованием таблицы сопряженности с оценкой различий с помощью критерия χ^2 ; при оценке нормальности распределения признаков использовался критерий Шапиро-Уилка (W); исследование взаимосвязей между изучаемыми параметрами проводили методом коэффициент корреляции Пирсона; при сравнении исследуемых групп с группой клинического сравнения использовался критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони; сравнение средних значений количественного признака в трех и более независимых группах; однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для групп с ненормальным распределением выборки использовались: при оценке ранговой корреляции с целью определения тесноты и направления корреляционной связи между двумя признаками или двумя профилями признаков использовался метод ранговой корреляции Спирмена; для сравнения двух групп по бинарному признаку использовался параметр отношение шансов; критерий Фридмана использовался при сравнении трех и более связанных выборок, данные в которых не подчиняются закону нормального распределения; для парного сравнения независимых выборок можно использовать критерий Манна – Уитни. С целью сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта использовался критерий Фишера. Для оценки статистических показателей диагностического теста по выявлению больных и здоровых, которые выводятся из ошибок первого и второго рода, использовался метод определения клинической чувствительности и специфичности. С целью определения погрешности, которая задает размах части кривой распределения по обе стороны от выбранной точки, использовался расчёт доверительного интервала. С целью выявления вероятности наличия или отсутствия заболевания у пациента с учетом результативности теста использовался метод оценки положительной прогностической ценности.

Результаты исследования и их обсуждение.

Анализ ценности классических симптомов при физикальном обследовании. Начальным этапом исследования явился анализ диагностической и прогностической ценности общеклинической симптоматики (Таблица 1.).

Таблица 1 – Симптомы острого холецистита выявленные при физикальном обследовании

Физикальные симптомы		Исследуемые группы (численность чел., %)			
		Группа клинического сравнения	Подгруппа № 3 (острый гангренозный холецистит) n=35	Подгруппа № 2 (острый флегмонозный) n=35	Подгруппа № 1 (острый катаральный) n=35
Мерфи (1) ¹	+	13 (37,1%)	34 (97,1%) ^{6*}	32 (91,4%) ^{4*}	25 (71,4%) ^{*2*3*}
	-	22 (62,9%)	1 (2,9%)	3 (8,6%)	10 (28,6%)
Кера (2) ²	+	5 (14,3%)	33 (94,3%) ^{6*}	23 (65,7%) ^{4*5*}	21 (60%) ^{*2*3*}
	-	30 (85,7%)	2 (5,7%)	12 (34,3%)	14 (40%)
Мюсси-Геогиевского (3) ³	+	1 (2,9%)	4 (11,4%)	3 (8,6%)	1 (2,9%)
	-	34 (97,1%)	31 (88,6%)	32 (91,4%)	34 (97,1%)
Грекова-Ортнера (4) ⁴	+	7 (20%)	33 (94,3%) ^{6*}	28 (80%) ^{4*}	19 (54,3%) ^{*2*3*}
	-	38 (80%)	2 (5,7%)	7 (20%)	16 (45,7%)
[*] p (1) = 0,031; p (2) = 0,002; p (4) = 0,021 в подгруппе № 1 и подгруппе № 2; ^{2*} p (1) = 0,002; p (2) < 0,001; p (4) < 0,001 в подгруппе № 1 и подгруппе № 3; ^{3*} p (1) = 0,003; p (2) < 0,001; p (4) = 0,002 в подгруппе № 1 и группе клинического сравнения; ^{4*} p (1) < 0,001; p (2) < 0,001; p (4) < 0,001 в подгруппе № 2 и группе клинического сравнения; ^{5*} p (2) = 0,002 в подгруппе № 2 и подгруппе № 3; ^{6*} p (1) < 0,001; p (2) < 0,001; p (4) < 0,001 в подгруппе № 3 и группе клинического сравнения.					

Наибольшая частота выявления симптома Мерфи наблюдается в подгруппе № 3 (острый гангренозный холецистит, далее по тексту – ОГХ) у 34 пациентов (97,1%), что превосходит значения в группе клинического сравнения в 2,6 раза (p < 0,001); в подгруппе № 1 (ОКХ) в 1,4 раза (p = 0,002); в подгруппе № 2 (ОФХ) в 1,1 раза. Симптом Кера определен в подгруппе пациентов с гангренозным холециститом у 33 человек (94,3%), что превосходит показатель группы клинического сравнения и остальных подгрупп: группы клинического сравнения в 6,6 раза (p < 0,001), подгруппы № 1 в 1,6 раза (p < 0,001); подгруппы № 2 в 1,4 раза (p = 0,002). Чаше остальных симптом Грекова-Ортнера определялся в подгруппе № 3 (ОГХ) у 33 человек (94,3%), что превысило значения группы клинического сравнения в 4,7 раза (p < 0,001); подгруппы № 1 в 1,7 раза (p < 0,001); подгруппы № 2 в 1,2 раза. Чувствительность и специфичность определения

наиболее значимых симптомов при остром деструктивном холецистите показана на рисунке 1.

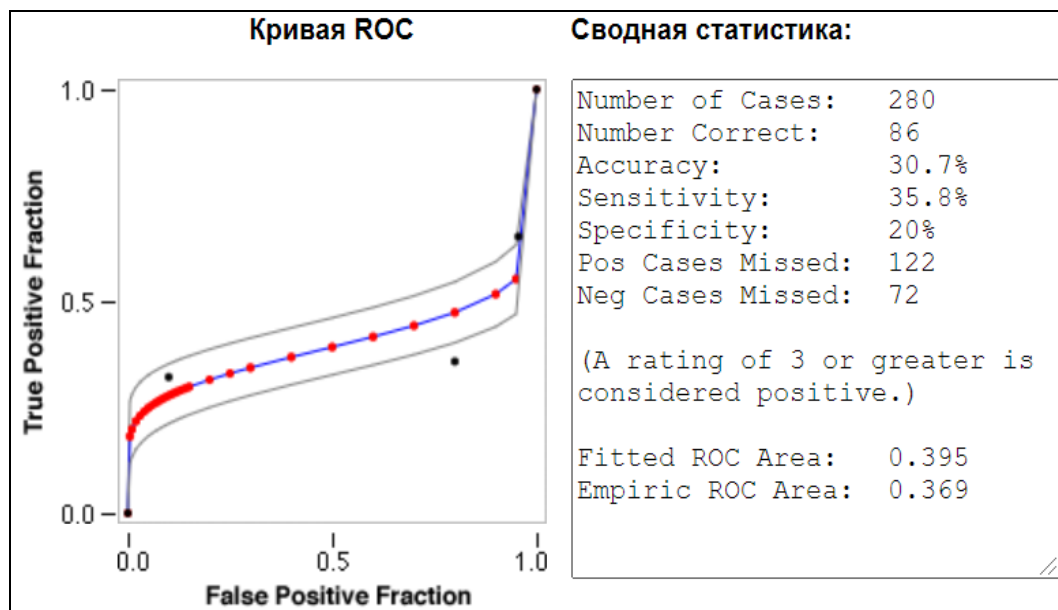


Рисунок 1 – ROC-кривая эффективности представленных физикальных симптомов в диагностике деструктивного холецистита

В результате проведенного исследования обнаружено, что температурная реакция прямо коррелирует с интенсивностью деструктивных процессов в стенке желчного пузыря (Таблица 2).

Таблица 2. – Данные термометрии в исследуемых подгруппах

Т°С	Исследуемые группы (численность чел.)			
	Подгруппа № 1 (ОКХ) n=35	Подгруппа № 2 (ОФХ) n=35	Подгруппа № 3 (ОГХ) n=35	Группа клинического сравнения (ХКХ) n=35
Среднее значение концентрации ¹	37,4 ^{*2*}	37,9 ^{3*4*}	38,4 ^{5*}	36,7
Среднеквадратичное отклонение	0,3	0,1	0,4	0,2
[*] p=0,002 в подгруппе № 1 и подгруппе № 2; ^{2*} p=0,053 в подгруппе № 1 и подгруппе № 3; ^{3*} p=0,010 в подгруппе № 2 и группе клинического сравнения; ^{4*} p<0,001 в подгруппе № 2 и подгруппе № 3; ^{5*} p=0,014 в подгруппе № 3 и группе клинического сравнения.				

Самая высокая температура наблюдалась в подгруппе № 3 (ОГХ) и составила 38,4 °С, что выше показателей нормы в 1,05 раза (p <0,001), значений

группы сравнения в 1,05 раза ($p=0,014$), цифровых значений группы № 1 в 1,03 раза ($p=0,053$), показателей группы № 2 (ОФХ) в 1,01 раза ($p < 0,001$). При исследовании термометрии в момент обращения у пациентов с острым калькулёзным холециститом установлено, что у пациентов с деструктивным холециститом среднее значение температуры тела составило $38,1^{\circ}\text{C}$, что превышает показатель группы сравнения и группы пациентов с катаральным холециститом в 1,1 раза (U-критерий Манна—Уитни, $p < 0,01$). Чувствительность и специфичность повышения температуры от $38,0$ до $39,5^{\circ}\text{C}$ при остром деструктивном холецистите показана на рисунке 2.

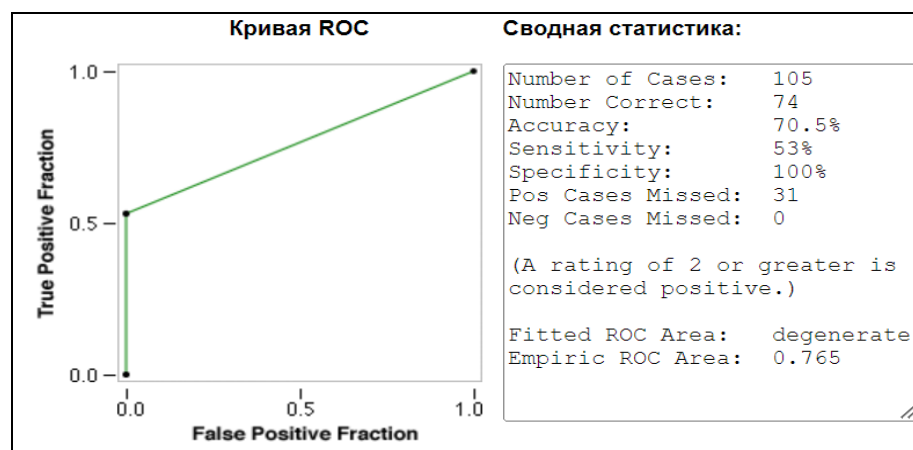


Рисунок 2 – ROC-кривая в диагностике деструктивного холецистита: $t=38,0-39,5^{\circ}\text{C}$

Результаты изучения диагностической и прогностической значимости лабораторных исследований у пациентов изучаемых групп. Установлено, что чем выражение степень деструкции в стенке желчного пузыря, тем выше концентрация лейкоцитов в ОАК (Таблица 3).

Таблица 3 – Средний показатель лейкоцитоза в исследуемых подгруппах

Количество лейкоцитов $\times 10^9$	Исследуемые группы (численность чел.)			
	Подгруппа № 1 (ОКХ) $n=35$	Подгруппа № 2 (ОФХ) $n=35$	Подгруппа № 3 (ОГХ) $n=35$	Группа клинического сравнения (ХКХ) $n=35$
Среднее значение концентрации ¹	9,3 ^{*2*}	10,3 ^{3*4*}	12,9 ^{5*}	6,5
Среднеквадратичное отклонение	1,8	1,3	1,3	1,2
[*] $p=0,010$ в подгруппе № 1 и подгруппе № 2; ^{2*} $p=0,041$ в подгруппе № 1 и подгруппе № 3; ^{3*} $p=0,002$ в подгруппе № 2 и группе клинического сравнения; ^{4*} $p<0,001$ в подгруппе № 2 и подгруппе № 3; ^{5*} $p<0,001$ в подгруппе № 3 и группе клинического сравнения				

Средняя концентрация лейкоцитов достигает в группе № 3 (ОГХ) до $12,9 \times 10^9$, что выше показателей группы сравнения 1,9 раза ($p < 0,001$), группы № 1 в 1,4 раза ($p < 0,001$) и группы № 2 в 1,3 раза ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность лейкоцитоза свыше 11×10^9 при остром деструктивном холецистите показана на рисунке 3.

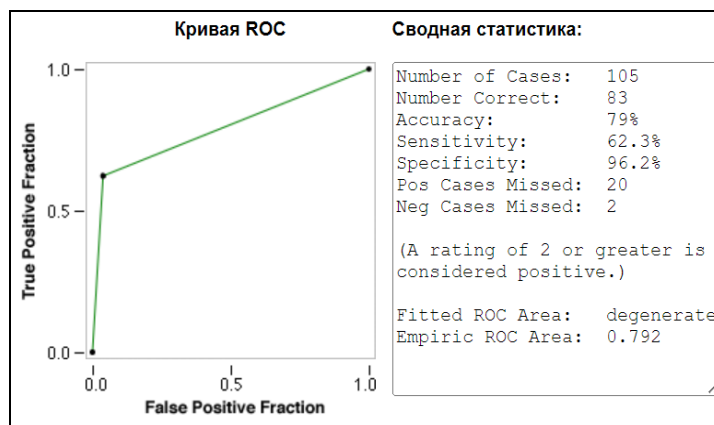


Рисунок 3 – ROC-кривая в диагностике деструктивного холецистита: лейкоцитоз $> 11,0 \times 10^9$

Выявлено, что чем выше степень деструкции в стенке желчного пузыря, тем более значимые концентрации КФК наблюдаются (Таблица 4).

Таблица 4 – Средний показатель концентрации креатинфосфокиназы в исследуемых подгруппах

Изменения концентрации КФК (ЕД/л)	Исследуемые группы (численность чел.)			
	Подгруппа № 1 (ОКХ) n=35	Подгруппа № 2 (ОФХ) n=35	Подгруппа № 3 (ОГХ) n=35	Группа клинического сравнения (ХКХ) n=35
Среднее значение концентрации ¹	168,7* ² * ³ *	280,6 ⁴ * ⁵ *	323,8 ⁶ *	73
Среднеквадратичное отклонение	18,3	25,8	39,5	29,7
[*] p < 0,001 в подгруппе № 1 и подгруппе № 2; ² *p < 0,001 в подгруппе № 1 и подгруппе № 3; ³ *p < 0,001 в подгруппе № 1 и группе клинического сравнения; ⁴ *p < 0,001 в подгруппе № 2 и группе клинического сравнения; ⁵ *p < 0,001 в подгруппе № 2 и подгруппе № 3; ⁶ *p < 0,001 в подгруппе № 3 и группе клинического сравнения.				

Наряду с этим в группе пациентов с ОГХ наблюдается самая большая концентрация КФК (323,8 ЕД/л), которая превышает в 1,7 раза показатель нормы ($p < 0,001$), в 4,4 раза показатель группы сравнения, в 1,9 раза значения, полученные в группе ОКХ ($p < 0,001$) и в 1,2 раза показатели у больных с ОФХ ($p < 0,001$).

В результате исследования нами получены данные, которые показывают, что с увеличением деструктивных процессов в стенке желчного пузыря происходит прямо пропорциональное увеличение концентрации ЛДГ (Таблица 5).

Таблица 5 – Средний показатель концентрации лактатдегидрогеназы в исследуемых группах

Изменения концентрации ЛДГ (ЕД/л)	Исследуемые группы (численность чел.)			
	Подгруппа № 1 (ОКХ) n=35	Подгруппа № 2 (ОФХ) n=35	Подгруппа № 3 (ОГХ) n=35	Группа клинического сравнения (ХКХ) n=35
Среднее значение концентрации	282,6*	294,3 ^{2*}	342,1 ^{3*}	292
Среднеквадратичное отклонение	14,8	15,4	21,	21,6
^{1*} p <0,001 в подгруппе № 1 и подгруппе № 3; ^{2*} p <0,001 в подгруппе № 2 и подгруппе № 3; ^{3*} p <0,001 в подгруппе № 3 и группе клинического сравнения.				

Вместе с тем, у пациентов с острым гангренозным холециститом концентрация ЛДГ достигает 342,1 Ед/л, что в 1,1 раза выше (p <0,001) референтных показателей, в 1,2 раза превышает (p <0,001) концентрацию данного фермента в группе клинического сравнения и в подгруппах острого катарального и флегмонозного холецистита.

Чувствительность и специфичность повышения КФК > 250 Ед/л и ЛДГ > 290 Ед/л при остром деструктивном холецистите показана на рисунке 4.

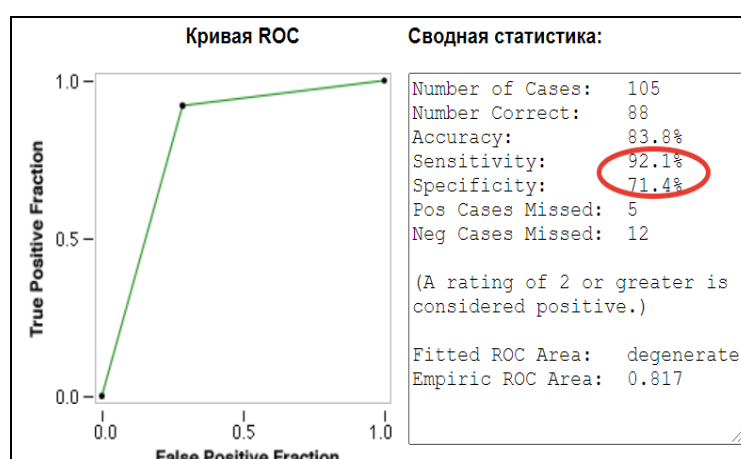


Рисунок 4 – ROC-кривая КФК+ЛДГ в диагностике деструктивного холецистита

Оценивая полученные данные, установлено, что при появлении деструктивного процесса в желчном пузыре показатели ГГТП возрастают, но

вместе с тем, когда деструкция достигает своего максимального значения, происходит резкое падение концентрации данного фермента (Таблица 6).

Таблица 6 - Средний показатель концентрации ГГТП в исследуемых группах

Изменения концентрации ГГТП (ЕД/л)	Исследуемые группы (численность чел.)			
	Подгруппа № 1 (ОКХ) n=35	Подгруппа № 2 (ОФХ) n=35	Подгруппа № 3 (ОГХ) n=35	Подгруппа клинического сравнения (ХКХ) n=35
Среднее значение концентрации	340* ^{2*} ^{3*}	108,1 ^{4*} ^{5*}	32,9 ^{6*}	57
Среднеквадратичное отклонение	116,9	29,5	7,5	27,5
[*] p < 0,001 в подгруппе № 1 и подгруппе № 2; ^{2*} p < 0,001 в подгруппе № 1 и подгруппе № 3; ^{3*} p < 0,001 в подгруппе № 1 и группе клинического сравнения; ^{4*} p = 0,008 в подгруппе № 2 и группе клинического сравнения; ^{5*} p = 0,001 в подгруппе № 2 и подгруппе № 3; ^{6*} p < 0,001 в подгруппе № 3 и группе клинического сравнения				

В подгруппе пациентов с острым гангренозным холециститом происходит резкое снижение концентрации ГГТП до 32,9 ЕД/л, что не превышает референтных значений, в 1,7 раза меньше ($p=0,042$) показателей в группе клинического сравнения, в 10,3 раза меньше ($p < 0,001$) показателей подгруппы № 1 и в 3,3 раза ($p < 0,001$) ниже концентрации ГГТП в подгруппе № 2 ($p=0,001$).

В результате исследования выявлено, что при появлении деструктивного процесса в желчном пузыре показатели ЩФ возрастают, но вместе с тем, когда деструкция достигает своего максимального значения, происходит резкое снижение значений данного фермента (Таблица 7).

Таблица 7 - Средний показатель концентрации щелочной фосфатазы в исследуемых группах

Изменения концентрации ЩФ (ЕД/л)	Исследуемые группы (численность чел.)			
	Подгруппа № 1 (ОКХ) n=35	Подгруппа № 2 (ОФХ) n=35	Подгруппа № 3 (ОГХ) n=35	Подгруппа клинического сравнения (ХКХ) n=35
Среднее значение концентрации	160,3* ^{2*} ^{3*}	129,9*	57*	65,3
Среднеквадратичное отклонение	28,9	14,6	18,5	15,2
[*] p = 0,002 в подгруппе № 1 и подгруппе № 2; ^{2*} p = 0,024 в подгруппе № 1 и подгруппе № 3; ^{3*} p = 0,002 в подгруппе № 1 и группе клинического сравнения; ^{4*} p = 0,008 в подгруппе № 2 и группе клинического сравнения; ^{5*} p = 0,002 в подгруппе № 2 и подгруппе № 3; ^{6*} p = 0,002 в подгруппе № 3 и группе клинического сравнения.				

Чувствительность и специфичность снижения ГГТП < 100 Ед/л и щелочной фосфатазы < 150 Ед/л при остром деструктивном холецистите показана на рисунке 5.

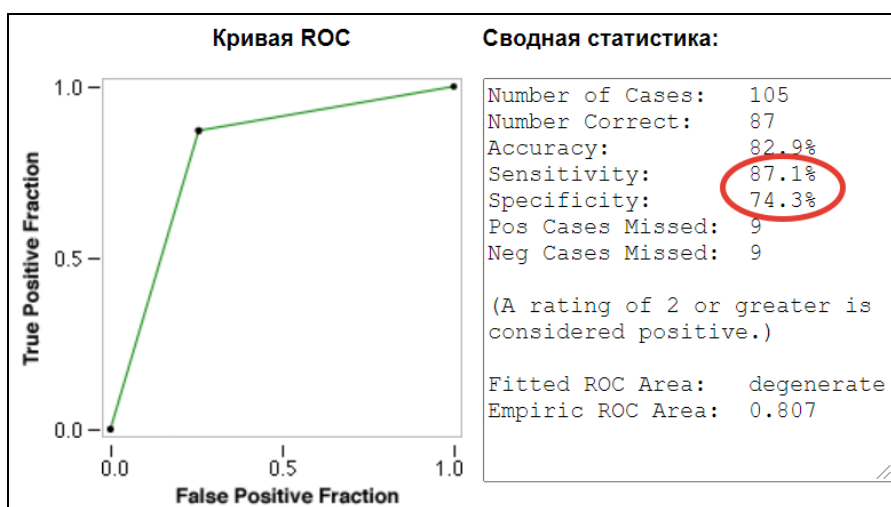


Рисунок 5 – ROC-кривая ГГТП+ЩФ в диагностике деструктивного холецистита

В результате исследования нами установлено, что при появлении деструктивного процесса в желчном пузыре показатели общего иммуноглобулина увеличиваются (Таблица 8).

Таблица 8- Средний показатель уровня общего иммуноглобулина

Изменения концентрации Ig общий (МЕ/мл)	Исследуемые группы (численность чел.)			
	Подгруппа № 1 (ОКХ) n=35	Подгруппа № 2 (ОФХ) n=35	Подгруппа № 3 (ОГХ) n=35	Группа клинического сравнения (ХКХ) n=35
Среднее значение концентрации ¹	385 * 2* 3*	452,2 ^{4*5*}	544,3 ^{6*}	425,6
Среднеквадратичное отклонение	9,8	20,8	24,8	27,3
p < 0,001 в подгруппе № 1 и подгруппе № 2; 2 p < 0,001 в подгруппе № 1 и подгруппе № 3; 3* p < 0,001 в подгруппе № 1 и группе клинического сравнения; 4* p < 0,001 в подгруппе № 2 и группе клинического сравнения; 5* p < 0,001 в подгруппе № 2 и подгруппе № 3; 6* p < 0,001 в подгруппе № 3 и группе клинического сравнения.				

Необходимо отметить, что в подгруппе пациентов с острым гангренозным холециститом значения общего Ig достигают 544,3 МЕ/мл, что в 1,4 раза

превосходит ($p < 0,001$) средние значения нормы, в 1,3 раза выше ($p < 0,001$) показателей группы клинического сравнения, в 1,4 раза больше ($p < 0,001$) концентрации, полученной в подгруппе № 1 и в 1,4 раза выше ($p < 0,001$) значений подгруппы № 2.

Оценивая полученные данные, установлено, что при появлении деструктивного процесса в желчном пузыре показатели Ig A возрастают незначительно, но вместе с тем концентрация данного иммуноглобулина находится ниже значений группы сравнения. В подгруппе пациентов с острым гангренозным холециститом происходит незначительное увеличение данных показателей до 139,5 МЕ/мл, что превышает референтные значения в 1,3 раза ($p < 0,001$), в 1,1 раза меньше ($p = 0,020$) показателей в группе клинического сравнения, в 1,1 раза выше ($p = 0,003$) значений, полученных в подгруппах № 1 и № 2.

В результате исследования нами установлено, что при появлении деструктивного процесса в желчном пузыре показатели Ig G увеличиваются. Установлено, что в подгруппе пациентов с острым гангренозным холециститом значения Ig G достигают 196,6 МЕ/мл, что значительно больше всех показателей в других группах, относительно значений нормы в 1,4 раза ($p < 0,001$), группы сравнения в 1,4 раза ($p < 0,001$), группы № 1 в 1,6 раза ($p < 0,001$), группы № 2 в 1,2 раза ($p < 0,001$).

Оценивая полученные данные, установлено, что при появлении деструктивного процесса в желчном пузыре показатели Ig M возрастают прямо пропорционально степени деструкции. В подгруппе № 3 концентрация Ig M – 190,4 МЕ/мл, что значительно превышает показатели во всех группах: относительно среднего референтного показателя в 1,5 раза ($p < 0,001$), группы клинического сравнения в 1,6 раз ($p < 0,001$), подгруппы № 1 в 1,5 раз ($p < 0,001$), подгруппы № 2 в 1,2 раза ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность повышения общего иммуноглобулина более 450 МЕ/мл при остром деструктивном холецистите показана на рисунке 6.

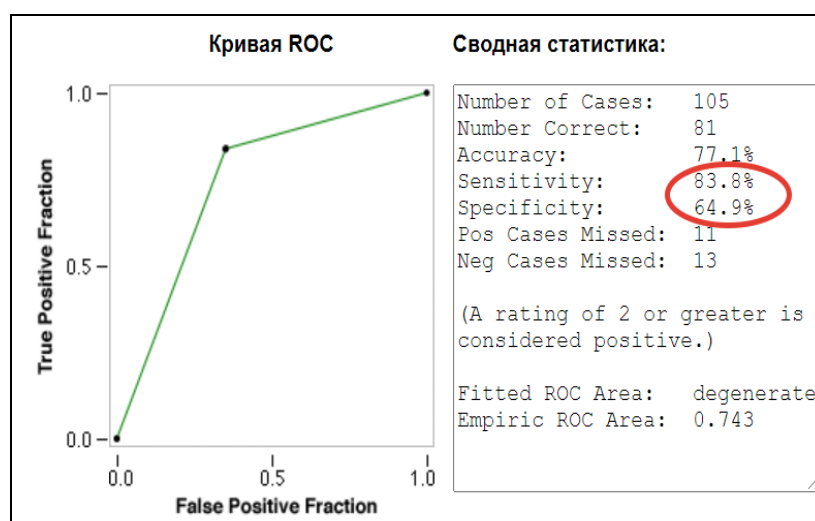


Рисунок 6 – ROC-кривая иммунограммы в диагностике деструктивного холецистита

Анализ ценности инструментальных методов исследования для диагностики и прогнозирования деструктивных процессов при остром холецистите. В результате проводимого исследования установлено, что при наличии выраженных деструктивных явлений в стенке желчного пузыря возрастает процент визуализации изменений желчного пузыря при ультразвуковом исследовании (Таблица 9).

Таблица 9 – Критерии острого холецистита, выявленные при УЗИ желчного пузыря

Ультразвуковые критерии	Исследуемые группы (численность чел., %)			
	Группа клинического сравнения n=35	Подгруппа № 3 (острый гангренозный холецистит) n=35	Подгруппа № 2 (острый флегмонозный) n=35	Подгруппа № 1 (острый катаральный) n=35
Симптом Мерфи ¹ (1)	5 (14,3%)	24 (68,6%) ^{6*}	28 (80%) ^{4*}	33 (94,3%) ^{2*3*}
Утолщение стенки более 3 мм ² (2)	12 (34,3%)	34 (97,1%) ^{6*}	34 (97,1%) ^{4*}	33 (94,3%) ^{3*}
Неоднородность стенки ³ (3)	0 (0%)	34 (97,1%) ^{6*}	29 (82,9%) ^{4*5*}	8 (22,9%) ^{*2*3*}
Перивезикальный выпот ⁴ (4)	0 (0%)	32 (91,4%) ^{6*}	29 (82,9%) ^{4*}	11 (31,4%) ^{*2*3*}
Увеличение размеров желчного пузыря (длины более 10 см, ширины более 5 см, объема более 40 см ³) ⁵ (5)	2 (5,7%)	33 (94,3%) ^{6*}	34 (97,1%) ^{4*}	33 (94,3%) ^{3*}
Симптом свисания ⁶ (6)	0 (0%)	19 (54,3%) ^{6*}	0 (0%) ^{5*}	0 (0%) ^{2*}
Гиперэхогенная взвесь в просвете желчного пузыря ⁷ (7)	1 (2,9%)	23 (65,7%) ^{6*}	18 (51,4%) ^{4*5*}	6 (17,1%) ^{*2*3*}
* р (3) <0,001, р (4) <0,001, р (7) =0,002 в подгруппе № 1 и подгруппе № 2; ^{2*} р (1) =0,005, р (3) <0,001, р (4) <0,001, р (6) <0,001, р (7) <0,001 в подгруппе № 1 и подгруппе № 3; ^{3*} р (1) <0,001, р (2) <0,001, р (3) =0,002, р (4) <0,001, р (5) <0,001, р (7) =0,047 в подгруппе № 1 и группе клинического сравнения; ^{4*} р (1) <0,001, р (2) <0,001, р (3) <0,001, р (4) <0,001, р (5) <0,001, р (7) <0,001 в подгруппе № 2 и группе клинического сравнения; ^{5*} р (3) =0,047, р (6) <0,001 в подгруппе № 2 и подгруппе № 3; ^{6*} р (1) <0,001, р (2) <0,001, р (3) = <0,001, р (4) <0,001, р (5) <0,001, р (6) <0,001, р (7) <0,001 в подгруппе № 3 и группе клинического сравнения.				

Наибольшую значимость в диагностике деструктивного холецистита показали такие ультразвуковые признаки, как симптом «свисания», неоднородность стенки и гиперэхогенность желчи. В подгруппе № 3 неоднородность стенки желчного пузыря наблюдалась у 34 человек (97,1%), что превышает значения подгруппы № 1 в 4,3 раза ($p < 0,001$), подгруппы № 2 – в 1,2 раза. Наиболее часто гиперэхогенная желчь выявлялась в подгруппе № 3 у 23 пациентов (65,7%), что превышает значения группы клинического сравнения в 23 раза ($p < 0,001$), подгруппы № 1 в 3,8 раза ($p < 0,001$), подгруппы № 2 в 1,3 раза. Симптом свисания наблюдался только у пациентов в подгруппе № 3 (ОГХ) – 19 (54,3%).

Чувствительность и специфичность данных критериев при остром деструктивном холецистите показана на рисунке 7.

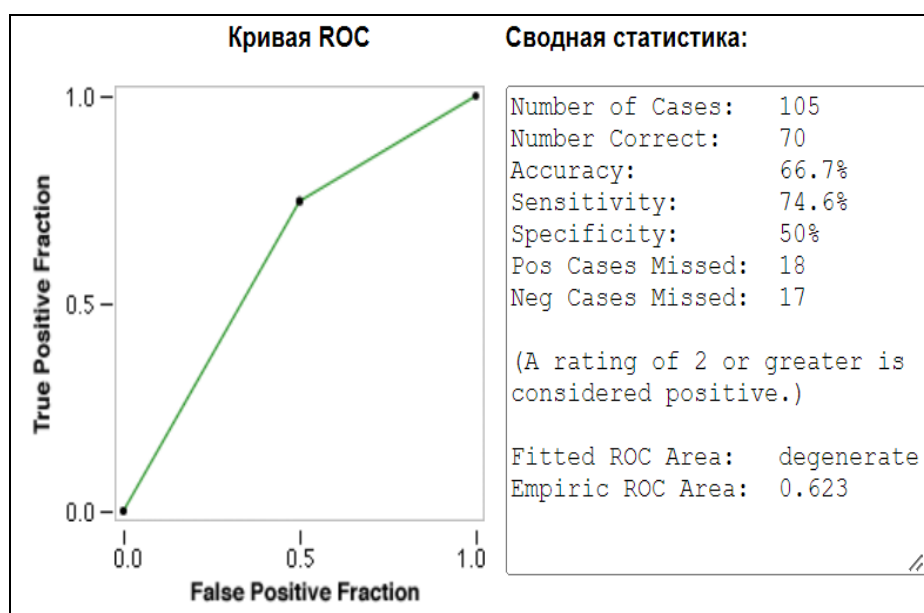


Рисунок 7 – ROC-кривая эффективности УЗИ критериев в диагностике деструктивного холецистита

В результате проводимого исследования установлено, что при наличии выраженных деструктивных явлений при остром холецистите возрастает процент визуализации изменений желчного пузыря при КТ ОБП (Таблица 10).

Таблица 10 – Критерии острого холецистита, выявленные при КТ желчного пузыря

КТ-признаки	Исследуемые группы (численность чел., %)			
	Группа клинического сравнения n=35	Подгруппа № 3 (острый гангренозный холецистит) n=35	Подгруппа № 2 (острый флегмонозный) n=35	Подгруппа № 1 (острый катаральный) n=35
Интрамуральное скопление газа ¹ (1)	0 (0%)	31 (88,6%) ^{6*}	19 (54,3%) ^{4*}	0 (0%) ^{*2*}
Утолщение стенки более 3 мм ² (2)	12 (34,3%)	34 (97,1%) ^{6*}	34 (97,1%) ^{4*}	33 (94,3%)
Субсерозный отек ³ (3)	0 (0%)	0 (0%)	29 (82,9%) ^{4*5*}	34 (97,1%) ^{*2*3*}
Перихолецистит ⁴ (4)	0 (0%)	32 (91,4%) ^{6*}	29 (82,9%) ^{4*}	11 (31,4%) ^{*2*3*}
Увеличение размеров желчного пузыря более 5 см в диаметре ⁵ (5)	2 (5,7%)	33 (94,3%) ^{6*}	34 (97,1%) ^{4*}	33 (94,3%) ^{3*}
Симптом «сэндвича» ⁶ (6)	0 (0%)	19 (54,3%) ^{6*}	0 (0%) ^{4*5*}	0 (0%) ^{2*}
Скопление газа в просвете желчного пузыря ⁷ (7)	0 (0%)	31 (88,6%) ^{6*}	28 (80%) ^{4*5*}	2 (5,7%) ^{*2*}
р (1) <0,001, р (3) =0,47, р (4) <0,001, р (7) <0,001 в подгруппе № 1 и подгруппе № 2; ^{2} р (1) <0,001, р (3) <0,001, р (4) <0,001, р (5) =1,000, р (6) <0,001, р (7) <0,001 в подгруппе № 1 и подгруппе № 3; ^{3*} р (2) <0,001, р (3) <0,001, р (4) <0,001, р (5) <0,001, в подгруппе № 1 и группе клинического сравнения; ^{4*} р (1) <0,001, р(2) <0,001, р(3) <0,001, р(4) <0,001, р(5) <0,001, р(7) <0,001 в подгруппе № 2 и группе клинического сравнения; ^{5*} р(3)=0,047, р(6) <0,001 в подгруппе № 2 и подгруппе № 3; ^{6*} р (1) <0,001, р (2) <0,001, р (4) <0,001, р (5) <0,001, р (6) <0,001, р (7) <0,001 в подгруппе № 3 и группе клинического сравнения.				

Высокую значимость в диагностике деструктивного холецистита показали следующие КТ – признаки: симптом «сэндвича», скопление газа в просвете желчного пузыря и интрамуральное скопление газа. В подгруппе № 3 интрамуральное скопление газа встретилось у 31 человека (88,6%), что превышает показатели группы клинического сравнения и подгруппы № 1 (р <0,001), а также в подгруппе № 2 в 1,6 раза (р <0,001). Наиболее часто скопление газа в просвете желчного пузыря выявлялось в подгруппе № 3 у 31 пациента (88,6%), что превышает значения подгруппы № 1 в 15,5 раза (р <0,001), подгруппы № 2 в 1,1 раза. Симптом «сэндвича» наблюдался только у пациентов в подгруппе № 3 (ОГХ) – 19 (54,3%). Чувствительность и специфичность наиболее значимых критериев, полученных при КТ ОБП при остром деструктивном холецистите, показана на рисунке 8.

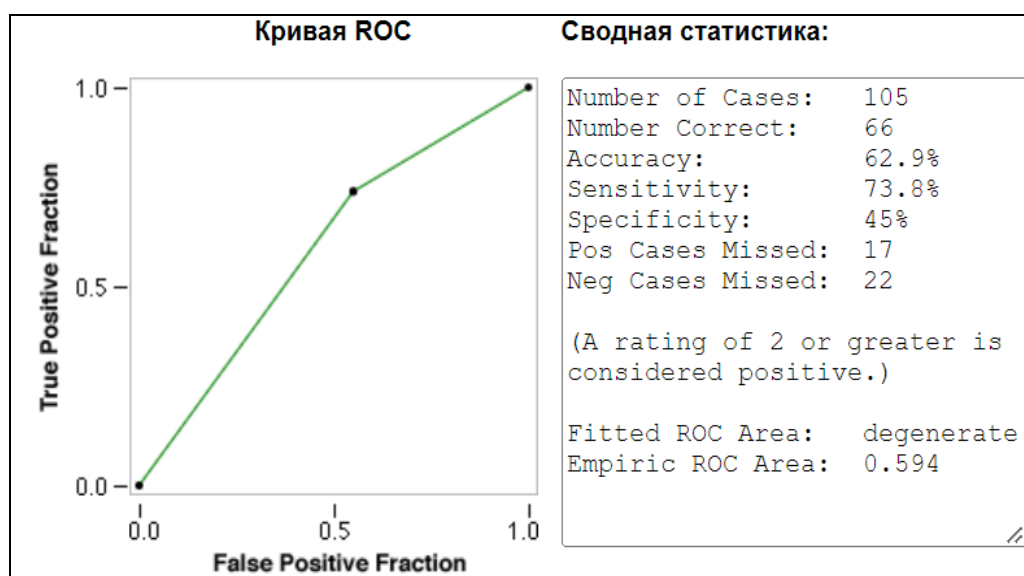


Рисунок 8 – ROC-кривая эффективности КТ в диагностике деструктивного холецистита

В результате проводимого исследования установлено, что при наличии выраженных деструктивных явлений в стенке желчного пузыря возрастает процент визуализации изменений на слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (Таблица 11).

Таблица 11 – Макроскопические изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при дуоденоскопии

Изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки	Исследуемые группы (численность чел., %)			
	Группа клинического сравнения n=35	Подгруппа № 3 (острый гангренозный холецистит) n=35	Подгруппа № 2 (острый флегмонозный) n=35	Подгруппа № 1 (острый катаральный) n=35
Отёк ¹ (1)	3 (8,6%)	27 (77,1%) ^{6*}	21 (60%) ^{4*}	13 (37,1%) ^{1*2*3*}
Эритема ² (2)	10 (28,6%)	32 (91,4%) ^{6*}	23 (65,7%) ^{4*5*}	16 (45,7%) ^{2*}
Кровоизлияния ³ (3)	1 (2,9%)	5 (14,3%)	3 (8,6%)	1 (2,9%)
Эрозии ⁴ (4)	7 (20%)	28 (80%) ^{6*}	24 (68,6%) ^{4*}	17 (48,6%) ^{2*3*}
Изъязвления ⁵ (5)	3 (8,6%)	6 (17,1%)	3 (8,6%)	1 (2,9%) ^{2*}
[*] p (1) =0,050 в подгруппе № 1 и подгруппе № 2; ^{2*} p (1) <0,001, p (2) <0,001 p (4) =0,005, p (5) =0,047 в подгруппе № 1 и подгруппе № 3; ^{3*} p (1) =0,003, p (4) =0,011, в подгруппе № 1 и группе клинического сравнения; ^{4*} p (1) <0,001, p (2) =0,001, p (4) <0,001, в подгруппе № 2 и группе клинического сравнения; ^{5*} p (2) =0,008 в подгруппе № 2 и подгруппе № 3, ^{6*} p (1) <0,001, p (2) <0,001, p (4) <0,001 в подгруппе № 3 и группе клинического сравнения.				

Отек слизистой оболочки 12-перстной кишки чаще диагностировался у пациентов с гангренозным холециститом – у 27 (77,1%), а у подгруппы № 2 в 1,3 раза реже – 21 (60%), в подгруппе № 1 в 2 раза реже – 13 (37,1%) ($p < 0,001$) и в группе клинического сравнения в 9 раз реже – 3 (8,6%) ($p < 0,001$). Во время выполнения эндоскопического исследования визуализировалась эритема слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Так, наиболее часто данные изменения выявлялись у пациентов подгруппы № 3 – 32 (91,4%). Вместе с тем в остальных группах исследования эритема выявлялась значительно реже: в группе клинического сравнения в 3,2 раза – 10 пациентов (28,6%) ($p < 0,001$), в подгруппе № 1 в 2 раза – 16 больных (45,7%) ($p < 0,001$), в подгруппе № 2 в 1,4 раза – 23 (65,7%) ($p = 0,008$). Эрозии слизистой 12-перстной кишки у пациентов в подгруппе № 3 диагностированы у 28 пациентов (80%). Реже данные изменения выявлялись в остальных группах: в 4 раза ($p < 0,001$) в группе клинического сравнения 7 человек (20%), в 1,6 раза ($p = 0,005$) в подгруппе с острым катаральным холециститом (подгруппа № 1) – 17 (48,6%), в 1,2 раза ($p = 0,133$) в подгруппе с острым флегмонозным холециститом (подгруппа № 2) – 24 (68,6%). Чувствительность и специфичность изменений со стороны слизистой двенадцатиперстной кишки при остром деструктивном холецистите показана на рисунке 9.

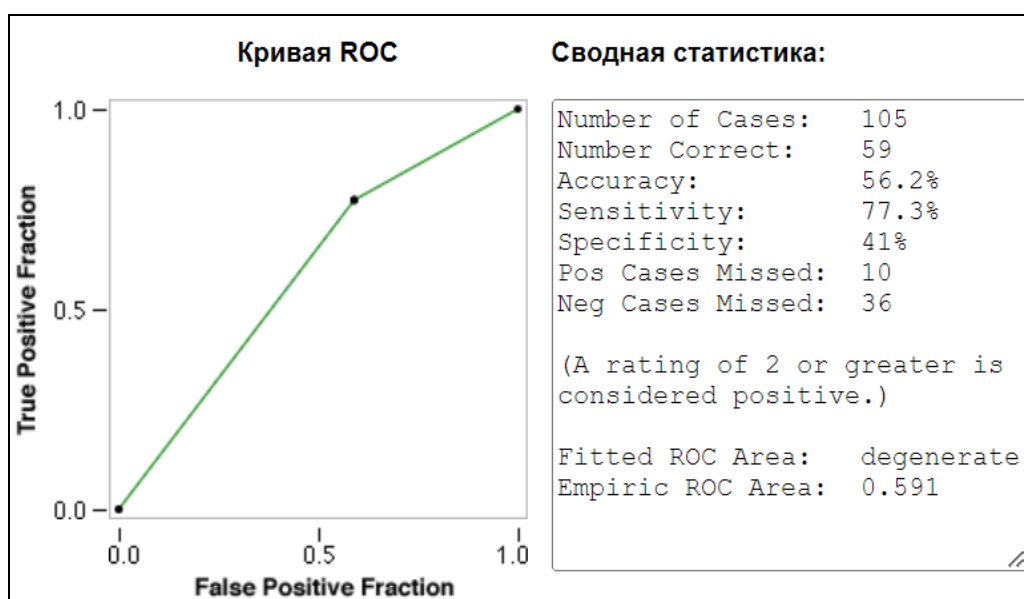


Рисунок 9 – ROC-кривая эффективности дуоденоскопии в диагностике деструктивного холецистита

Способы ранней диагностики острого деструктивного холецистита. На основании полученных данных нами разработан способ диагностики деструктивных процессов в стенке желчного пузыря (патент № 2754806 «Способ прогнозирования риска развития деструктивных форм острого холецистита»), который базируется на определении концентрации ферментов

(КФК, ЛДГ, ГГТП, ЩФ) в сыворотке крови с ранжированием баллов относительно средних значений данных показателей у здоровых людей и расчётом интегрального показателя прогноза риска развития деструктивных изменений (ИПД) при остром холецистите путем их суммирования (Таблица 12).

Таблица 12 – Таблица интегрального показателя диагностики деструктивных изменений

БАЛЛЫ						
		ВЫШЕ НОРМЫ		0	НИЖЕ НОРМЫ	
		-2	-1		1	2
	НОРМА	>50%	25-50%		25-50%	50-100%
ГГТП ЕД/л	64	>96	80-96	48-80	32-48	0-32
ЩФ ЕД/л	117	>175,5	146,25- 175,5	87,75- 146,25	58,5- 87,75	0-58,5
	БАЛЛЫ					
		НИЖЕ НОРМЫ		0	ВЫШЕ НОРМЫ	
		-2	-1		1	2
	НОРМА	50-100%	25-50%		25-50%	50-100%
ЛДГ ЕД/л	300	0-150	150-225	225-375	375-450	>450
КФК ЕД/л	190	0-95	95-142,5	142,5-247	247-285	>285

При значении ИПД больше 0 диагностируют деструктивный холецистит, при значении ИПД меньше 0 – катаральный холецистит.

Проведено апробирование способа диагностики деструктивных процессов в стенке желчного пузыря у 70 пациентов с острым калькулёзным холециститом (n=35 недеструктивная форма, n=35 деструктивная форма), группу клинического сравнения составили 70 пациентов (n=35 недеструктивная форма, n=35 деструктивная форма), диагностика острого холецистита у которых осуществлялась согласно НКР от 2021 г. Результаты полученных данных представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Оценка эффективности способа диагностики острого деструктивного холецистита

	Диагностировано развитие деструктивных холециститов	Не диагностировано деструктивных холециститов	Ложноположительный результат
Разработанный нами способ диагностики	30 (85,7%)	5 (14,3%)	2 (5,7%)
НКР 2021 г. по ведению пациентов с ОКХ	16 (45,7%)	19 (54,3%)	16 (45,7%)

Таким образом, если оценивать способ диагностики острого деструктивного холецистита, можно сказать, что чувствительность составила 79,2% [ДИ 70,6–87,8], специфичность 65,2% [ДИ 60,2–70,2] (Рисунок 10).

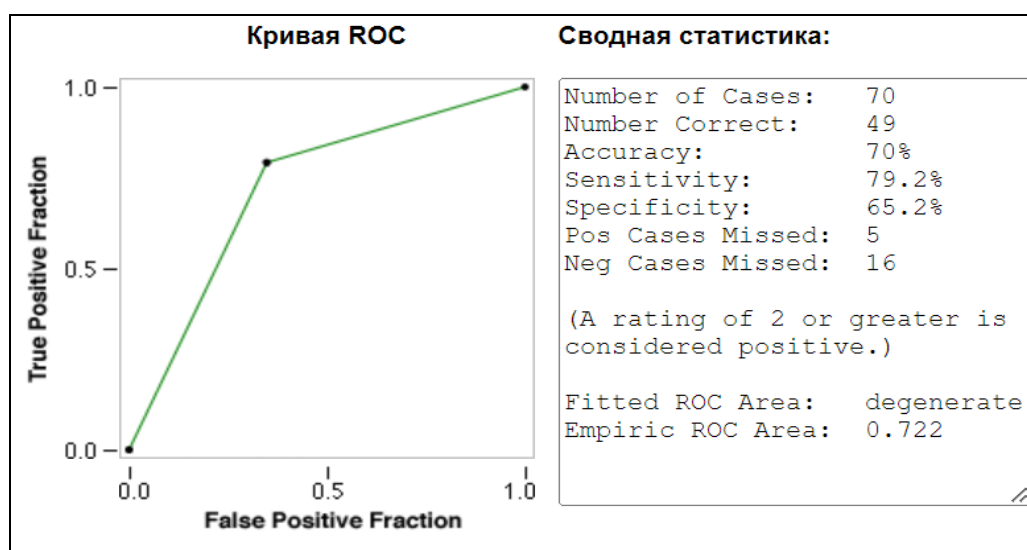


Рисунок 10 – ROC-кривая чувствительности и специфичности разработанной шкалы

На основании полученных данных разработан способ ранней диагностики деструктивного холецистита: № 2762491 «Способ ранней диагностики острого деструктивного холецистита», который основывается на исследовании концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови методами иммуноэлектрофореза по Лорею с расчетом общего иммуноглобулина (Ig общий). $Ig \text{ общий} = Ig G + Ig A + Ig M$. При значении Ig общий больше 450 МЕ/мл диагностировали деструктивную форму острого калькулёзного холецистита, при значении Ig общий ниже 450 МЕ/мл – острый холецистит без признаков деструкции.

Проведено апробирование прогностической шкалы деструктивных процессов в стенке желчного пузыря у 70 пациентов с острым калькулёзным холециститом (n=35 недеструктивная форма, n=35 деструктивная форма), группу клинического сравнения составили 70 пациентов (n=35 недеструктивная форма, n=35 деструктивная форма), диагностика острого холецистита у которых осуществлялась согласно НКР от 2021 г. Результаты полученных данных представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Оценка эффективности шкалы прогнозирования острого деструктивного холецистита

	Диагностировано деструктивных холециститов	Не диагностировано деструктивных холециститов	Ложноположительный результат
Способ диагностики	31 (88,6%)	4 (11,4%)	5 (14,3%)
НКТР 2021 г. по ведению пациентов с ОКХ	16 (45,7%)	19 (54,3%)	16 (45,7%)

Таким образом, если оценивать способ диагностики острого деструктивного холецистита, можно сказать, что чувствительность составила 86,2% [ДИ 82,2–90,2], специфичность 75,6% [ДИ 66,9–84,2] (Рисунок 11).

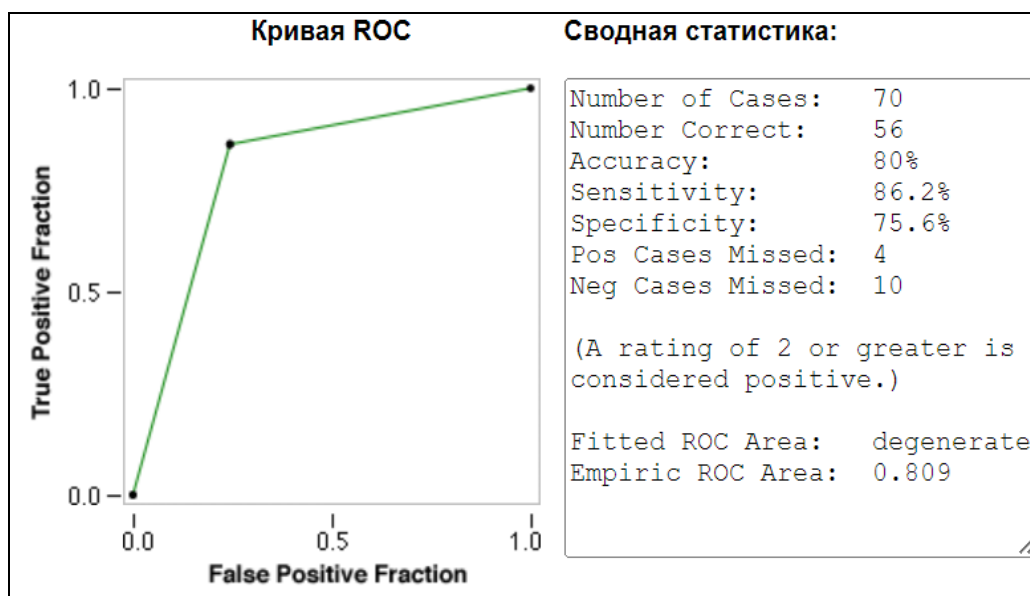


Рисунок 11 – ROC-кривая чувствительности и специфичности разработанной шкалы

Анализируя полученные в результате исследования данные, сформирован способ ранней комплексной диагностики деструктивных форм острого холецистита. Представленный способ ранжирован по баллам в зависимости от чувствительности и специфичности признаков. Вместе с тем данная диагностическая схема для удобства разбита на разделы: физикальные данные, данные лабораторных методов исследования, заключения инструментальных методов обследования (Таблица 15).

Таблица 15 – Шкала диагностики и прогнозирования деструктивных форм острого холецистита

Критерии		Баллы
I. Физикальные данные		
Симптомы	Мерфи	1
	Кера	1
	Грекова-Ортнера	1
	Отсутствие всех симптомов	-3
II. Термометрия		
Показатель температуры	<37,0 °C	-2
	37,0-37,4 °C	-1
	37,5-38,0 °C	1
	>38,0 °C	2
III. Исследование ОАК		
Показатель лейкоцитоза X10 ⁹	<9,0	-2
	9,0-9,5	-1
	9,5-11,0	1
	>11,0	2
IV. Исследование б/х крови		
КФК Ед/л	0-95	-2
	95-142,5	-1
	142,5-247	0
	247-285	1
	>285	2
ЛДГ Ед/л	0-150	-2
	150-225	-1
	225-375	0
	375-450	1
	>450	2
ГГТП Ед/л	>96	-2
	80-96	-1
	48-80	0
	32-48	1
	0-32	2
ЩФ Ед/л	>175,5	-2
	146,25-175,5	-1
	87,75-146,25	0
	58,5- 87,75	1
	0-58,5	2
V. Исследование гуморального иммунитета		
Общий иммуноглобулин (МЕ/мл)	<400	-2
	400-450	-1
	450-500	1
	>500	2

Продолжение таблицы 15

Критерии		Баллы
VI. УЗИ		
Критерии	Гиперэхогенная взвесь	1
	Симптом свисания	1
	Неоднородность стенки	1
	Перивезикальный выпот	1
	Отсутствие всех симптомов	-4
VII. КТ		
Критерии	Интрамуральное скопление газа	1
	Симптом «сэндвича»	1
	Перихолецистит	1
	Скопление газа в просвете желчного пузыря	1
	Отсутствие всех симптомов	-4
VIII. Данные ЭГДС		
Критерии	Отек	1
	Эритема	1
	Эрозии	1
	Отсутствие признаков	-3

Пояснения: деструктивный холецистит диагностируется при значении от 1 до 28 баллов (чем выше балл, тем более выраженная деструкция стенки желчного пузыря). Отсутствие деструктивного холецистита подозревается, когда полученный балл равен от -28 до 0.

Проведено апробирование прогностической шкалы деструктивных процессов в стенке желчного пузыря у 70 пациентов с острым калькулёзным холециститом (n=35 недеструктивная форма, n=35 деструктивная форма), группу клинического сравнения составили 70 пациентов (n=35 недеструктивная форма, n=35 деструктивная форма), диагностика острого холецистита у которых осуществлялась согласно НКР от 2018, 2021 гг. Результаты полученных данных представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Оценка эффективности шкалы прогнозирования острого деструктивного холецистита

	Шкала диагностики	НКОР 2018, 2021 гг. по ведению пациентов с ОКХ
Диагностировано деструктивных холециститов	32 (91,4%)	16 (45,7%)
Не диагностировано деструктивных холециститов	3 (8,6%)	19 (54,2%)
Ложноположительный результат	2 (5,7%)	16 (45,7%)

Таким образом, если оценивать способ ранней комплексной диагностики деструктивных процессов в стенке желчного пузыря, можно сказать, что ее чувствительность составила 93,3% [ДИ 82,2–100], специфичность 93,3% [ДИ 85,2–100] (Рисунок 12).

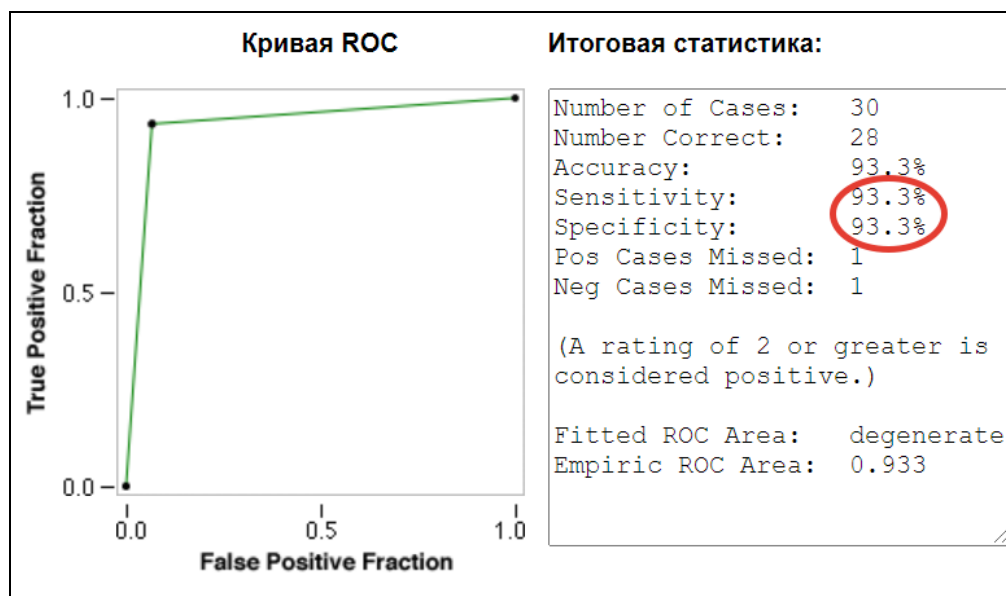


Рисунок 12 – ROC-кривая чувствительности и специфичности разработанной шкалы

С целью оценки предлагаемых методик проведено изучение ряда клинических критериев эффективности их применения с использованием разработанного нами нового способа ранней комплексной диагностики деструктивных форм острого холецистита.

Установлено, что время (ч), которое потребовалось для постановки диагноза деструктивного холецистита, в группе А составило $19,8 \text{ ч} \pm 6,8$, а в группе Б – $44,1 \text{ ч} \pm 12,1$ (Таблица 17).

Таблица 17 – Время от момента госпитализации до установления диагноза острый деструктивный холецистит

	Группа А	Группа Б	Точный критерий Фишера	Значимость
Пациенты, у которых деструктивный холецистит диагностирован в течение 24 ч с момента обращения	29/35 (82,9%) *	1/35 (2,8%)	<0,001	<0,001
Пациенты, у которых деструктивный холецистит диагностирован в течение 48 ч с момента обращения	6/35 (17,1%)	15/35 (42,9%)	0,47	0,018
Пациенты, у которых деструктивный холецистит диагностирован в течение 72 ч с момента обращения	0/35* (0%)	9 /35 (25,7%)	0,001	0,001
Пациенты, у которых деструктивный холецистит диагностирован позднее 72 ч с момента обращения	0/35 (0%)	10/35* (28,6%): 8/35* в течение 96 ч (22,9%) 2/35 в течение 120 ч (5,7%)	<0,001 0,004 0,49	<0,001 0,002 0,16

Выявлено, что в группе А у 98,5% пациентов с деструктивным холециститом холецистэктомия выполнена в первые 2-е суток с момента обращения, а в группе Б в 3,3 раза меньше – у 30%. Установлено, что у 25,7% пациентов группы Б с острым деструктивным холециститом холецистэктомия выполнена на 3 сутки, а у 28,6% этой же группы позднее 3-х суток.

Своевременная диагностика деструктивных процессов в стенке желчного пузыря позволила у 80% пациентов группы А выполнить лапароскопическое вмешательство, а в группе Б – у 40%, что связано с развитием осложнений основного заболевания (перивезикальный инфильтрат, перивезикальный абсцесс, перфорация желчного пузыря и развитие желчного перитонита). У 31,4% пациентов группы Б в связи с возникновением плотных перивезикальных инфильтратов, желчного перитонита и перивезикальных абсцессов выполнена конверсия, а в группе А конверсия выполнена в 8,6% случаев, связанных с развитием плотных перивезикальных инфильтратов (Таблица 18).

Таблица 18 – Распределение вариантов оперативного лечения острого деструктивного холецистита

	Группа А	Группа Б	Точный критерий Фишера	Значимость
Лапароскопические Холецистэктомии	63 /70* (90%): 35 /35 (100%) ОКХ 28 /35* (80%) ОДХ	42/70 (60%): 35 /35 (100%) ОКХ 14 /35 (40%) ОДХ	<0,001 - 0,001	<0,001 - <0,001
Лапаротомные холецистэктомии	4/35* (11,4%) ОДХ	12 /35 (34,3%) ОДХ	0,037	0,023
Конверсии	3/35 (8,6%)* ОДХ	11 /35 (31,4%) ОДХ	0,033	0,021

Средняя продолжительность лапароскопической холецистэктомии у пациентов с деструктивным холециститом в группе А составила 43 минуты $\pm$ 7,2, а в группе Б 67 минут $\pm$ 9,7. Время лапаротомной операции в группе А составило 70 минут $\pm$ 18,1, а у пациентов группы Б – 97 минут $\pm$ 17,4. Оперативные вмешательства, в которых наблюдалась конверсия, в группе А длились 110 минут $\pm$ 7,5, в группе Б – 127 минут $\pm$ 9,5.

При анализе осложнений, диагностированных в интраоперационном периоде, установлено, что эмпиема желчного пузыря в группе А выявлена в 14,3%, что в 1,8 раза меньше, чем в группе Б. Перивезикальный инфильтрат диагностирован у 20% пациентов в группе А, что ниже аналогичных показателей в группе Б в 1,5 раза. Перивезикальный абсцесс (8,6%), перитонит (11,4%) и перфорация желчного пузыря (2,9%) встречались в основном в группе Б. Вместе с тем в группе А отмечается достоверно низкий общий процент осложнений, связанных с течением основного заболевания, который в 2,1 раза ниже аналогичного критерия в группе Б (Таблица 19).

Таблица 19 — Осложнения, выявленные у пациентов с острым деструктивным холециститом

	Группа А	Группа Б	Точный критерий Фишера	Значимость
Эмпиема желчного пузыря (1)	14,3% (5/35)	25,7% (9/35)	0,25	0,24
Перивезикальный инфильтрат (2)	20% (7/35)	31,4% (11/35)	0,41	0,28
Перивезикальный абсцесс (3)	2,9% (1/35)	8,6% (3/35)	0,61	0,31
Перитонит (4)	0,0% (0/35)	11,4% (4/35)	0,11	0,04
Перфорация желчного пузыря (5)	0,0% (0/35)	2,9% (1/35)	0,5	0,32
Общий процент осложнений	37,1% (13/35)	80,0% (28/35)	0,005	<0,001

Анализ послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo-Accordion показывает, что в группе А встречались послеоперационные осложнения класса I (1 – легкое) в 5,7% случаев, что достоверно ниже аналогичных показателей в группе Б в 6 раз. Вместе с тем в группе А встречались осложнения типа II (2 – средней степени) в 5,7%, а в группе Б у 28,6%. Осложнения типа IIIb (4 – тяжелое, операция под общей анестезией) у 2,9% пациентов с деструктивным холециститом, а в группе Б – у 17,1% (Таблица 20).

Таблица 20 – Послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo-Accordion

<i>Clavien-Dindo</i>	<i>Accordion</i>	Группа А	Группа Б	Точный критерий Фишера	Значимость
I (нагноение послеоперационной раны)	1 – легкое	5,7%* (2/35)	34,3% (12/35)	0,005	0,002
II (гипертермия)	2 – средней степени	5,7%* (2/35)	28,6% (10/35)	0,023	0,010
III		2,9%* (1/35)	17,1% (6/35)	0,054	0,047
IIIa	3 – тяжелое, не требующее общей анестезии	0% (0/35)	0% (0/35)	-	-
IIIb (несостоятельность культи пузырного протока (Ж), кровотечение из ложа желчного пузыря (К))	4 – тяжёлое, операции под общей анестезией	2,9% (1Ж/35)	17,1% (6/35: 2К/35 4Ж/35)	0,054	0,047
IV	5 – тяжёлое, органная дисфункция	0% (0/35)	0% (0/35)	-	-
V (летальный исход)	6 – смерть	0% (0/35)	2,9% (1/35)	0,99	0,32

В исследуемой группе средняя продолжительность госпитализации составила $9,6 \pm 3,2$ к/д, что в 1,4 раза ниже аналогичного показателя в группе Б. Летальность в группе А не отмечалась, а в группе Б составила 1,4% (1 пациент), которая обусловлена развитием у пациента диффузного серозно-желчного перитонита, возникшего вследствие перфорации желчного пузыря в результате несвоевременной диагностики деструктивного процесса в стенке желчного пузыря.

С целью объективизации и сравнения рисков и тяжести осложнений при различных способах диагностики острого деструктивного холецистита использовался интегральный индекс тяжести осложнений по формуле, разработанной И.Г. Натрошвили и соавторами.

$$\text{Интегральный индекс тяжести осложнений (баллы)} = \frac{x_1 + 2x_2 + 4x_3 + 8x_4}{n},$$

где x_1 — количество осложнений лёгкой степени тяжести;

x_2 — количество осложнений средней степени тяжести;

x_3 — количество тяжёлых осложнений;

x_4 — количество летальных исходов;

n — число оперированных больных

Установлено, что у пациентов, которым диагностика осуществлялась с помощью нового способа, ИИТО составил 0,74 балла, а в группе Б в 3,9 раза больше – 2,9 балла (Таблица 21).

Таблица 21 – Оценка интегрального индекса тяжести осложнений по И.Г. Натрошвили

Способ диагностики	Осложнения, баллы		Всего баллов	Число больных	ИИТО, баллы
	Интраоперационные	послеоперационные			
Группа А	16	10	26	35	0,74
Группа Б	39	64	103	35	2,9

Таким образом, ранняя (в течение $28,1 \pm 6,8$) и своевременная диагностика острого деструктивного холецистита в группе А позволила провести оперативное лечение малоинвазивными методами – лапароскопическая холецистэктомия у 80% пациентов с деструктивным холециститом в течение первых суток, что снизило процент осложнений основного заболевания и послеоперационных осложнений I, II, IIIb класса по Clavien-Dindo. Данный факт привел к благоприятному течению послеоперационного периода и сокращению сроков госпитализации.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о практической значимости представленной шкалы диагностики острого деструктивного холецистита и рекомендовать ее к использованию в клинике.

Для оптимизации лечения нами предложен следующий алгоритм ведения пациентов при подозрении на острый холецистит, который основан на разработанном способе ранней комплексной диагностики острого деструктивного холецистита (Рисунок 13).

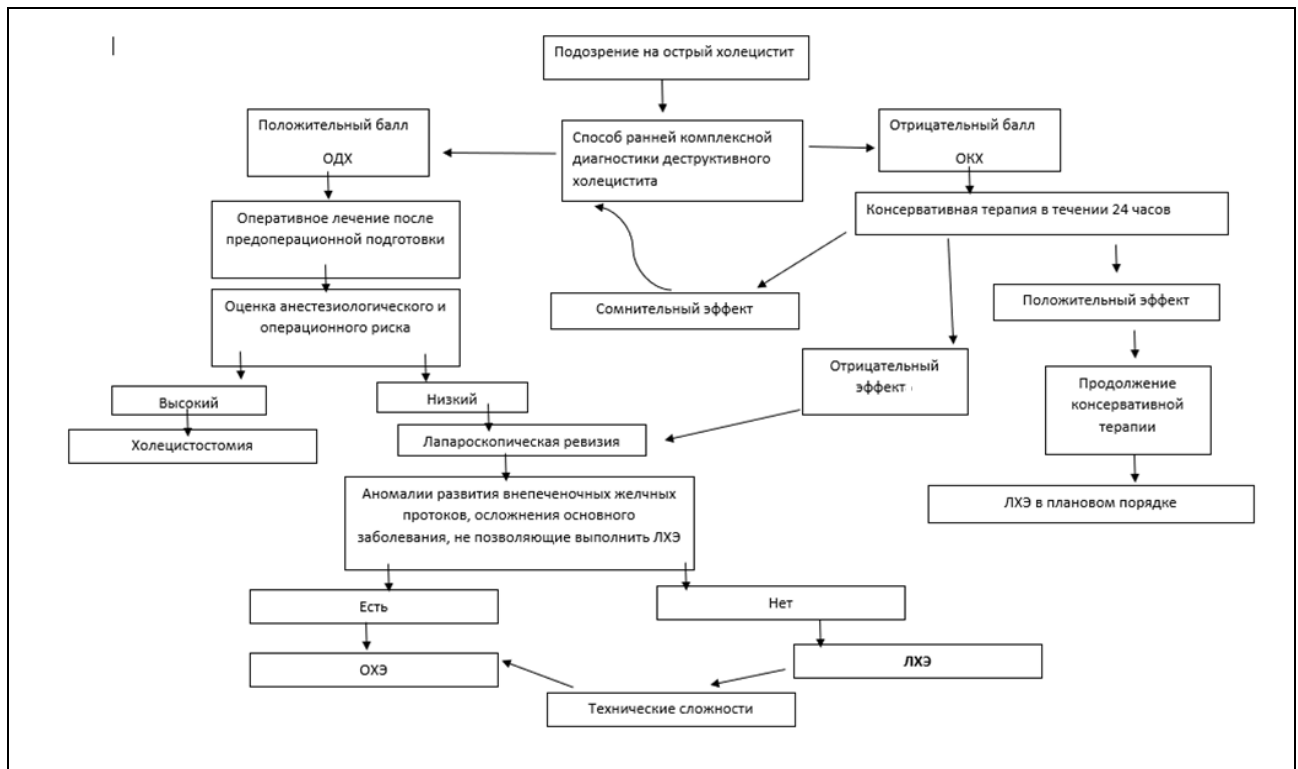


Рисунок 13 – Алгоритм тактики при подозрении на острый холецистит (ОДХ – острый деструктивный холецистит; ОКХ – острый катаральный холецистит; ОХЭ – открытая холецистэктомия; ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия)

ВЫВОДЫ

1. Среди физикальных методов, лабораторных показателей и инструментальных данных наибольшей диагностической значимостью (чувствительность 75%) в верификации деструктивного холецистита обладает интегральный показатель, включающий сочетание следующих критериев: а) клинико-лабораторные признаки: симптом Мерфи, симптом Кера, симптом Грекова-Ортнера, лихорадка выше 38,0 °С, лейкоцитоз более 11×10^9 ; б) УЗИ: гиперэхогенная взвесь, симптом свисания, появление слоистости стенки желчного пузыря; в) компьютерная томография: интрамуральное скопление газа, скопление газа в просвете желчного пузыря, симптом «сэндвича».

2. При биохимическом исследовании крови для острого деструктивного холецистита характерно повышение концентрации КФК более 250 Ед/л, ЛДГ более 290 Ед/л с одновременным снижением показателей ГГТП менее 100 Ед/л, щелочной фосфатазы менее 150 Ед/л, что позволяет диагностировать деструктивный холецистит с вероятностью до 86%.

3. При развитии деструкции стенки желчного пузыря происходит увеличение концентрации общего Ig >400 МЕ/мл, IgA >130 МЕ/мл, IgG >130 МЕ/мл и IgM >130 МЕ/мл с вероятностью свыше 71%.

4. Наличие отёка, эритемы и эрозий слизистой оболочки ДПК, выявленных при дуоденоскопии, сопровождают в 50% случаев развитие острого деструктивного холецистита.

5. Микрофлора в биоптатах стенки желчного пузыря/слизистой двенадцатиперстной кишки у пациентов с острым холециститом представлена идентичными микроорганизмами: *E. Coli* (86,5%/48,6%), *Candida albicans* (89,3%/45,2%), *Enterococcus faecalis* (43,6%/31,5%), *S. saprophyticus* (32,9%/22,3%).

6. Разработанный нами способ ранней комплексной диагностики деструктивных форм острого холецистита обладает чувствительностью до 93%.

7. Применение разработанного нами способа ранней комплексной диагностики деструктивных форм острого холецистита позволяет своевременно осуществить диагностику деструкции в стенке желчного пузыря, что даёт возможность снизить общий процент осложнений основного заболевания в 2,1 раза, процент послеоперационных осложнений по унифицированной системе градации их тяжести Clavien-Dindo-Strasberg в 6 раз, количество лапаротомных вмешательств в 3 раза, время оперативных вмешательств в 1,4 раза, а также продолжительность госпитализации в 1,4 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У пациентов с острым холециститом с целью своевременной ранней выявляемости деструктивных форм острого холецистита следует выполнять комплексную диагностику, состоящую из традиционных методов и новых критериев, на основании которых определяется интегральный показатель, свидетельствующий о наличии деструкции, включающий основные клиничко-лабораторные и инструментальные данные, в сочетании с вновь предлагаемыми для диагностики тестами (КФК, ЛДГ, ГГТП, щелочная фосфатаза, уровень иммуноглобулинов).

Интегральный показатель, основанный на определении вышеперечисленных критериев, позволяет выполнить своевременную раннюю диагностику деструктивного холецистита в 93,3% случаев.

В исследовании выполнена оценка микробного пейзажа в стенке желчного пузыря и на слизистой двенадцатиперстной кишки с оценкой антибиотикочувствительности. Установлено, что самая высокая чувствительность основных выявленных микроорганизмов наблюдается к *S. Cefoperazonum* + *Sulbactam*, что позволяет рекомендовать данный антибактериальный препарат к использованию в предоперационной антибиотикопрофилактике.

Разработанная нами компьютерная программа («Программа для прогнозирования развития острого деструктивного холецистита» – № 2022610766) основана на том, что пользователь в специальном режиме работы

программы получает возможность ввода результатов биохимического исследования крови больного: активность щелочной фосфатазы (ЩФ, ЕД/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, ЕД/л), креатинфосфокиназы (КФК, ЕД/л) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП, ЕД/л). Вывод результата также осуществляется в проекции пользовательского окна и включает определение прогноза развития острого деструктивного холецистита. В программе представлено окно с таблицей показателей данных ферментов и их ранжированием по баллам. Дополнительно есть возможность ввода полученных при лабораторном исследовании плазмы крови следующих ферментов: ГГТП, КФК, ЛДГ и щелочной фосфатазы. После нажатия на кнопку «вычислить» формируется заключение о прогнозировании острого деструктивного или катарального холецистита (*Рисунок 14*). Программа носит прикладной характер и обеспечивает возможность раннего прогнозирования развития острого деструктивного холецистита и тем самым избрать наиболее рациональную лечебную тактику.

Прогнозирование развития острого деструктивного холецистита

Вид ЕД/л	Выше нормы >50%	Выше нормы 25-50%	Норма	Ниже нормы 25-50%
ГГТП ЕД/л	>=97	81-96	49-80	33-48
ЩФ ЕД/л	>=175.6	146.26-175.5	87.76-146.25	58.6-87.75

Вид ЕД/л	Ниже нормы 50-100%	Ниже нормы 25-50%	Норма	Выше нормы 25-50%
ЛДГ ЕД/л	0-149	150-224	225-374	375-449
КФК ЕД/л	0-95	95-142.5	142.5-247	247-285

ГГТП ЕД/л (Гамма-Глутамилтранспептидаза) 57 НОРМА
 ЩФ ЕД/л (Щелочная фосфатаза) 125 НОРМА
 ЛДГ ЕД/л (Лактатдегидрогеназа) 327 НОРМА
 КФК ЕД/л (Креатинфосфокиназа) 200 НОРМА

Значение: 0 Значение: 0 Значение: 0 Значение: 0

итого: 0

Заключение: Прогнозируется острый не деструктивный холецистит

Вычислить Очистить

Прогнозирование развития острого деструктивного холецистита

Вид ЕД/л	Выше нормы >50%	Выше нормы 25-50%	Норма	Ниже нормы 25-50%
ГГТП ЕД/л	>=97	81-96	49-80	33-48
ЩФ ЕД/л	>=175.6	146.26-175.5	87.76-146.25	58.6-87.75

Вид ЕД/л	Ниже нормы 50-100%	Ниже нормы 25-50%	Норма	Выше нормы 25-50%
ЛДГ ЕД/л	0-149	150-224	225-374	375-449
КФК ЕД/л	0-95	95-142.5	142.5-247	247-285

ГГТП ЕД/л (Гамма-Глутамилтранспептидаза) 34 НИЖЕ НОРМЫ
 ЩФ ЕД/л (Щелочная фосфатаза) 24 НИЖЕ НОРМЫ
 ЛДГ ЕД/л (Лактатдегидрогеназа) 450 ВЫШЕ НОРМЫ
 КФК ЕД/л (Креатинфосфокиназа) 300 ВЫШЕ НОРМЫ

Значение: 1 Значение: 2 Значение: 2 Значение: 2

итого: 7

Заключение: Прогнозируется острый деструктивный холецистит

Вычислить Очистить

Рисунок 14 – Программа для прогнозирования развития острого деструктивного холецистита

Программа оценки риска развития деструктивного холецистита по результатам иммунограммы (Патент № 2022613347) выполняется следующим

образом: пользователь в специальном режиме работы программы получает возможность ввода данных результатов иммунограммы больного с острым холециститом: иммуноглобулин А (IgA, МЕ/мл), иммуноглобулин М (IgM, МЕ/мл), иммуноглобулин G (IgG, МЕ/мл). Вывод результата также осуществляется в проекции пользовательского окна и включает определение высокого и низкого риска развития острого деструктивного холецистита. В программе есть возможность ввода полученных при лабораторном исследовании плазмы крови следующих Ig: IgA, IgG, IgM. После нажатия на кнопку «вычислить» формируется заключение о прогнозировании вероятности развития острого деструктивного или катарального холецистита (Рисунок 15). Программа носит прикладной характер и обеспечивает возможность прогнозирования развития острого деструктивного холецистита и тем самым оптимизировать лечение пациентов.

Программа оценки риска деструктивного холецистита по результатам и...

Вводятся значения

Общий иммуноглобин: 589.0 МЕ/мл

У пациента

высокий риск

деструктивного холецистита

Вычислить Очистить формулу

расчет общего иммуноглобулина

Заключение

Программа оценки риска деструктивного холецистита по результатам и...

Общий иммуноглобин: 399.0 МЕ/мл

У пациента

низкий риск

деструктивного холецистита

Вычислить Очистить формулу

Заключение

Рисунок 15 – Программа оценки риска развития деструктивного холецистита по результатам иммунограммы

Использование указанной информации рекомендуется к практическому применению в целях оптимизации лечебной тактики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Патенты и программы для ЭВМ:

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022610766 Российская Федерация. Программа для прогнозирования развития острого деструктивного холецистита / **Яшнов А. А.**, Рейнт К. К., Лобанов С. Л. [и др.] ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2021681256 ; дата поступления 20.12.2021 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 14.01.2022. – 1 с.
2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022613347 Российская Федерация. Программа оценки риска развития деструктивного холецистита по результатам иммунограммы / **Яшнов А. А.**, Рейнт К. К., Лобанов С. Л. [и др.] ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2022612870 ; дата поступления 02.03.2022 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 14.03.2022. – 1 с.
3. Патент № 2754803 Российская Федерация, МПК А61В 5/15. Способ прогнозирования риска развития острого деструктивного холецистита : № 2020137552 : заявл. 16.11.2020 : опубл. 07.09.2021 / **Яшнов А. А.**, Лобанов С. Л., Бурцева М. А., Коновалова О.Г. – 8 с.
4. Патент № 2762491 Российская Федерация, МПК G01N 33/68. Способ ранней диагностики острого деструктивного холецистита : № 2021106226 : заявл. 14.04.2021 : опубл. 21.12.2021 / **Яшнов А. А.**, Лобанов С. Л., Коновалова О. Г. [и др.]. – 6 с.

Статьи, опубликованные в изданиях, рекомендуемых ВАК МОН РФ и приравненных к ним:

1. Исследование количественных изменений содержания иммуноглобулина G к *Helicobacter pylori* у больных с различными вариантами течения желчнокаменной болезни после холецистэктомии / **А. А. Яшнов**, С. Л. Лобанов, Ю. С. Ханина [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2016. – № 4. – С. 101–106.
2. **Яшнов, А. А.** Исследование количественных изменений содержания иммуноглобулина G к *Helicobacter pylori* у больных с различными вариантами течения желчнокаменной болезни до оперативного лечения / **А.**

- А. Яшнов**, С. Л. Лобанов, О. Г. Коновалова // Врач-аспирант. – 2016. – № 1.1 (74). – С. 109–115.
3. Полимеразная цепная реакция в диагностике *Helicobacter pylori* у больных с различными вариантами течения желчнокаменной болезни после холецистэктомии / **А. А. Яшнов**, С. Л. Лобанов, О. Г. Коновалова [и др.] // Врач-аспирант. – 2016. – № 2 (75). – С. 58–65.
 4. Диагностика *Helicobacter pylori* методом иммуноферментного анализа у больных с калькулёзным холециститом / **А. А. Яшнов**, С. Л. Лобанов, О. Г. Коновалова, Ю. С. Ханина. – DOI 10.12737/article_5a0a8f7e553367.73063141 // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 6 (118). – С. 177–181.
 5. Микробиоценоз желчного пузыря при различных вариантах течения желчнокаменной болезни / **А. А. Яшнов**, Н. Б. Яшнова, О. Г. Коновалова [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2018. – № 8. – С. 183–187.
 6. Особенности гуморального звена иммунитета у больных с различными вариантами клинического течения калькулёзного холецистита / **А. А. Яшнов**, О. Г. Коновалова, Ю. С. Ханина [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 11-2. – С. 154–157.
 7. Желчнокаменная болезнь. Мультидисциплинарный подход к решению проблемы (обзор) / М. А. Бурцева, **А. А. Яшнов**, О. Г. Коновалова, Ю. С. Ханина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 8. – С. 147–151.
 8. Показатель концентрации лактатдегидрогеназы в прогнозировании течения острого холецистита / **А. А. Яшнов**, С. Л. Лобанов, О. Г. Коновалова [и др.]. – DOI 10.23670/IRJ.2021.113.11.070 // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 11 (113), ч. 2. – С. 193–197. – URL: <https://research-journal.org/archive/11-113-2021-november/pokazatel-koncentracii-laktatdegidrogenazy-v-prognozirovanii-techeniya-ostrogo-holecistita> (дата обращения: 15.09.2022).
 9. Острый калькулёзный холецистит этиопатогенез, классификация, клиника (лекция) / **А. А. Яшнов**, О. Г. Коновалова, Ю. С. Ханина [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – № 10. – С. 207–211.
 10. Прогнозирование риска развития деструктивных форм острого холецистита / **А. А. Яшнов**, С. Л. Лобанов, О. Г. Коновалова [и др.]. – DOI 10.25789/YMJ.2021.76.26 // Якутский медицинский журнал. – 2021. – № 4 (76). – С. 110–113. (**WEB ON SCIENCE**)
 11. Кислотно-щелочное равновесие в полости рта при желчнокаменной болезни / Н. Б. Яшнова, **А. А. Яшнов**, А. Е. Золотухина [и др.]. – DOI

- 10.37882/2223–2966.2022.01–2.22 // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2022. – № 1-2. – С. 127–129.
12. Дооперационный способ оценки поражения желчного пузыря при остром холецистите / **А. А. Яшнов**, С. Л. Лобанов, О. Г. Коновалова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – Т. 7, № 3. – С. 253–259. (**SCOPUS**)
 13. Креатинфосфокиназа как предиктор острого деструктивного холецистита / **А. А. Яшнов**, С. Л. Лобанов, О. Г. Коновалова, М. А. Бурцева. – DOI 10.17116/hirurgia202206127 // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 6. – С. 27–31. (**SCOPUS**)
 14. Роль гуморального иммунитета в комплексной диагностике деструктивных форм острого холецистита / **А. А. Яшнов**, С. Л. Лобанов, О. Г. Коновалова [и др.]. – DOI 10.25789/YMJ.2022.79.05 // Якутский медицинский журнал. – 2022. – № 3 (79). – С. 21–25. (**WEB ON SCIENCE**)
 15. Новый способ прогнозирования характера изменений стенки желчного пузыря при остром холецистите / **А. А. Яшнов**, С. Л. Лобанов, О. Г. Коновалова, М. А. Бурцева. – DOI 10.20333/25000136-2022-5-50-55 // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 5. – С. 50–55. (**SCOPUS**)

Публикации в других изданиях:

1. Ультразвуковые критерии диагностики острого деструктивного холецистита / **А. А. Яшнов**, С. Л. Лобанов, О. Г. Коновалова [и др.] // Материалы Национального хирургического конгресса, г. Ростов-на-Дону, 25-27 ноября 2022 г. – URL: <https://congress.surgeons.ru/anons-nkhk-2022/priem-teziso/posmotret-tezisy> (дата обращения: 26.09.2022).
2. Новые лабораторные критерии диагностики деструкции желчного пузыря / **А. А. Яшнов**, С. Л. Лобанов, М. А. Бурцева, О. Г. Коновалова // Материалы Национального хирургического конгресса, г. Ростов-на-Дону, 25-27 ноября 2022 г. – URL: <https://congress.surgeons.ru/anons-nkhk-2022/priem-teziso/posmotret-tezisy> (дата обращения: 26.09.2022).
3. Эффективность антибактериальной терапии у больных с острым калькулёзным холециститом / **А. А. Яшнов**, О. Г. Коновалова, К. С. Ульзутуев, Ю. С. Ханина // IV съезд хирургов Забайкальского края : сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, г. Чита, 30 сент. – 1 окт. 2021 г. / научный редактор С. Л. Лобанов. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2022. – С. 73–77. – URL: <https://zabhirurg.ru/specialist/10-sbornik-statei-mezhregionalnoi-nauchno-prakticheskoi-konferencii-iv-sezd-hirurgov-zabaikalskogo.html> (дата обращения: 26.09.2022).
4. Взаимосвязь желчнокаменной болезни и патологии щитовидной железы / Ю. С. Ханина, М. И. Михайличенко, О. Г. Коновалова, **А. А. Яшнов** // IV

съезд хирургов Забайкальского края : сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, г. Чита, 30 сент. – 1 окт. 2021 г. / научный редактор С. Л. Лобанов. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2022. – С. 32–34. – URL: <https://zabhirurg.ru/specialist/10-sbornik-statei-mezhregionalnoi-nauchno-prakticheskoi-konferencii-iv-sezd-hirurgov-zabaikalskogo.html> (дата обращения: 26.09.2022).

5. Изменение микроциркуляторных изменений и их коррекция у больных после лапароскопической холецистэктомии / Ю. С. Ханина, М. И. Михайличенко, О. Г. Коновалова, **А. А. Яшнов** // IV съезд хирургов Забайкальского края : сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, г. Чита, 30 сент. – 1 окт. 2021 г. / научный редактор С. Л. Лобанов. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2022. – С. 6–16. – URL: <https://zabhirurg.ru/specialist/10-sbornik-statei-mezhregionalnoi-nauchno-prakticheskoi-konferencii-iv-sezd-hirurgov-zabaikalskogo.html> (дата обращения: 26.09.2022).
6. Состояние микроциркуляции у больных с ожирением после эндохирургического лечения желчнокаменной болезни / Ю. С. Ханина, С. Л. Лобанов, О. Г. Коновалова, **А. А. Яшнов** // Малоинвазивные технологии в хирургии : сборник статей научно-практической межрегиональной конференции, посвященной 25-летию Читинского городского центра эндохирургии, г. Чита, 21-22 мая 2020 г. / научный редактор С. Л. Лобанов. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2020. – С. 17–21. – URL: <https://zabhirurg.ru/specialist/8-sbornik-statei-mezhregionalnoi-nauchno-prakticheskoi-konferencii-maloinvazivnye-tehnologii-v-hirur.html> (дата обращения: 26.09.2022).

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В РАБОТЕ СОКРАЩЕНИЙ

АСТ – аспартатаминотрансфераза
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 ЩФ – щелочная фосфатаза
 ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
 КФК – креатинфосфокиназа
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 Ig – иммуноглобулин
 ОАК – общий анализ крови
 ОАМ – общий анализ мочи
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 КТ – компьютерная томография

ОКХ – острый катаральный холецистит

ОФХ – острый флегмонозный холецистит

ОГХ – острый гангренозный холецистит

ГКС – группа клинического сравнения

ХКХ – хронический калькулёзный холецистит

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЖП – желчный пузырь

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

ИППД – интегральный показатель прогноза деструкции