

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

На правах рукописи

КАЮШЕВ ПЁТР ЕВГЕНЬЕВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА
У БОЛЬНЫХ КАЛЬКУЛЁЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ С РАЗНОЙ
МАССОЙ ТЕЛА И СТЕПЕНЬЮ ГРЕЛИНЕМИИ**

14.01.17 – хирургия

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор М.Ф. Заривчацкий

Пермь 2017

СО Д Е Р Ж А Н И Е

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОГНОЗЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ.....	12
1.1. Патогенез желчнокаменной болезни.....	12
1.2. Гормональные механизмы в регуляции функции желчного пузыря и в патогенезе желчнокаменной болезни.....	15
1.3. Грелин и его роль в хирургическом стрессе.....	18
1.3.1. Физиологическая роль грелина.....	18
1.3.2. Нарушение секреции грелина при патологии.....	20
1.3.3. Роль грелина в патогенезе желчнокаменной болезни и в хирургическом стрессе.....	21
1.4. Современные методы лечения желчнокаменной болезни.....	23
1.5. Отдалённые результаты лечения желчнокаменной болезни..	29
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Материалы исследования.....	32
2.2. Методы исследования.....	34
2.3. Статистическая обработка клинических, лабораторных и инструментальных данных.....	38
ГЛАВА III. ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ, НОРМАЛЬНОЙ И ПОНИЖЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА.....	39
3.1. Факторы риска развития холелитиаза и их частота в зависимости от массы тела наблюдаемых больных.....	39
3.2. Состояние липидного обмена и липидный дистресс-синдром у обследованных больных.....	43
3.3. Нарушения пищевого поведения и нарушения приёма пищи у наблюдаемых больных при разной массе тела.....	44

ГЛАВА IV. ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ КАЛЬКУЛЁЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ПРИ РАЗНОЙ МАССЕ ТЕЛА.....51

4.1. Клинические особенности калькулёзного холецистита, показания к холецистэктомии и течение предоперационного периода у больных с разной массой тела.....51

4.2. Течение послеоперационного периода у больных калькулёзным холециститом и его особенности в зависимости от массы тела.....61

ГЛАВА V. СЕКРЕЦИЯ ГРЕЛИНА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ И ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДАХ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ.....68

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....77

ВЫВОДЫ.....89

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....90

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....92

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланиновая трансаминаза
- АСТ - аспарагиновая трансаминаза
- Гамма ГТП – гамма глютаматтранспептидаза
- ГДЗ – гастродуоденальная зона
- ДПК - двенадцатиперстная кишка
- ЖКБ – желчнокаменная болезнь
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЖП - желчный пузырь
- ИА – индекс атерогенности
- ИМТП – избыточная масса тела пациентов
- КХ – калькулёзный холецистит
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности
- ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- НПП – нарушение пищевого поведения
- ОХ – общий холестерин
- ПХЭС – постхолецистэктомический синдром
- ТГД - триглицериды
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФЭГДС - фиброэзофагогастродуоденоскопия
- ХКХ – хронический калькулёзный холецистит
- ХЭ – холецистэктомия
- ЯБ – язвенная болезнь

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – многофакторное и многостадийное заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием камней в желчном пузыре и/или желчных протоках. Частота ЖКБ, особенно у жителей индустриально развитых стран, за последние десятилетия настолько возросла, что, по выражению F. Glenn [149], превратилась в эпидемию, занимая по распространённости 3-е место после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. ЖКБ - существенное экономическое бремя для здравоохранения многих стран мира [136, 202]. Число больных ЖКБ в РФ удваивается каждые 10 лет [45]. В разных регионах России ЖКБ встречается у 6 - 20% населения [29], а среди лиц с избыточной массой тела – у 41,8% [84]. Диагностика и лечение ЖКБ и ее осложнений до настоящего времени остается одним из основных и наиболее изучаемых направлений клинической медицины и абдоминальной хирургии [192, 194]. Холецистэктомия (ХЭ), особенно лапароскопическая ХЭ (ЛХЭ), является самым частым оперативным вмешательством и даже потеснила аппендэктомию на вторую позицию [45, 115, 176, 216]. Ежегодно в мире производится более 2,5 млн. ХЭ [45].

Степень разработанности темы исследования

В последние десятилетия появились качественно новые подходы к хирургии желчевыводящих путей – эндоскопические и эндовидеохирургические операции, [69, 148]. Эффективность лечения при этом значительно выросла [200], а летальность снизилась [197]. Вместе с тем, неудовлетворительные отдалённые результаты ХЭ составляют от 5 до 40% случаев [143, 181], а по некоторым данным [17], - у 100% прооперированных больных возникают те или иные нарушения. Всегда одним из главных факторов риска развития ЖКБ считали ожирение [127, 195]. Однако в последние годы повсеместно ЖКБ стала встречаться и у лиц с нормальной и пониженной массой тела [5]. Причины такого явления не ясны и требуют уточнения, тем более ЖКБ стали

подвержены молодые, в том числе не только женщины, но и мужчины [16]. В доступной отечественной и зарубежной литературе не обнаружили работ, освещающих особенности течения периоперационного периода у больных калькулёзным холециститом (КХ) с разной массой тела. Необходимость дальнейшего улучшения результатов лечения из-за высокой вероятности развития разнообразных вариантов осложнений представляет не только медицинскую, но и социальную проблему [22, 42, 160].

В настоящее время возрастает интерес к роли нейрого르몬а ЖКТ – грелина – в хирургическом стрессе [171]. Имеются единичные публикации о грелинемии у пациентов с ЖКБ при ХЭ [186]. Изучение этого вопроса имеет, прежде всего, практическое значение, поскольку грелин – важный фактор адаптации [171]. Необходимость решения этих вопросов и послужила основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования

Проанализировать особенности течения периоперационного периода и оценить роль гормона грелина в хирургическом стрессе у больных калькулёзным холециститом с разной массой тела.

Задачи исследования

1. Дать сравнительную оценку факторов риска и нарушения пищевого поведения у больных калькулёзным холециститом с разным индексом массы тела.
2. Проанализировать особенности клинической картины калькулёзного холецистита, течения предоперационного периода, показаний к холецистэктомии у больных с разным индексом массы тела..
3. Провести сравнительный анализ результатов оперативного лечения и клинико-лабораторных характеристик течения раннего послеоперационного периода в зависимости от массы тела больных калькулёзным холециститом.

4. Исследовать секрецию грелина у больных калькулёзным холециститом в периоперационном периоде с целью прогнозирования течения послеоперационного периода.

Научная новизна работы

Впервые раскрыты некоторые пусковые механизмы возникновения ЖКБ в зависимости от массы тела больных. Доказано, что повышенный уровень холестерина в крови – не главный фактор патогенеза ЖКБ при отсутствии ожирения. Выделен особый вариант КХ у молодых пациентов с нормальной или пониженной массой тела, в патогенезе которого не участвует липидный дистресс-синдром, и это является новым. Впервые показано, дисхолия из-за нарушения приёма пищи – главный фактор патогенеза холелитиаза у больных с нормальной и пониженной массой тела. Новым является проведённый сравнительный анализ клинической картины и течения периоперационного периода у пациентов КХ с избыточной и нормальной массой тела. Выявлен новый факт, что НАЖБП встречается у больных КХ только при ожирении, усугубляет у них липидный дистресс-синдром, ухудшает течение периоперационного периода, способствует цитолизу, но не встречается у пациентов КХ без избытка массы тела. Установлено, при обострении ЖКБ резко увеличивается уровень гормона ЖКТ – грелина, и это является новым. Установлено, выраженность гипергрелинемии позволяет прогнозировать тяжесть течения послеоперационного периода у больных КХ (патент на изобретение № 2475757 «Способ прогнозирования тяжести течения послеоперационного периода у больных калькулёзным холециститом» от 20 февраля 2013 г.).

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведённого исследования непосредственно относятся к практической медицине и позволяют расширить представление хирургов, терапевтов, гастроэнтерологов, врачей общей практики и врачей других специальностей о методах диагностики, профилактики, лечения КХ у больных с разной массой тела, а также послеоперационной реабилитации в зависимости от массы тела. Определение уровня гормона адаптации - грелина в крови по-

может прогнозировать тяжесть течения послеоперационного периода у больных КХ и корректировать терапию уже интраоперационно.

Методология и методы исследования

Для выполнения работы использованы клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования - больные неосложнённым КХ с избыточной, нормальной и пониженной массой тела. Предмет исследования - анализ факторов риска КХ у лиц с разной массой тела, особенностей течения и реабилитации в периоперационном периоде в зависимости от массы тела и степени грелинемии у больных КХ.

Положения, выносимые на защиту

1. Липидный дистресс-синдром является главным фактором патогенеза ЖКБ только у больных с ожирением. У пациентов без ожирения к КХ приводит дисхолия и застой жёлчи в ЖП из-за продолжительного нарушения режима приёма пищи (голодания, нерегулярной еды, вегетарианства и т.д.); у них не наблюдается гиперхолестеринемия и дислипидемия.
2. Тяжесть течения периоперационного периода у больных КХ зависит существенно от их массы тела. В отличие от больных с нормальной и пониженной массой тела, при ожирении тяжесть течения периоперационного периода усугубляют полиморбидность, вторичный иммунодефицит, жировая болезнь печени, длительное камненосительство и во многих случаях - присоединение хронического билиогенного панкреатита.
3. В периоперационном периоде как реакция на операционный стресс у больных ЖКБ, независимо от массы тела, возникает гипергрелинемия. Степень гипергрелинемии позволяет прогнозировать тяжесть течения послеоперационного периода и своевременно корректировать терапию больных.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований внедрены в практическую деятельность хирургических отделений, отделения реанимации клинической медсанчасти №1 г. Перми, ГБУЗ ГКБ № 2 им. Ф.Х. Граля г. Перми, в практическую деятельность эндокринологического отделения Пермской краевой клинической больницы, а также в практическую деятельность медицинских центров ООО «Профессорская клиника», ООО «Консилиум», ООО «Новая жизнь». Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах факультетской хирургии № 2 с курсом гематологии и трансфузиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на кафедре факультетской хирургии лечебного факультета, кафедре эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации при обучении студентов 4 – 5 курсов, интернов, ординаторов и врачей.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации темы – 115031920001.

Специальность, которой соответствует диссертация

Областью исследования представленной научной работы является изучение причин, механизмов развития и распространённости хирургических заболеваний; разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний. Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.17 – хирургия.

Степень достоверности и апробации результатов

Полученные цифровые данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента, корреляционная зависимость – с вычислением критерия R при помощи компьютерных программ STATISTICA 6,0, MS Excel 2007. Вычисления и построение диаграмм, отражающих результаты изученных показателей, производили с поддержкой программы Microsoft Excel XP. Применён текстовый процессор Microsoft Word XP.

Основные положения диссертации доложены на заседании кафедры факультетской хирургии № 2 с курсом гематологии и трансфузиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России на базе хирургических отделений ГБУЗ КМСЧ № 1 (2016 г.). Также были представлены и обсуждены на хирургической секции юбилейной научной сессии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (2006 г.), на конференции студентов и молодых учёных (Минск, 2009 г.), на хирургической конференции молодых учёных (Ярославль, 2010 г.), на V Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, май 2010 г.), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндокринологии» (Томск, 18-19 ноября 2010 г.), XV Международной конференции «Здоровье нации – XXI век» (14-21 мая 2011 г. Дубай, ОАЭ); конференции молодых учёных (Пермь, ноябрь, 2011 г.); XVI Международной конференции «Здоровье нации – XXI век» (13-19 мая 2012 г. Метц, Франция); региональной хирургической конференции (Пермь, 2011 г.); XVII Международной конференции «Здоровье нации-XXI век» (12 мая 2013 г., Эльче-Аликанте, Испания), XVIII Международной научной конференции «Онкология -XXI век» (26 апреля 2014 г., Брюссель, Бельгия); VII Всероссий-

ском диабетологическом конгрессе (24-27 февраля 2015 г., Москва), XIX Международной научной конференции «Здоровье нации-XXI век» (Светлогорск, Россия, 29 апреля 2015 г.).

Личный вклад автора в исследование

Автор принимал участие на всех этапах исследования: от разработки концепции научного исследования, его проведении до теоретических обобщений и выводов. Личный вклад автора заключается в наборе архивного и клинического материала, непосредственном участии в лечебной работе, курации больных, консультации больных в отдалённом послеоперационном периоде, в эндоскопическом обследовании пациентов, выполнении оперативных вмешательств ЛХЭ и мини-доступом, сборе гормонального материала. Автором выполнена статистическая обработка результатов, подготовлены публикации и апробация материалов по теме диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ, из них 4 - в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Получен патент на изобретение 20 февраля 2013 г. № 2475757 «Способ прогнозирования тяжести течения послеоперационного периода у больных калькулёзным холециститом» и 3 удостоверения на рационализаторские предложения.

Объём и структура работы

Работа изложена на 116 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 217 источников, из них 117 отечественных и 100 - зарубежных. Работа иллюстрирована 7 рисунками и 17 таблицами.

Г Л А В А 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ЛЕЧЕНИИ, ПРОГНОЗЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

1.1. Патогенез желчнокаменной болезни

До настоящего времени патогенез ЖКБ недостаточно изучен [38, 39, 190, 193, 215]. Современные представления о ЖКБ позволяют считать её системным заболеванием, среди причин которого, наряду с инфекцией, большую роль играют обменные и гормональные нарушения, а главное – липидный дистресс-синдром [30, 91, 141, 168, 180, 211]. ЖКБ ассоциируется с другими заболеваниями патологии обмена веществ (ожирением, сахарным диабетом, гипотиреозом), причём в этом нет гендерных отличий [52, 91, 92, 113, 150, 168, 201]. Распространённость ЖКБ находится в тесной корреляции с эпидемиологическим ростом других «болезней цивилизации», протекающими с глубокими метаболическими нарушениями [15, 120, 123, 147, 189]. Урбанизация в этом играет важную роль, но патология желчевыводящих путей стала всё чаще встречаться и у сельских жителей [92]. Главным патогенетическим фактором ЖКБ признано нарушение липидного обмена – липидный дистресс-синдром [25, 91, 194, 205]. Желчные камни формируются в результате нарушения соотношения в жёлчи холестерина и желчных кислот [41] и осаждения нерастворимых компонентов жёлчи: холестерина, желчных пигментов, солей кальция и некоторых типов белков [1, 30, 32, 177]. Традиционно камни делят на холестериновые (содержат до 90% холестерина), пигментные и редкие, образованные из карбоната кальция. Смешанные камни обычно на 70% состоят из холестерина. Холестериновые камни составляют 80-90% от всех выявляемых желчных конкрементов [43]. Известны 3 причины образования холестериновых желчных камней: перенасыщение жёлчи холестерином, снижение сократительной функции желчного пузыря, дисбаланс между активностью промоторов и ингибиторов нуклеации холестерина в жёлчи [42, 91, 150, 194]. До сих пор predisposing факторами к образованию камней, принято считать: ожирение, женский пол, пожилой или старческий возраст, ги-

подинамию, переедание жирной и калорийной пищи, многочисленные беременности и роды в анамнезе, ятрогенные факторы [16, 161, 168]. Если учесть, что у женщин холестеринемия в среднем ниже, чем у мужчин, то не ясно преобладание ЖКБ у женщин по этому признаку [194, 203]. Нельзя отрицать, что пожилой возраст тучного человека предрасполагает к образованию камней в ЖП: возрастная гиперхолестеринемия, ухудшение с возрастом моторной функции ЖП, сопутствующая патология и её медикаментозное лечение (например β -адреноблокаторы) с годами повышают литогенность жёлчи [16, 45, 150]. Литогенность жёлчи (этот термин появился в 60-х годах в англоязычной литературе и означает дословно "производящая камень") у женщин выше, чем у мужчин. Имеется множество доказательств о связи ожирения с ЖКБ: влияет гиперхолестеринемия тучных, высокое внутрибрюшное давление, особенно при абдоминальном типе ожирения, затрудняющее желчеотделение, НАЖБП [37, 44, 53, 63, 145, 179]. Как правило, в анамнезе тучных отмечается переедание, особенно жирной пищи, что усиливает гиперхолестеринемия, а также – гиподинамия, замедляющая желчеотделение.

Беременность считается одной из причин, способствующих развитию ЖКБ у женщин [73]. Связано это с тем, что эстриол — основной эстроген, обнаруживаемый у беременных женщин, может вызывать продукцию литогенной жёлчи [96]. Известно, что у беременных выявляется гипокинезия жёлчного пузыря и слабое опорожнение его после приема желчегонной пищи: половые гормоны, особенно прогестерон, тормозят моторику жёлчного пузыря, кроме того, при беременности значительно увеличивается насыщение жёлчи холестерином и снижается синтез желчных кислот, которые удерживают холестерин в жёлчи в растворённом состоянии, а также при больших сроках беременности повышается внутрибрюшное давление. При этом во время беременности, характерно быстрое развитие осложнений ЖКБ. Поэтому следует больше внимания уделять диагностике и профилактике ЖКБ при планировании беременности [72]. В норме соотношение желчных кислот к содержанию в жёлчи холестерина составляет 15:1. При увеличении содержа-

ния холестерина в жёлчи или недостатке желчных кислот коэффициент соотношения между ними резко изменяется, холестерин не удерживается в растворе и выпадает в осадок, способствуя образованию камней. Уменьшение секреции желчных кислот проявляется при снижении моторики ЖП, при функциональной недостаточности печёночных клеток, при снижении секреции в жёлчь фосфолипидов, которые также как и желчные кислоты, удерживают в растворенном виде холестерин, билирубин и препятствуют выпадению их в осадок. Литогенность жёлчи зависит от генетической предрасположенности к ЖКБ [74]. Дисплазия соединительной ткани может способствовать развитию ЖКБ: изменение формы ЖП (изгибы, форма крючка и т.д.) затрудняют желчеотделение [62]. Нельзя не учитывать, что гиперсимпатикотония как проявление дисплазии соединительной ткани имеет большое значение для функционального состояния ЖКТ, способствуя нарушению моторно-эвакуаторной и секреторной функции органов пищеварения [62]. При дисплазии соединительной ткани и аномалиях строения ЖП ЖКБ чаще проявляется в молодом возрасте у лиц астенического или нормостенического телосложения. Можно полагать, что течение заболевания у лиц молодого возраста отличается преобладанием атипичной клиники, однако этот вопрос не освещён в литературе. При застое жёлчи в ЖП происходит всасывание воды и желчных кислот, а это ведет к сгущению содержимого и способствует образованию камней. Застой жёлчи может быть обусловлен механическими факторами, затрудняющими её отток из ЖП (повышение внутрибрюшного давления из-за ожирения, беременности, выраженного метеоризма, тяжёлых физических нагрузок, спланхоптоза, анатомических изменений ЖП и жёлчных протоков и др.), Может вызываться стриктурами, воспалением в области фатерова сосочка, сдавлением общего жёлчного протока (например, увеличенной головкой поджелудочной железы при панкреатите, опухолях). Застой жёлчи может быть функциональным из-за гормональной дисрегуляции, например, при дефиците гормона грелина [186]. К камнеобразованию приводят инфекционные, паразитарные, аллергические, аутоиммунные воспаления

в ЖП, а также соматические заболевания: сахарный диабет, гипотиреоз, хронические заболевания ЖКТ, гемолитические анемии и др. Отмечены ятрогенные факторы, способствующие образованию камней в ЖП: например, такие препараты, как эстрогены, гормональные контрацептивы, глюкокортикоиды, фибраты, аналоги соматостатина, цефтриаксон, тиазидные мочегонные, никотиновая кислота и др. [46, 74, 161].

1.2. Роль гормональных механизмов в регуляции функции желчного пузыря в патогенезе желчнокаменной болезни

За последние годы всё большую роль отводят гормональной дисрегуляции в патогенезе образования камней в ЖП [14, 43, 72]. ЖП находится под сложным гормональным воздействием. Можно обозначить два главных механизма участия гормонов в развитии холелитиаза: 1) велика роль гормонов в процессах обмена жиров, а значит, в регуляции синтеза и распада липидов, способствуя липидному «дистресс-синдрому»; 2) гормоны принимают участие в патогенезе функциональных расстройств билиарного тракта. [14, 152]. Изменения холестерина, липидного и минерального обменов, а также процессов желчевыделения во многом могут быть связаны с эндокринными нарушениями, с отклонениями в секреции гормонов [14]. Пока наши знания об этом скудные. Известно 3 типа движений ЖП:

- ритмические;
- перистальтические;
- тонические.

Каждый тип движения имеет собственную гормональную регуляцию.

Оказалось, ЖП тоже обладает гормональной функцией: слизистая ЖП и пузырного протока секретирует нейрогормон – антихолецистокинин, что было установлено ещё в 1969 году [144]. По действию антихолецистокинин является антагонистом холецистокинина, а именно он снижает образование холецистокинина и замедляет сокращение ЖП и желчеотделение. Нейроэндокринные клетки обнаружены также в общем желчном протоке; от их функции зависит тонус сфинктера Одди [152]. Холецистокинин вырабатывается

нейроэндокринными клетками желудка, ДПК, тощей кишки. Ранее считали, что холецистокинин – главный фактор, осуществляющий желчеотделение: он снижает тонус сфинктера Одди и вызывает сокращение мускулатуры ЖП; ЖП опорожняется. Холецистокинин ингибирует желудочную секрецию и запускает секрецию панкреатического сока. Оказалось, действие холецистокинина заключается не только в этом. В ЦНС открыли рецепторы к холецистокинину. Связываясь с ними, холецистокинин регулирует настроение, аппетит, синтез жира. Холецистокинин повышает тягу к сладкому у здоровых людей. При нарушении секреции холецистокинина у человека могут возникать панические атаки. Уровень холецистокинина в крови зависит от того, исследуется кровь натощак или после еды, от состава принятой пищи. Секреция эндогенного инсулина стимулируется холецистокинином [165]. Стимуляция секреции жёлчи печёночными клетками осуществляется не только холецистокинином, а также гастрином, глюкагоном. Желчеотделение стимулируется гастрином, секретинном, вазоинтестинальным пептидом (ВИП), панкреазимином, инсулином; торможение выделения желчи осуществляется соматостатином, панкреатическим полипептидом, антихолецистокинином, ВИП, нейротензином, энкефалинами, ангиотензином, тиреоидными гормонами (Т3, Т4). Секретин – пептидный гормон, вырабатываемый S-клетками слизистой желудка, ДПК, клетками проксимального отдела тонкой кишки; по химической структуре и функции секретин напоминает глюкагон и тоже тормозит секрецию инсулина. Эти гормоны «помогают» холецистокинину в стимуляции сокращения ЖП. ВИП, с одной стороны, ускоряет желчевыделение, с другой, тормозит сокращение ЖП, стимулированное холецистокинином. Соматостатин тормозит секрецию многих нейропептидов ЖКТ (гастрина, секретина, холецистокинина, ВИП, энтероглюкагона, мотилина), а также соматотропина, тиротропина, инсулина. Кортизол тоже уменьшает моторику желчного пузыря; тиреотропный гормон, тиреоидные гормоны и инсулин влияют на физико-химические свойства желчи. Большой интерес представляют исследования роли гормонов, регулирующих пищевое поведение, в раз-

витии холелитиаза, проведённые I.N. Grigor'eva [151]. Проанализирована связь между уровнем адипокинов – лептина, адипонектина, резистина, кахектина (FNO α), висфатина. Лептин регулирует экспрессию гена, ответственного за секрецию холецистокинина. Установлена отрицательная корреляция между уровнем адипонектина и висфатина и возникновением ЖКБ. Ясно, что не все гормональные факторы, участвующие в патогенезе ЖКБ, уже известны и изучены, но отклонение от нормы секреции хотя бы одного из перечисленных гормонов нарушает образование жёлчи, регуляцию функции ЖП и ЖКТ [14]. Гормональным влиянием обусловлено разнообразие клинической симптоматики ЖКБ у разных больных. Известны следующие клинические варианты ЖКБ: диспептический, солярный, холецисто-кардиальный синдром, перихолецистит, панкреатическая болевая «маска», «маска» панкреатической ферментативной недостаточности, протрузионный вариант, нейроцеребральная «маска», психоэмоциональная «маска», «маска» вегетативных расстройств, правосторонний (ирритативный) вегетативный синдром, ателектатический вариант, синдром удушья, туберкулёзная «маска», синдром предменструального напряжения, аллергический вариант, лихорадочная «маска», клиника реактивного гепатита, «маска» молчания (носительство камней) [33]. В свою очередь, некоторые эндокринопатии относят к группе риска по ЖКБ. Так, у больных сахарным диабетом старше 20 лет ЖКБ встречается в 30% случаев [150], в среднем в общей популяции - в 11,6% [115]. У больных сахарным диабетом нередко наблюдается снижение сократительной функции желчного пузыря, что обычно трактуют как «синдром диабетического нейрогенного желчного пузыря». Сахарный диабет у больных ЖКБ рассматривают как фактор риска оперативного вмешательства с возможным развитием послеоперационных осложнений [146, 189]. Аналогичная картина наблюдается при гипотиреозе: гипотиреоидная гиперхолестеринемия особенно высокая и стойкая [34]. Таким образом, гормональные нарушения приводят к дисфункции ЖП, застою жёлчи и образованию камней в ЖП. Изучение этой проблемы не исчерпано. Даже на начальной стадии ЖКБ (при билиарном сладже)

коэффициент опорожнения ЖП после желчегонного завтрака составляет всего 31 – 36% от должного [1, 45]. Недавно открыты нейрогормоны грелин, обестатин, отилин, действие которых на функцию ЖП, литогенность жёлчи только ещё изучается. Вопрос о влиянии нейрогормонов ЖКТ, например, грелина, на литогенность желчи требует дальнейшего изучения.

1.3. Грелин и его роль в хирургическом стрессе

1.3.1. Физиологическая роль грелина

В 1999 г. был открыт пептидный гормон желудка, состоящий из 28 аминокислот, - грелин [169]. Он существует в организме в неактивной и активной (гексатропин) формах. Оказалось, он вырабатывается не только эндокринными клетками желудка, но также в гипоталамусе и других органах. Более 80% циркулирующего грелина синтезируется и секретируется в кровь эндокринными клетками ЖКТ, тогда как вклад других органов, в том числе гипоталамуса, не превышает 20% [80]. Рецепторы к грелину имеются в мозге, гипоталамусе, гипофизе, эндотелии сосудов гладкой мускулатуры, желудке и кишечнике, почках, костях, плаценте, тестикулах, кардио-васкулярных тканях. Их очень много в пищеводе, в поджелудочной железе, в жировой ткани [77]. В процессе эмбриогенеза клетки с грелином возникают из клеток протоков панкреас и входят в клон глюкагоновых клеток [213]. В островковых эндокринных клетках, начиная с середины внутриутробного развития вплоть до одного месяца постнатального развития, происходит экспрессия гена грелина. Затем таких клеток становится всё меньше, а увеличивается экспрессия гена грелина в клетках желудка; у взрослых островковые грелин-клетки сохраняются в меньшем количестве. Как и глюкагон, уже с внутриутробного периода и после рождения грелин ингибирует секрецию инсулина, в частности – при воздействии глюкозой. Поэтому его именуют инсулиностатином [139]. Первоначально роль грелина сводили только к стимуляции аппетита и к усилению секреции СТГ. Однако к настоящему времени доказана широта его действия [125, 212] (Таблица 1).

Современные сведения о роли грелина в организме

Действие грелина	Механизмы действия
Иммуномодулирующее	Повышает процент активированных Т-хелперов Усиливает апоптоз лимфоцитов
Противовоспалительное	Тормозит выработку всех провоспалительных цитокинов
Усиление гормональной секреции гипофиза	Снижает тормозящее влияние соматолиберина на секрецию СТГ Усиливает секрецию СТГ Усиливает секрецию пролактина Усиливает секрецию АКТГ
Улучшение процессов регенерации	Опосредованно через СТГ [163, 191] Усиливает секрецию ИФР-1
Регуляция энергетического, жирового липидного обмена	Снижает утилизацию жира Стимулирует липогенез Активирует синтез липидов печенью
Диабетогенное	Стимулирует секрецию гормонов, вызывающих гипергликемию [187] Подавляет секрецию инсулина: инсулиностатик [125, 139, 208]
Репродуктивная функция	В ранних сроках беременности секреция грелина подавляется В поздних сроках беременности гиперсекреция грелина Экспрессия рецепторов грелина в эндометрии, плаценте, эмбрионе [207] Вынашивание беременности невозможно при нарушении секреции грелина, гестация прекращается Антиоксидантное действие на ткань тестикул [164]
Когнитивная функция	Регулирует функцию гиппокампа Улучшает память Усиливает восприятие информации Защищает от беспокойства и депрессии Повышает допаминергическую и холинергическую активность ЦНС [13]
Процессы сна и бодрствование	Регулирует
Регуляция аппетита	Сигнализирует в ЦНС о голодании и насыщении Способствует увеличению приёма пищи Тормозит продукцию лептина и проопиомеланокортина, снижающих аппетит
Кардиопротективная функция	Тормозит апоптоз кардиомиоцитов [213] Способствует активизации эндотелиальной изоформы синтазы оксида азота Оказывает вазодилатирующий эффект Участвует в регуляции гемодинамики [47]
Регуляция моторной и секреторной функции органов ЖКТ	Усиливает моторику желудка, кишечника Стимулирует секрецию соляной кислоты Вызывает мощный желчегонный эффект [167]

Грелин непосредственно влияет на клетки иммунной системы, которые экспрессируют специфические мембранные рецепторы к этому гормону. Ре-

цепторы к грелину обнаружены на нейтрофилах, лимфоцитах, макрофагах. Он обладает мощным противовоспалительным действием, блокирует продукцию провоспалительных цитокинов [213]. Под воздействием грелина макрофагами усиливается секреция ряда противовоспалительных цитокинов (особенно интерлейкина-10). Он повышает процент активированных Т-хелперов, усиливает апоптоз лимфоцитов [213]. В результате грелин подавляет воспаление, в том числе посттравматическое [193].

Поскольку он увеличивает выработку АКТГ, его справедливо следует включить в адаптационную систему организма [31]. Так, грелин адаптирует к голоданию. После голодания секреция грелина усиливается [77], снижается выработка инсулина, тем самым организм защищён от «голодной» гипогликемии [139, 213]. Активность секреции грелина зависит от количества углеводов в пище [209, 213]. Выявлены колебания секреции грелина, что отражает физиологическую адаптацию организма к нарушению энергетического баланса [77, 213].

1.3.2. Нарушение секреции грелина при патологии

Появляются всё новые данные об участии грелина в патогенезе разных патологических состояний. Обнаружено, что из-за нехватки сна возникает гиперсекреция грелина, который стимулирует аппетит и тормозит продукцию лептина, подавляющего аппетит [151, 213]. Именно поэтому при дефиците сна у людей появляется потребность в ночной еде и увеличивается масса тела. Гиперсекреция грелина вызывает развитие ожирения [156, 196]. Однако, с появлением тучности уровень грелина в крови снижается, и возникает стойкая гипогрелинемия [135, 209]. При ожирении, в отличие от лиц с нормальной массой тела, после еды уровень грелина не снижается [188]. В этом заключается одна из причин того, что у больных с ожирением не возникает постпрандиального чувства сытости; отсюда – полифагия у тучных людей [103]. Шунтирование, применяемое для лечения ожирения, не только уменьшает способность тонкой кишки переваривать пищу, но резко снижает уровень грелина в крови. Концентрация грелина в крови имеет обратную корре-

ляцию с ИМТ, жировой массой тела, размером адипоцита, содержанием лептина, обестатина, а также с положительным энергетическим балансом [137, 209]. С. Langenberg и соавт. [175] обнаружили, что снижение уровня грелина связано со значительным возрастанием развития метаболического синдрома. Они считают, что прогрессивное снижение уровня грелина необходимо включить как компонент признаков метаболического синдрома. У детей с метаболическим синдромом нарушены циркадные ритмы секреции грелина [18]: его уровень натошак значительно снижен [159]. Установлена обратная зависимость грелинемии и инсулинорезистентности как у взрослых, так и у детей: чем ниже его уровень, тем более выражена инсулинорезистентность [159]. Установлен интересный факт, что при дефиците массы тела любого генеза (при раковой кахексии, нервной анорексии, в меньшей степени – при конституциональном дефиците) развивается гипергрелинемия [196].

1.3.3. Роль грелина в патогенезе ЖКБ и в хирургическом стрессе.

В доступной литературе стали появляться работы, посвящённые секреции грелина при ЖКБ. Гипосекреция грелина – фактор риска ЖКБ [186]. Как указано в таблице 1, грелин обладает мощным желчегонным эффектом. Установлено, ЖП способен продуцировать грелин, что предохраняет от застоя желчи в желчном пузыре: сфинктер Одди под влиянием грелина расслабляется, а мышцы стенки желчного пузыря сокращаются [186]. В этом защитная роль грелина от ЖКБ. N.Mendez-Sanchez и соавторы установили, что снижение секреции грелина приводит к возникновению ЖКБ [186]. Гиперсекреция грелина – фактор защиты от ЖКБ [151]. Можно полагать, что НПП, ожирение, гиперлипидемия, встречающееся у большинства больных ЖКБ [14, 45], нарушат секрецию грелина и, следовательно, функцию желчевыделения. Chiesa и соавт. [137] исследовали изменения секреции грелина у 30 больных ЖКБ в процессе ХЭ. Они отметили, что уровень грелина достоверно снижался к концу операции, а на следующее утро возвращался к норме, и сделали вывод о влиянии воспалительного стресса и хирургической агрессии на секрецию грелина. При остром панкреатите обнаружена гиперсекреция грелина.

Очевидно, это защитная противовоспалительная реакция [158]. Z. Cetinkaya и соавт. [132] определяли содержание грелина в слюне и сыворотке крови у 20 больных до и после аппендектомии и у 10 пациентов до и после ХЭ. Оказалось, концентрация грелина в слюне и сыворотке крови до операции была существенно ниже по сравнению с послеоперационными показателями. Авторы сделали вывод, что снижение концентрации грелина до операции может быть причиной потери аппетита на фоне воспаления.

Химическая структура грелина расшифрована [77], синтезирован экзогенный грелин, который предполагается применять как лекарственный препарат [188, 193, 212, 213]. В настоящее время активно изучается фармакодинамика синтезированного грелина на добровольцах [81, 208, 210]. Также недавно разработали вакцину, содержащую антитела, расщепляющие грелин: в результате – грелин не достигает ЦНС, что тормозит булимию [81, 210].

Известно, что любые заболевания, а также хирургические вмешательства являются факторами стресса для организма. В патогенезе хирургического стресса задействована ЦНС, эндокринная и иммунная системы, реализующие биологические ответы посредством цитокинов, гормонов и нейротрансмиттеров. Степень тяжести хирургического стресса зависит от многих факторов: основного заболевания, хирургического доступа, длительности оперативного вмешательства, выбора обезболивания, фоновой патологии и её лечения, наличия инфекции, окислительного стресса, осложнений и т.д. До настоящего времени не ясно, как нейроэндокринная ткань ЖКТ участвует в развитии и проявлении хирургического стресса. Уже в 2004 году появились публикации об участии грелина в послеоперационной реабилитации [210]. К настоящему времени доказано, что при любом остром хирургическом стрессе грелин выступает как защитный фактор, являясь иммуномодулятором, регулятором противовоспалительного ответа и энергетического баланса [171]. Появились сообщения, что после ХЭ существенно возрастает грелинемия [137]. В послеоперационном периоде в острую фазу хирургического стресса грелин активно участвует в адаптации [182]. Поскольку грелин является прокинети-

ком, стимулирует моторику кишечника, планируется использовать экзогенный грелин при послеоперационном парезе кишечника; в настоящее время ведутся испытания в клинической практике у больных с послеоперационной кишечной непроходимостью [130]. Между тем, при любом оперативном вмешательстве на органах брюшной полости всегда страдает нейроэндокринная функция прооперированного органа или нескольких органов ЖКТ, что и теперь изучено недостаточно. Таким образом, с момента открытия грелина накоплено много сведений о его биологических эффектах. Это гормон, фундаментально регулирующий пищевой и энергетический баланс в организме, сигнализирует ЦНС о доступности питательных веществ в ЖКТ, регулирует потребление пищи, снижает энергетические затраты в основном через медиаторы гипоталамуса [204]. Не возникает сомнений, что необходимо продолжить изучение роли грелина при ЖКБ, исследовать секрецию грелина у больных ЖКБ в периоперационном периоде и в отдалённом периоде после ХЭ, тем более, иммуномодулирующее, противовоспалительное, регенераторное действие грелина позволяет считать, что его роль в реабилитации больных при хирургическом стрессе в результате ХЭ велика. Кроме того, эти исследования помогут разобраться в характере нарушений энергетического обмена у больных ЖКБ, тем более данные литературы о секреции грелина у больных ожирением противоречивы. Грелин уже применяется в клинической практике [204].

1.4. Современные методы лечения ЖКБ

До настоящего времени оперативное вмешательство остаётся главным методом лечения КХ [93, 100, 214]. В таблице 2 представлены международные рекомендации по отбору пациентов с холелитиазом на хирургическое лечение [74]. ЛХЭ, внедрённая в 80-е годы, является золотым стандартом и вытеснила традиционную ХЭ [24, 35, 102, 108, 115, 138, 214], в том числе при остром холецистите [60, 108, 114, 119, 128, 131, 166], у пожилых больных [7].

Таблица 2

Международные рекомендации по отбору пациентов с холелитиазом

для хирургического лечения

Клиническая ситуация	При обследовании обнаружено	Показания к операции в баллах
Нет симптомов	1. Только холецистолитиаз 2. Холецистолитиаз + желчных путей	Нет (2 балла) +/- (3 балла)
Есть симптомы	1. Только холецистолитиаз 2. Холецистолитиаз + желчных путей 3. Холецистолитиаз + желчных путей + дилатация холедоха	+/- (3 балла) ++ (4 балла) +++ (5 баллов)
Печёночная колика, впервые возникшая	1. Только холецистолитиаз 2. Холецистолитиаз + желчных путей 3. То же + дилатация холедоха	+/- (4 балла) ++ (5 баллов) +++ (6 баллов)
	1. Холецистолитиаз 2. Холецистолитиаз + желчных путей 3. То же + общего желчного протока	+/- (4 балла) ++ (5 баллов) +++ (6 баллов)
Рецидивирующая		
Острый холецистит	1. Холецистолитиаз 2. Холецистолитиаз + любые другие	++ (5 баллов) +++ (6 баллов)
Острый панкреатит	1. Холецистолитиаз 2. Холецистолитиаз + любые другие	++ (6 баллов) +++ (7 баллов)
Рецидивирующий панкреатит	1. Холецистолитиаз 1. Холецистолитиаз + любые другие	++ (7 баллов) +++ (8 баллов)
Обтурационная желтуха	Любые камни	+++ (8 баллов)

Примечания: показания к хирургическому лечению определяются по сумме баллов: до 3 – показаний нет; от 3 до 5 – показания сомнительные (+/-); 5 баллов и выше – имеются показания (++; +++).

Чем раньше произведена ХЭ при остром КХ или при обострении ХКХ, тем меньшая вероятность осложнений хирургического лечения, существенно короче время оперативного вмешательства и срок пребывания пациента на стационарном лечении [119, 185, 200, 217]. Первоначально считали, что ЛХЭ при ожирении лучше не применять, однако впоследствии ЛХЭ стала широко

использоваться даже у больных с морбидным ожирением и у тучных детей [21, 117, 127]. Продолжительность операции у тучных существенно длительнее [117]. Метод операции совершенствуется [61, 64, 142, 155, 178, 184, 192, 198]. Так, разработана субтотальная ЛХЭ, если невозможно удалить ЖП целиком [118]. При наличии камней и в ЖП, и в печёночных протоках одновременно проводят ЛХЭ и ЭРХПГ [148]. Например, Н.В. Левченко и В.В. Хрячков разработали выполнение ЛХЭ через единый доступ [65]. Г.И. Орехов [патент РФ № 2267300 от 19.11.2007 г.] предложил новый способ введения первого троакара: медиальный край правой прямой мышцы живота в пупочной области. Это делает оперативное вмешательство менее травматичным за счёт сокращения длины раневого канала, упрощения этапа извлечения ЖП, позволяет избежать инфильтратов, сером, подкожных гематом, а в отдалённом периоде – образования послеоперационных грыж. [76]. П.А. Кулиш [56] предложил лечение ЖКБ с применением новых миниинвазивных технологий. Рекомендовано проводить интраоперационную нутритивную поддержку, которая способствует более раннему переходу катаболической направленности метаболизма на анаболическую; в результате - сохраняются защитные силы и энергетические ресурсы организма, быстрее купируется парез кишечника. Нутритивная поддержка оказывает стимулирующее действие на В-клетки (С19) иммунной системы и уровень иммуноглобулинов А, М, G, что снижает угрозу периоперационных гнойно-воспалительных осложнений и уменьшает койко-день [36]. В последние годы при КХ стали чаще проводить симультантные операции [26].

Вопрос о выборе рациональной хирургической тактики у больных ЖКБ остаётся сложным [110, 174]. Приходится оценивать не только тяжесть течения ЖКБ, но и фоновые заболевания, особенно у пожилых пациентов [8, 67, 97, 98, 107, 110]. Общеизвестно, хирургия ЖКБ является в данный момент наиболее благоприятной сферой приложения лапароскопического метода. ЛХЭ и ХЭ мини-доступом - наиболее часто выполняемые операции [4, 8, 60]. Использование современных малоинвазивных диагностических и лечебных

технологий во многих случаях значительно снижает риск оперативного вмешательства и число осложнений, улучшает результаты хирургического лечения ЖКБ, даже у больных пожилого и старческого возраста с высокой степенью операционного риска [58, 59, 85, 104, 126, 140, 155, 206]. Всё чаще прибегают к симультанным операциям на органах брюшной полости и забрюшинного пространства, в том числе у пожилых пациентов с КХ и полиморбидностью [101]. Однако, первоначальный энтузиазм предпочтительного использования ЛХЭ за последнее время сдерживается из-за роста частоты ятрогенных повреждений [50, 57, 70, 153]. Так, ятрогенное повреждение желчевыводящих протоков при ЛХЭ существенно выше, чем при лапаротомии (в 3-4 раза чаще) [2, 56] или при мини-доступе [3, 38, 70]. Изучаются факторы риска осложнений ЛХЭ. В период развития ЛХЭ в зависимости от характера воспаления [57], морфологических изменений в ЖП, особенностей его выделения из воспалительного инфильтрата даже возник термин «сложная» ХЭ [94]. Хотя ЛХЭ проводится и на фоне ожирения, но опасность тромбоэмболических осложнений у тучных – особенно велика [117]. Средняя частота развития периоперационных осложнений составляет 1 – 5,1%, операционная летальность колеблется от 0 до 0,1% [100]. К традиционной ХЭ прибегают при невозможности эндоскопической операции или мини-доступов. Часто такое встречается у пациентов пожилого и старческого возраста: из-за сопутствующих сердечно-сосудистых, бронхолёгочных заболеваний наложение пневмоперитонеума противопоказано. Кроме того, перенесённые ранее операции на органах брюшной полости и спаечный процесс, грыжи повышают продолжительность операции и риск послеоперационных осложнений ЛХЭ [20, 38, 94, 111, 134]. В этих случаях рекомендуют мини-доступ [70]. До настоящего времени нет чёткого обоснования, какой доступ целесообразно использовать при проведении ХЭ у пациентов без ожирения. При анализе литературы обращает внимание отсутствие единых подходов в определении понятия осложнений, их классификации, что затрудняет сравнительную оценку. Существует ряд классификаций осложнений ХЭ [90]. Основными

принципами большинства из них являются период возникновения (во время или после операции), анатомические характеристики (повреждение сосуда, протока, полого органа), механизм травмы (коагуляционное или механическое повреждение) [2, 153]. Наиболее частым осложнением в раннем послеоперационном периоде является желчеистечение [54]. В 73,5% случаев причины этого осложнения – не диагностированный до операции холедохолитиаз и стеноз большого сосочка ДПК [54]. Не снижается частота повреждений желчных протоков [2, 23, 66, 99, 162]. Ожоги чреватые развитием стриктур [20, 89, 105]. Возможными источниками желчеистечения могут быть инфильтративно-изменённое ложе ЖП, несостоятельная культя пузырного протока, а также травмированные внепечёночные желчные протоки. В зависимости от источника, как правило, различаются темп и тяжесть желчеистечения [54]. Частота такого осложнения как наружное желчеистечение при различных способах ХЭ отличается: наибольшая при минидоступе – в 2,62% случаев, в то время как после ЛХЭ – 0,82%, после традиционной – 0,53% [9]. При ЛХЭ основными причинами ранних послеоперационных осложнений являются трудности визуализации объекта, отсутствие пространственного трёхмерного восприятия и тактильных ощущений у хирурга. ЛХЭ при остром холецистите бывает чаще невыполнима, чем при хроническом, из-за перитонита или перивезикального процесса (абсцесса, плотного инфильтрата), несанированного холангиолитиаза и т.д.[172, 173]. Наблюдается тенденция к увеличению частоты наиболее трагичных для больного и врача наружных свищей желчных протоков. Основной причиной развития наружных желчных свищей после различных оперативных вмешательств по поводу заболеваний органов гепатобилиарной системы являются тактические и технические ошибки [140]. Безусловно, хирургические осложнения при ХЭ чаще встречаются у пожилых пациентов, особенно с НАЖБП [27, 116, 160, 1170, 190]. Хирург должен владеть навыками традиционной ХЭ [157, 160]. Определены факторы риска вынужденного перехода на лапаротомический доступ: перенесённые ранее абдоминальные оперативные вмешательства, мужской пол и пожилой

возраст больного, избыточная масса тела [133]. Чаще всего к лапаротомии приходится прибегать при остром холецистите. В арсенале хирурга должно быть нескольких технических модификаций, применяемых индивидуализировано в зависимости от конкретной ситуации у каждого больного [157]. Показаниями к нестандартным методам ЛХЭ (субтотальная ХЭ) являются выраженные рубцовые изменения стенок ЖП, грубые фиброзные сращения между печенью и ЖП, значительный воспалительно-адгезивный процесс в области треугольника Кало у больных с частыми обострениями заболевания [100, 142, 198], синдром Миризи [28, 55]. Известно, что ХЭ не избавляет больных от обменных нарушений, лежащих в основе холелитиаза [17, 112]. Кроме того, после операции в ряде случаев развиваются осложнения, связанные с оперативным вмешательством [23, 51, 68, 69, 199], обостряются сопутствующие гастроэнтерологические заболевания [10, 40, 71, 174], возникает дисфункция сфинктера Одди [89, 115, 154], панкреатогенный СД [86], усугубляется НАЖБП [37, 63]. Все расстройства после операции объединяют в понятие «постхолецистэктомический синдром», включающий разнообразные патологические состояния [88, 143, 181]. Так, возможны не устранённые операцией гепатикохоледохолитиаз, рубцовый стеноз терминального отдела холедоха. Также постхолецистэктомический синдром может быть обусловлен техническими ошибками, допущенными во время оперативного вмешательства. Возможны посттравматическая рубцовая стриктура внепечёчных желчных протоков или оставленная часть желчного пузыря и др. другие, требующие хирургической коррекции [129]. После ХЭ нередко приходится проводить эндоскопическую папиллосфинктеротомию. Патология химизма жёлчи бывает стойкой и сохраняется после оперативного лечения [17, 124]. ХЭ не устраняет ЖКБ. Рецидив холангиолитиаза после ХЭ может быть резидуальным, т.е. результатом интраоперационных ошибок, или рецидивным из-за гормональной дисфункции и нарушения химизма жёлчи [17, 112]. Нередко возникает рестеноз большого соска ДПК и требуется повторное оперативное вмешательство [68, 70]. До настоящего времени не решена проблема, как из-

бежать рецидивного холангиолитиаза. В.А. Самарцев и соавт. разработали биохимическое моделирование течения жёлчи в холедохе при холедохолитиазе и при отсутствии ЖКБ [95]. Большие надежды возлагали на метод ударно-волновой дистанционной холелитотрипсии, которая применяется с 1985 г. [6]. Однако, после разрушения камня нередко остаются крупные фрагменты, а сфокусированные ударные волны оказывают повреждающее действие на ЖП. Хотя правильно выбранные параметры сфокусированных ударных волн и технология дистанционной холелитотрипсии позволяют разрушать камни ЖП, а проводимая консервативная терапия способствует самостоятельному их отхождению по желчевыводящим путям, но показания к холелитотрипсии ограничены. Показаниями служат одиночные камни размером до 15 мм при хорошей функциональной способности ЖП и отсутствии острых воспалительных изменений печени и ЖКТ. Метод литотрипсии стараются совершенствовать [87], тем не менее, этот способ лечения калькулёзного холецистита можно применять лишь в отдельных случаях.

1.5. Отдалённые результаты лечения ЖКБ

Несмотря на совершенствование оперативной техники ХЭ, отдалённые результаты хирургического лечения ЖКБ не могут удовлетворять полностью. Образование желчных конкрементов является лишь следствием системного заболевания всего организма. ХЭ не избавляет больных от обменных нарушений, лежащих в основе камнеобразования, в том числе от печёночно-клеточной дисхолии, которая сохраняется (усиливается?) после операции [78]. В 100% случаев после ХЭ развивается синдром «послеоперационной» усталости и снижается качество жизни пациентов [83], хотя имеются сообщения о быстрой социальной и интеллектуальной реабилитации после ХЭ [79]. Термин ПХЭС впервые появился в зарубежной литературе в 30-х г. прошлого столетия. В современной классификации болезней и причин смерти МКБ-10 ПХЭС стоит под шифром К 91,5, однако точного понимания сути этого синдрома нет и в настоящее время [11, 12, 75]. Под термином ПХЭС понимают дисфункцию сфинктера Одди, препятствующую нормальному от-

току жёлчи и панкреатического секрета в ДПК при отсутствии механических препятствий. Роль нейрогомонов, в частности грелина, в этом не изучена. Сведения о распространённости ПХЭС очень противоречивы [12, 45]. Не ясен вопрос, влияет ли масса тела пациентов на частоту возникновения ПХЭС. Причины возникновения ПХЭС достаточно разноречивы: одни авторы считают, что ХЭ (особенно в первые несколько месяцев после ХЭ) сопровождается временным усилением тонуса сфинктера Одди, другие, напротив, подчеркивают развивающуюся после операции длительную недостаточность сфинктера Одди с непрерывным истечением желчи в просвет двенадцатиперстной кишки. Одной из причин ПХЭС является послеоперационный панкреатит [11]. Отмечено, из 100 больных в возрасте 31 – 69 лет после ХЭ через 6 мес. – 8 лет у всех сохранялись те же жалобы, что до операции, а у 81 чел. появились новые жалобы; у всех без исключения больных зарегистрирована дисфункция сфинктера Одди [17]. В.Э. Фёдоров и соавт. [109] провели клиническое и эндоскопическое обследование ЖКТ у 80 больных, ранее перенесших ХЭ, и обнаружили возникновение изменений в пищеводе, желудке, ДПК, связанных с перестройкой пищеварительной системы после операции у всех обследованных без исключения. Развивались дуоденогастральный рефлюкс, атрофический гастрит, эрозивные изменения слизистой желудка и/или ДПК и другая патология эзофагогастродуоденальной зоны у больных ЖКБ, перенесших операцию [49]. В 42,5% случаев патология эзофагогастродуоденальной зоны после ХЭ имела бессимптомное течение, так что была диагностирована несвоевременно. Клинически значимый абдоминальный болевой синдром и синдром желудочной диспепсии обнаружены у 57,5% пациентов с отсутствием желчного пузыря. При увеличении срока, прошедшего после ХЭ, прогрессировали структурно-функциональные изменения в пищеводе, желудке, ДПК. Оперативный доступ не играл при этом существенной роли [48, 49]. Сделан вывод о том, что в отдалённые сроки после ХЭ могут быть изменения ЖКТ, являющиеся последствиями ХЭ; результаты хирургического лечения ХКХ зависят не только от степени тяжести хирургической

агрессии и профилактики ближайших послеоперационных осложнений Распространённые сопутствующие поражения органов билиопанкреатодуоденальной области при ЖКБ обычно обостряются после ХЭ [79]. Эндоскопические признаки патологии эзофагогастродуоденальной зоны наблюдались у 95,3% пациентов, перенесших ХЭ [48]. И.В. Козлова, Е.В. Граушкина обосновали, что всё это возникает и прогрессирует на фоне дисбаланса цитокинов и метаболитов соединительной ткани в сыворотке крови [48]. Участие грелина в этих процессах не изучено. После ХЭ усугублялась секреторная и моторная дисфункция эзофагогастродуоденальной зоны: снижалась желудочная секреция соляной кислоты, развивались рефлюксы. Не возникает сомнений, что в этом участвуют гормоны пищеварительного тракта, в том числе, возможно, и грелин. Отдалённые результаты ХЭ зависят от длительности ЖКБ, частоты обострений хронического калькулёзного холецистита до операции, наличия метаболического синдрома [121]. И.Н. Григорьева и Т.И. Романова [31] проанализировали качество жизни у больных ЖКБ в отдалённый период после ХЭ и обнаружили, что среди обратившихся за амбулаторной помощью больных ЖКБ качество жизни в отдалённом периоде после ХЭ значительно хуже, чем у больных с камнями в ЖП, особенно по шкале питания. Показатели качества жизни у больных ЖКБ после ЛХЭ и ХЭ мини-доступом не отличались. Интересно, что в отдалённом периоде после ХЭ качество жизни у пациентов с латентным течением ЖКБ до операции значительно хуже по всем шкалам, чем у пациентов с клинической симптоматикой до хирургического вмешательства. Следовательно, вопрос о показаниях к хирургическому лечению больных ЖКБ требует дальнейшего изучения. Нередко больные с длительным камненосительством в ЖП чувствуют себя лучше, чем пациенты, перенесшие в анамнезе ХЭ [122]. Таким образом, в доступной литературе не встретили публикаций последнего времени, посвящённых изучению проблемы ЖКБ у пациентов с нормальной или пониженной массой тела.

Г Л А В А II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. **Материалы исследования**

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии № 2 с курсом гематологии и трансфузиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России на базе хирургических отделений ГБУЗ КМСЧ № 1 и ГБУЗ ГКБ № 2 имени Ф.Х. Граля в период 2009 -2016 годы.

При госпитализации на оперативное лечение обследовано 270 больных КХ в периоперационном периоде, из них 60 мужчин (22,22%) и 210 (77,78%) женщин, т.е. соотношение мужчины: женщины составило 1 : 3,5; возраст пациентов от 18 до 90 лет. Для оценки возраста использовали градацию возрастов по ВОЗ (1997 г.).

Критерии включения в исследование:

- больные с неосложнённым КХ в периоперационном периоде;
- возраст больных от 18 лет и старше.

Критерии исключения:

- возраст больных моложе 18 лет;
- беременность;
- больные КХ, отказавшиеся от оперативного лечения;
- пациенты КХ, осложнённым панкреанекрозом;
- больные ЖКБ с калькулёзным холангиогепатитом;
- тяжелое состояние больных, являющееся противопоказанием для ХЭ (печеночная недостаточность, острые нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность II, III, IV ФК, ХПН III-IV стадии, тяжёлые нарушения ритма сердца и проводимости, синдром *mal absorptio*);
- декомпенсированный сахарный диабет;

- каллёзные и пенетрирующие язвы желудка и ДПК;
- онкологические заболевания;
- паразитарные и инфекционные заболевания, в том числе туберкулёз и ВИЧ;
- вирусные гепатиты.

Пациенты, включённые в исследование, были информированы о цели, сущности и результатах исследования и дали на него согласие.

Объём и доступ оперативных вмешательств определялся характером имеющейся патологии. Оперативное вмешательство осуществлялось в соответствии с международными рекомендациями по отбору пациентов с ЖКБ для хирургического лечения (Программа Euricterus). ЛХЭ произведена 64 больным, 2 больным классическим лапаротомным доступом, 204 пациента прооперированы из мини-доступа. Средний возраст больных был $55,9 \pm 5,4$ года. Давность КХ у наблюдаемых больных зависела от возраста. Так, у больных в возрасте до 30 лет в среднем она составила $1,0 \pm 0,5$ года, у больных >30 до 50 лет - $2,87 \pm 1,8$ лет, у больных >50 лет - $7,2 \pm 2,6$ лет. У многих пациентов (n=97) до ХЭ было длительное камненосительство. В плановом порядке прооперировано 83 человека, 187 - при ОКХ или обострении КХ. Среднее значение длительности послеоперационного ведения больного после ХЭ составило $8,75 \pm 0,3$ дня; колебания у разных больных были от 3 до 25 суток.

Помимо 270 больных, обследованных в периоперационном периоде, для оценки отдалённого прогноза были взяты под наблюдение 57 пациентов в возрасте 23- 68 лет (средний возраст $58,1 \pm 4,9$), 7 мужчин и 50 женщин, перенесших ХЭ ранее – 2-17 лет назад.

Критерии включения больных в отдалённом периоде после ХЭ:

- больные, перенесшие ХЭ 2 – 17 лет назад.

Критерии исключения:

- тяжелое состояние больных (печеночная недостаточность, острые нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечная недо-

статочность II, III, IV ФК, ХПН III-IV стадии, тяжёлые нарушения ритма сердца и проводимости, синдром mal absorptio);

- декомпенсированный сахарный диабет;
- онкологические заболевания;
- паразитарные и инфекционные заболевания (туберкулёз, ВИЧ, вирусные гепатиты).

Таким образом, всего наблюдали 327 больных ЖКБ. Кроме того, для сравнения грелинемии использовали группу из 20 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 32 лет (мужчин 5, женщин 15). Все пациенты и практически здоровые лица подписали форму информированного согласия, одобренную локальным этическим комитетом.

2.2. Методы исследования

Информация о пациентах заносилась в специально разработанную карту с указанием анамнестических данных. Регистрировались также результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Всем пациентам проведено углублённое общеклиническое обследование. Уделяли внимание сбору жалоб, анамнеза, в частности выясняли возможные факторы риска ЖКБ, наследственный анамнез. Изучали медицинскую документацию и амбулаторные карты больных. Фиксировались лекарственные препараты, которые пациент принимал ранее. Оценивали давность и причины ожирения у лиц с избыточной массой тела, а также причины истощения. Методом анкетирования по Т. Г. Вознесенской [19] в нашей модификации выясняли наличие, длительность и характер НПП, нарушений режима приёма пищи в разные годы жизни (до и при выявлении ЖКБ и изменения характера питания в отдалённом периоде после ХЭ), семейные традиции питания. Проведено анкетирование 98 больных ЖКБ, из них 28 мужчин, 70 женщин; возраст проанкетированных больных был от 18 до 78 лет. Избыточная масса тела была выявлена у 60 пациентов (8 мужчин, 52 женщины), нормальная масса тела или её дефицит – у 38 (20 мужчин, 18 женщин), в том числе в 3 случаях было истощение. Опрошено 52 чел. во время подготовки к операции

ХЭ; в отдалённом периоде после ХЭ проанкетировано 46 чел. Проводили антропометрическое обследование всех больных, вычисляли ИМТ кг/м²: масса (кг)/рост (м²). В соответствии с рекомендациями ВОЗ (1997) ИМТ рассматривался как соответствующий нормальной массе тела при значении ИМТ 18,5 – 25,0 кг/м². У больных с ИМТ < 18,5 кг/м² констатировали дефицит массы тела; при значении ИМТ >25 – 29,9 кг/м² диагностировали избыточную массу тела, при ИМТ от 30 до 34,9 кг/м² – первую степень ожирения, от 35,0 до 39,9 кг/м² – вторую, ≥40,0 кг/м² - третью (морбидное ожирение). Измеряли окружность талии (ОТ) и окружность бёдер (ОБ). В норме ОТ у женщин не более 80 см, у мужчин - до 94 см. По соотношению ОТ/ОБ оценивали тип ожирения. Если ОТ/ОБ был свыше 0,85 у женщин и свыше 1,0 у мужчин, то это расценивали как абдоминальный тип ожирения (АО); если ОТ/ОБ ≤ 0,85 у женщин и ≤ 1,0 у мужчин, то их относят к глутеофemorальному типу. Это важно учитывать не только из-за отличий в секреторной активности жировой ткани, но и разного влияния на внутрибрюшное давление, создаваемое жировыми отложениями. В зависимости от массы тела больных, наблюдаемых в периоперационном периоде, разделили на 3 группы. Больные с ожирением составили 1-ю группу (n = 98; 36,30 %). Во 2-ю группу вошли пациенты с ИМТП (n = 68; 25,18 %). Больные с нормальной или пониженной массой тела отнесены к 3-ей группе (n = 104; 38,52%). В дальнейшем анализировали особенности течения периоперационного периода по группам.

Проверяли данные объективного обследования. Больным (n=178) проводилась ФЭГДС эндоскопом фирмы «Olympus». В отдалённом периоде после ХЭ ФЭГДС повторили в динамике 30 больным. Дополнительно при выявлении нарушений моторики ГДЗ выполнялось рентген контрастное исследование пищевода, желудка, ДПК (n=29).

В периоперационном периоде больным проводилось лабораторное обследование; особое внимание уделялось проверке уровня гемоглобина и лейкоцитов, характеру лейкоцитарной формулы, СОЭ, показателям билирубина и его фракций, АЛТ, АСТ, липидограммы, уровня альфа-амилазы, щелочной

фосфатазы, мочевины и креатинина, белков крови. Оценивали эти показатели при поступлении и в динамике перед выпиской из стационара. Аналогичный контроль лабораторных показателей осуществлялся пациентам, у которых ХЭ была в анамнезе. Общий клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе «Medonic, Швейцария» фотометрическим бесциановым методом. Забор крови из локтевой вены осуществлялся в пробирки типа «вакутнер» в утреннее время натощак. За норму принимались значения: эритроциты $4,0 - 5,2 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 120 – 140 г/л, гематокрит 34 - 45 %, лейкоциты $4,2 - 9,1 \cdot 10^9/л$, гранулоциты 40 – 70%, лимфоциты 20 – 50%, СОЭ 2 – 15мм/час (по Панченко). Биохимические показатели сыворотки крови определялись на биохимическом анализаторе «AR-SHITEST 2000, Германия» фотоколориметрическим методом. За нормы биохимических показателей принимались следующие: общего холестерина до 5,2 ммоль/л, ХС ЛПВП более 1,03 ммоль/л, ХС ЛПНП до 3,5 ммоль/л, ХС ЛПОНП до 0,5 ммоль/л, триглицеридов до 1,71 ммоль/л, ИА 1,0 – 3,5, глюкозы до 6,1ммоль/л, АСТ до 32 МЕ/л, АЛТ до 31 МЕ/л, билирубина общего до 20,5 мкмоль/л, билирубина связанного до 5,2 мкмоль/л, креатинина 62 -116 ммоль/л, панкреатическая амилаза 8 – 53 ммоль/л. Выборочно ($n = 59$) ЭДТА-апротинин методом иммуноферментного анализа исследовали уровень грелина в плазме крови. Использовали набор Peninsula Laboratories, LLC. Кровь у исследуемых забирали натощак после 10 – 12-часового голодания. Исследование грелина выполнялось в лаборатории медицинского центра «МедЛабЭкспресс» (г. Пермь). Всем больным проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости – печени, панкреас, желчевыводящих путей, почек. УЗИ проводили высокоразрешающим ультразвуковым аппаратом Philips EnVisor C. Оценивали размеры и структуру печени, диаметр внутрипечёночных желчных протоков, размеры, форму и содержимое желчного пузыря, диаметр общего печёночного и общего желчного протоков, наличие и характер дополнительных структур в их просвете. Изучали размеры и структуру поджелудочной железы, увеличение лимфатических

узлов гепатодуоденальной зоны, свободную и ограниченную жидкость в брюшной полости, новообразования. Учитывали результаты морфологического исследования удалённого желчного пузыря.

Дизайн работы представляет открытое нерандомизированное, контролируемое, параллельное, сравнительное, проспективное исследование (рис. 1).

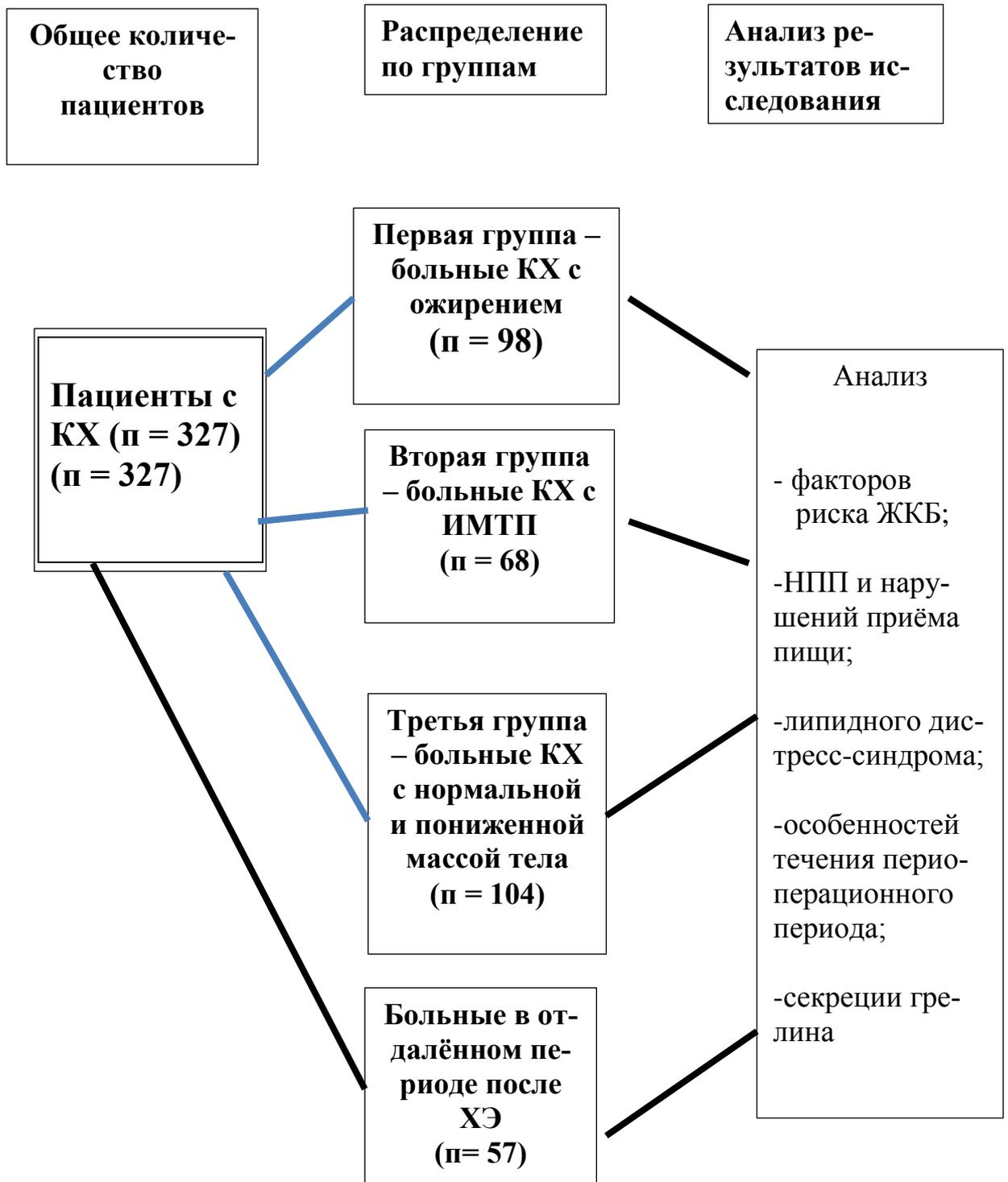


Рис. 1. Дизайн исследования

2.3. Статистическая обработка полученных клинических, инструментальных и лабораторных данных

Анализ полученной информации проводили с помощью прикладных компьютерных программ Statistica for Windows 6,0, Excel – 2003 с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Статистическую обработку полученных данных осуществляли методом вариационного и корреляционного анализа. Рассчитывали среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (σ), коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Качественные признаки представлены абсолютной частотой встречаемости признака и процентами. Достоверность различий определяли по t -критерию Стьюдента и критерию Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $\leq 0,05$. Статистически значимыми считались различия групп по какому-либо признаку, если гипотеза об однородности групп отвергалась на уровне значимости менее 5% ($p < 0,05$).

Г Л А В А III. ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ, НОРМАЛЬНОЙ И ПОНИЖЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА

3.1. Факторы риска развития холелитиаза и их частота в зависимости от массы тела наблюдаемых больных

Ответа на вопрос, что вызывает стремительный рост заболеваемости ЖКБ в мире, пока нет. Поскольку факторами риска ЖКБ, как указано в главе I, считают ожирение, женский пол (многорожавшие женщины), пожилой возраст, гиперхолестеринемию, переедание жирной пищи, гиподинамию, важно проанализировать, в первую очередь, частоту именно этих факторов риска у наблюдаемых больных. Необходимо оценить вклад каждого из известных патогенетических факторов ЖКБ у больных с разной массой тела и проверить возможность наличия в последнее время новых факторов, способствующих возникновению холелитиаза. Невозможно точно определить, в каком возрасте началась ЖКБ у наблюдаемых больных, поскольку холелитиаз всегда развивается постепенно, первоначально протекает бессимптомно, незаметно. Ясно, что ожирение явилось ведущим фактором риска ЖКБ не у всех наблюдаемых больных. Из таблицы 3 видно, что только $\approx 1/3$ больных (98 из 270 обследованных больных в периоперационном периоде) страдали ожирением, менее чем у $1/3$ была избыточная масса тела и более чем у $1/3$ была нормальная масса тела или её дефицит. Важно отметить преобладание у больных ЖКБ ожирения абдоминального типа. Глютеофemorальный тип встретился только у 3 женщин с ЖКБ; у всех мужчин ожирение было абдоминального типа. Именно абдоминальные жировые отложения провоцируют ЖКБ, вызывая повышение внутрибрюшного давления и тем самым затрудняя желчеотделение, а также за счёт усиленной секреции гормонов, приводящих к липидному дистресс-синдрому [5]. Морбидное ожирение установлено у 2 мужчин и 3 женщин. У двух молодых пациенток с ЖКБ было выраженное истощение: первая в возрасте 18 лет при росте 180 см весила 54 кг, другая в

возрасте 25 лет – имела рост 170 см, массу 42 кг. Возраст больных также не играл ведущую роль в возникновении ЖКБ (таблица 3):

Таблица 3

Половой и возрастной состав больных, обследованных в периоперационном периоде

Возраст больных (лет)	1-ая группа (n=98)		2-ая группа (n=68)		3-я группа (n=104)	
	Мужчины (n=9; 9,2%)	Женщины (n=89; 90,8%)	Мужчины (n=21; 30,88%)	Женщины (n=47; 69,12%)	Мужчины (n=30; 28,85%)	Женщины (n=74; 71,15%)
18-<40 n=70 25,93%	2	9	3	8	13	35
40-60 n=87 32,22%	2	34	9	17	8	17
>60 n=113 41,85%	5	46	9	22	9	22

Примечание: в 3-й группе больных мужского пола существенно больше, чем в 1-й группе (ϕ 3,681; $p < 0,01$).

В 1-й группе молодые больные составили 11,1% (n = 11), во 2-й – 16,2% (n=11), в 3-й – 46,15% (n=48). Из таблицы 3 видно, что более ¼ больных были молодого возраста, т.е. пожилой возраст не явился ведущим фактором риска ЖКБ.

Таблица 4

Распределение больных по массе тела и возрастному составу

Наблюдаемые больные по группам	≤40 лет		>40 – 60 лет		> 60 лет		Всего больных n
	n	%	n	%	n	%	
Первая	11	15,71*	36	41,38	51	45,14^	98
Вторая	11	15,71	26	29,88	31	27,43	68
Третья	48	68,58	25	28,72	31	27,43	104
Всего по возрастам	70	25,93	87	32,22	113	41,85	270

Примечание: * - количество больных КХ в возрасте ≤40 лет в первой группе достоверно меньше, чем в третьей группе: ϕ 2,28; $p < 0,01$.

^ - количество больных КХ в возрасте >60 лет в первой группе достоверно больше, чем в 3-й группе: ϕ 3,243; $p < 0,01$.

Среди пациентов молодого возраста существенно преобладали больные с нормальной или пониженной массой тела (таблица 4): критерий Фишера χ^2 первой и третьей группами составил 5,48; $p < 0,01$; критерий Фишера χ^2 первой и второй группами 0,916; $p > 0,05$; критерий Фишера χ^2 второй и третьей группами 1,06; $p > 0,05$. Наоборот, у $\approx 3/4$ пациентов старше 60 лет масса тела была избыточной: соответственно χ^2_{1-2} 0,8, $p > 0,05$; χ^2_{1-3} 3,243, $p < 0,01$; χ^2_{2-3} 2,03, $p < 0,05$.

Следовательно, в последние годы ЖКБ стала встречаться чаще и в молодом возрасте у лиц без ожирения. В целом преобладали пациенты женского пола, о чём было сказано ранее, но в 1-ой группе соотношение мужчин и женщин составило 1: 9,9; во 2-ой – 1:2,24; в 3-ей – 1:2,46. Преобладание женщин среди больных ЖКБ закономерно, так как женские половые гормоны, как эстрогены (особенно эстриол, которого много при беременности), так и прогестины, обладают свойством вызывать холестаза [42, 73]. Аналогичные половые соотношения сохранялись и у больных ЖКБ в возрасте до 30 лет: мужчин 27,3% ($n = 6$), женщин 72,7% ($n = 16$). Можно с уверенностью отвергнуть большую роль многочисленных беременностей и родов как фактора риска ЖКБ у наблюдаемых больных. Среди обследованных женщин многорожавшими были единицы ($n=5$). Анкетирование показало, что НПП и нарушение режима приёма пищи имело место в разные жизненные промежутки у всех опрошенных; это детально проанализировано ниже. Гиподинамия также встретилась у подавляющего большинства опрошенных пациентов ($n=240$), независимо от массы тела, пола и возраста. В основном и мужчины, и женщины постоянно выполняли или выполняют и в настоящее время сидячую работу (таблица 5). Никто из опрошенных не занимался спортом; лишь немногие (19 пациентов с нормальной массой тела) посещали фитнес-клубы.

Анкетирование показало, что из 191 опрошенной пациентки 54 женщины в течение жизни принимали гормональные контрацептивы, особенно часто комбинированные, т.е. содержащие этинилэстрадиол и аналоги прогестерона (КГК), или проводили заместительную терапию некомпенсированной менопаузы половыми гормонами (преимущественно использовался фемостон

или анжелик). Особенно часто принимали половые стероиды пациентки с нормальной массой тела – 35 (55,56%); с избыточной массой 12 (27,2%), с ожирением 7 (8,3%).

Таблица 5

Профессиональная занятость 240 опрошенных пациентов

Вид занятости	Мужчины (п = 49)		Женщины (п = 191)		Всего (п = 240)	
	п	%	п	%	п	%
Офисные, административные работники, лица интеллектуального труда, учащиеся	14	28,57	73	38,23	87	36,25
Лица рабочих профессий	7	14,29	7	3,66	14	5,83
Не работают	8	16,32	29	15,18	37	15,42
Пенсионеры	20	40,82	82	42,93	102	42,50

Хотя доза этинилэстрадиола и гестагенов мала, их длительное использование приводит к холестазу с повышением литогенности желчи. Кроме того, они вызывают не воспалительное повреждение гепатоцитов [46]. Оральные эстрогены могут значительно инициировать холелитиаз вследствие снижения при их потреблении синтеза желчных кислот. Известно, что гестагены повышают гепатотоксичность эстрогенов [46]. До настоящего времени при рекомендации женщине КГК нередко не учитывается риск развития у неё ЖКБ, хотя это должно стать неукоснительным правилом для каждого врача. Ярким клиническим примером, подтверждающим роль КГК в генезе ЖКБ, является больная К-ва, 23 лет. Доставлена экстренно в хирургическое отделение с приступом печёночной колики. Около 4-х лет назад заболела диффузным токсическим зобом (болезнью Грейвса). За полгода похудела на ≈15 кг. При росте 170 см масса тела стала 45 кг. Проявилась аменорея, и гинекологом были назначены КГК, которые пациентка постоянно принимала. Эутиреоз достигнут после тиреорезекции, произведённой на первом году заболе-

вания. По поводу КХ сделана ЛХЭ, удалены множественные камни. Установлен выраженный холестероз стенок ЖП. Учитывая, что для тиреотоксикоза характерна гипохолестеринемия, а также отсутствие у больной других факторов риска ЖКБ, в том числе не было наследственной предрасположенности к ЖКБ, можно полагать, что у неё главный патогенетический фактор холелитиаза – постоянный приём КГК. Приём половых гормонов не был единственной причиной ЖКБ у наблюдаемых больных, но, безусловно, стероиды усугубляли холелитиаз. Следует ещё раз подчеркнуть, что эти гормоны вызывают перенасыщенность жёлчи холестерином.

3.2. Состояние липидного обмена и липидный дистресс-синдром у обследованных больных

Общепризнано, основным патогенетическим механизмом ЖКБ является липидный дистресс-синдром, который начинается с дисбиоза кишечника, нарушающего энтеро-гепатическую циркуляцию липидов и переход их в желчные кислоты [91]. Известно, липидный дистресс-синдром у больных ЖКБ сопровождается гиперхолестеринемией и дислипидемией. Наиболее характерно повышение в сыворотке крови ОХ и ЛПНП [91]. Первичным органом-мишенью при этом является ЖП. В таблице 6 представлены результаты исследования липидограмм наблюдаемых больных с разной массой тела. Чтобы исключить влияние возраста на показатели липидемии, липидограмму проверяли у пациентов среднего возраста. У наблюдаемых больных КХ и ожирением подтверждён липидный дистресс-синдром, который явился основным патогенетическим механизмом образования камней в ЖП. У больных с ИМТП существенных отличий от нормы и от показателей липидограммы больных 1-ой группы не получено. Однако, у них ОХ, ЛПНП, ИА в $\approx 1/2$ случаев ($n=14$) оказались повышенными. Липидный дистресс-синдром не выявлен у пациентов 3-ей группы, т.е. у больных КХ с нормальной или пониженной массой тела иной патогенез холелитиаза, что требует уточнения.

Таблица 6

Содержание липидов в сыворотке крови наблюдаемых больных

Липиды ммоль/л	Уровень			
	В норме [34]	Больные 1-й группы (n=36; сред- ний возраст 49,2±3,0)	Больные 2-й группы (n=27; сред- ний возраст 52,8±4,0)	Больные 3-й группы (n=31; сред- ний возраст 46,9±6,0)
ОХ	4,8 ± 0,1	6,2±0,4*	5,57±0,77	3,98±0,19^
ЛПВП	1,5 ± 0,6	1,2±0,22	1,32±0,36	1,22±0,21
ЛПНП	3,5 ± 0,1	4,2±0,15*	3,39±0,76	2,89±0,42^
ЛПОНП	0,78 ± 0,1	0,78±0,17	0,89±0,1	0,77±0,15
ТГД	2,2 ± 0,1	1,9±0,46	1,44±0,35	1,52±0,6
ИА	2,5 ± 0,5	4,39±0,5*	2,94±0,46	2,83±0,49^

Примечание: * - по критериям Стьюдента отличия достоверны по сравнению с нормой; ^ - по критериям Стьюдента отличия показателей больных с ожирением и с нормальной массой тела достоверны.

3.3. Нарушения пищевого поведения и нарушения приёма пищи у наблюдаемых больных при разной массе тела

До настоящего времени НПП не считают одной из главных причин образования камней в ЖП [91]. Между тем, доказано, что приём пищи всегда вызывает выраженный желчегонный эффект [43, 106, 113]. В ночные часы желчь накапливается в ЖП, и он становится «депо желчи» для пищеварения в утренние часы [43, 106]. НПП у больных ЖКБ рассматривают только как причину ожирения, хотя давно наблюдали возникновение КХ у тощих лиц и даже у больных *anorexia nervosa* [5]. Общеизвестно деление НПП, во-первых, на ограничение или полный отказ от приёма пищи и, во-вторых, избыточное потребление пищи, т.е. нервную анорексию и нервную булимию. И то, и другое обусловлено дисфункцией гипоталамуса и патологией серотонинергиче-

ской иннервации [19]. Различают следующие виды психогенного НПП у больных ожирением: экстернальное, эмоциогенное, компульсивное, ограничительное [19]. Экстернальное – это повышенная реакция больного на внешние пищевые стимулы. Человек с экстернальным типом НПП принимает пищу всегда, когда он её видит, когда она ему доступна. При эмоциогенном типе стимулом приёма пищи становится эмоциональный дискомфорт. Компульсивное НПП проявляется синдромом «ночной еды» или приступами повышенного чувства голода и переедания вплоть до переполнения желудка, когда «пища не вмещается в желудок» и при этом поглощается больным очень быстро [19.]. Ограничительный тип – это хаотичное чередование самоограничения приёма пищи с периодами обжорства. Во многих случаях признаки НПП бывают смешанными, наиболее часто это наблюдается при метаболическом синдроме [103]. За последнее время стало очень распространённым явлением стремление подростков и молодых (и не только молодых) женщин, имеющих нормальную массу тела, «улучшать» свой внешний вид и худеть любыми способами, главным образом за счёт недоедания или вегетарианства [183].

Анкетированием 98 больных ЖКБ установлено, у опрошенных пациентов с избыточной массой тела или с ожирением психогенные типы НПП у мужчин не обнаружены, у женщин встретились в 18 (34,6%) случаях, из них у 11 (21,1%) - экстернальный тип, у 7 (13,5%) – эмоциогенный тип. Соответственно коэффициенты у этих больных при экстернальном типе были $3,59 \pm 0,08$ (в среднем у всех опрошенных женщин с ЖКБ и ожирением $2,5 \pm 0,05$; $p < 0,001$), при эмоциогенном - $2,49 \pm 0,04$ (в среднем $1,98 \pm 0,01$; $p < 0,001$). При выяснении наличия НПП ограничительного типа коэффициент в этой группе больных составил $2,2 \pm 0,02$, хотя на вопрос «Если Ваш вес начинает нарастать, едите ли Вы меньше обычного?» все ответили «Всегда». Классического компульсивного типа НПП у этих больных не было установлено: пароксизмальные формы НПП не зарегистрированы. Из-за патологии ЖКТ пе-

реполнение желудка, как это бывает при компульсивном типе НПП, по ответам больных, было невозможно. Нейрогенный синдром ночной еды у них также не отмечен; ни в одном случае не было эпизодов депрессии, характерных для этого типа НПП. Ночной приём пищи, обусловленный другими причинами – ночной работой (n=31), ночными болями в эпигастрии при сопутствующей язвенной болезни ДПК (n=8), скрытыми гипогликемиями из-за гиперинсулинизма (n=11) - отметили 50 чел. Также при анкетировании выяснено, что до возникновения ЖКБ в 100% случаев у них были продолжительные или постоянные нарушения режима приёма пищи (таблица 7). После возникновения ЖКБ одни больные испытывали булимию (n=46), другие анорексию (n=3), в отдельных случаях булимия и анорексия чередовались (n=3).

Для подавления аппетита и снижения массы тела 26 пациенткам с ожирением проводили «лечение» сибутрамином в течение $\frac{1}{2}$ - 3 лет. Переносимость сибутрамина была плохой у всех больных из-за усиления диспепсических, сердечно-сосудистых расстройств, повышения АД, головных болей, менструальных нарушений. Эти пациентки отмечали, что у них сохранялось отсутствие аппетита по утрам и повышенное чувство голода вечером. Достоверного снижения массы тела достигнуто не было, а после прекращения приёма сибутрамина масса тела не только возвращалась к исходной, но превышала её показатели до лечения. Продолжительность нарушений в приёме пищи у разных больных ЖКБ варьировала, но была не менее 5 лет, достигая в отдельных случаях ≥ 40 лет (вплоть до оперативного лечения ЖКБ). Больные отсутствие полноценной еды в утреннее время объясняли семейными традициями и/или социальными причинами («дефицитом времени перед работой»), или отвращением к пище по утрам. При возникновении ЖКБ у всех пациентов наблюдались периоды отказа от приёма пищи при обострении КХ и панкреатита. Наследственная отягощённость по ЖКБ играла второстепенную роль в её возникновении, поскольку в основном у опрошенных заболевание зарегистрировано в первом поколении: из 98 больных у 83 человек (84,69%).

Таблица 7

Нарушения режима питания у 98 опрошенных больных ЖКБ

Виды нарушения режима приёма пищи	Больные ЖКБ			
	Мужчины (n=28)		Женщины (n=70)	
	ИМТ кг/м ²			
	>29,8 n=8	<24,0 n=20	>30,1 n=52	≤22,6 n=18
Основная еда вечером и на ночь, днём беспорядочные перекусы	8 100%	20 100%	52 100%	17 94,5%
Отсутствие завтраков	5	13	50 96,4%	7* 38,9%
Неполноценные завтраки: стакан чая (кофе) и бутерброд	3	3	52 100%	18 100%
Ранний ужин и ночной перерыв в еде ≥13 часов	0	0	34 65,4%	13 72,2%
Беспорядочные приёмы пищи в разные дни и в разные часы (от 1 до 5 раз в сутки)	8	20	7 13,5%	7* 38,9%
Увлечение «лечебным голоданием»	0	0	47 90,4%	17 94,4%
Периодическое соблюдение модных диет («кремлёвская диета», рисовая диета, «раздельное питание» и др.)	0	0	52 100%	17 94,4%
Ночная еда у работников ночных смен	6	12	9 17,3%	4 22,2%
Пристрастие к сладкому	0	0	50 96,2%	8* 44,4%

По критериям Фишера отличия частоты нарушений режима питания у тучных больных ЖКБ и больных с нормальной или пониженной массой тела, мужского и женского пола, достоверны лишь по отдельным признакам.

Из таблицы ясно, что нарушение режима питания у больных ЖКБ, независимо от массы тела и пола, было в 100% случаев. Особенно часто это проявлялось полным отсутствием или неполноценным приёмом пищи в утренние часы. Длительные перерывы в приёме пищи, скудные завтраки и т.д. не способствовали недостаточному желчеотделению, приводили к постоянному застою жёлчи в ЖП, при этом, как известно, нарушается химизм жёлчи, появляется сладж в ЖП [1]. Однако, с помощью анкетирования удалось выяснить, что тучные потребляли преимущественно калорийную, жирную пищу, много мясных продуктов, сладостей. У наблюдаемых тучных мужчин с ЖКБ было регулярное переедание высококалорийной, жирной пищи именно вечером. Рацион опрошенных пациентов без избыточной массы тела в основном состоял из овощей. Остальные продукты они длительное время ограничивали или периодически полностью исключали из рациона из-за опасения «расползеть». У 3 пациенток было длительное вегетарианство, из них у одной - веганство. Длительное вегетарианство следует признать фактором риска ЖКБ, поскольку доказано, растительная пища не обеспечивает полноценное желчеотделение [106]. Моторика ЖП особенно тяжело страдает при голодании. Так, 3 из наблюдаемых больных голодали по 3 недели. К завершению курса голодания этим пациенткам были вынуждены произвести ХЭ по экстренным показаниям, хотя ранее симптомов ЖКБ у них не было.

В отдалённом сроке после ХЭ у 46 опрошенных больных (у всех без исключения) вынужденно изменилось пищевое поведение: принимать пищу стали регулярно из-за ПХЭС и билиогенного рецидивирующего панкреатита, тем не менее, в большинстве случаев больные периодически ели жирную, острую, жареную пищу. Таким образом, факторы риска и патогенетические механизмы холелитиаза у больных с разной массой тела имеют принципиальные отличия (рисунки 2 и 3):



Рис. 2. Патогенез ЖКБ у обследованных больных КХ и ожирением; проявляющие факторы развития ЖКБ у пациентов 1-ц группы: ожирение, пожилой возраст, женский пол, гиподинамия, длительное переедание жирной и калорийной пищи. Характерен липидный дистресс-синдром.

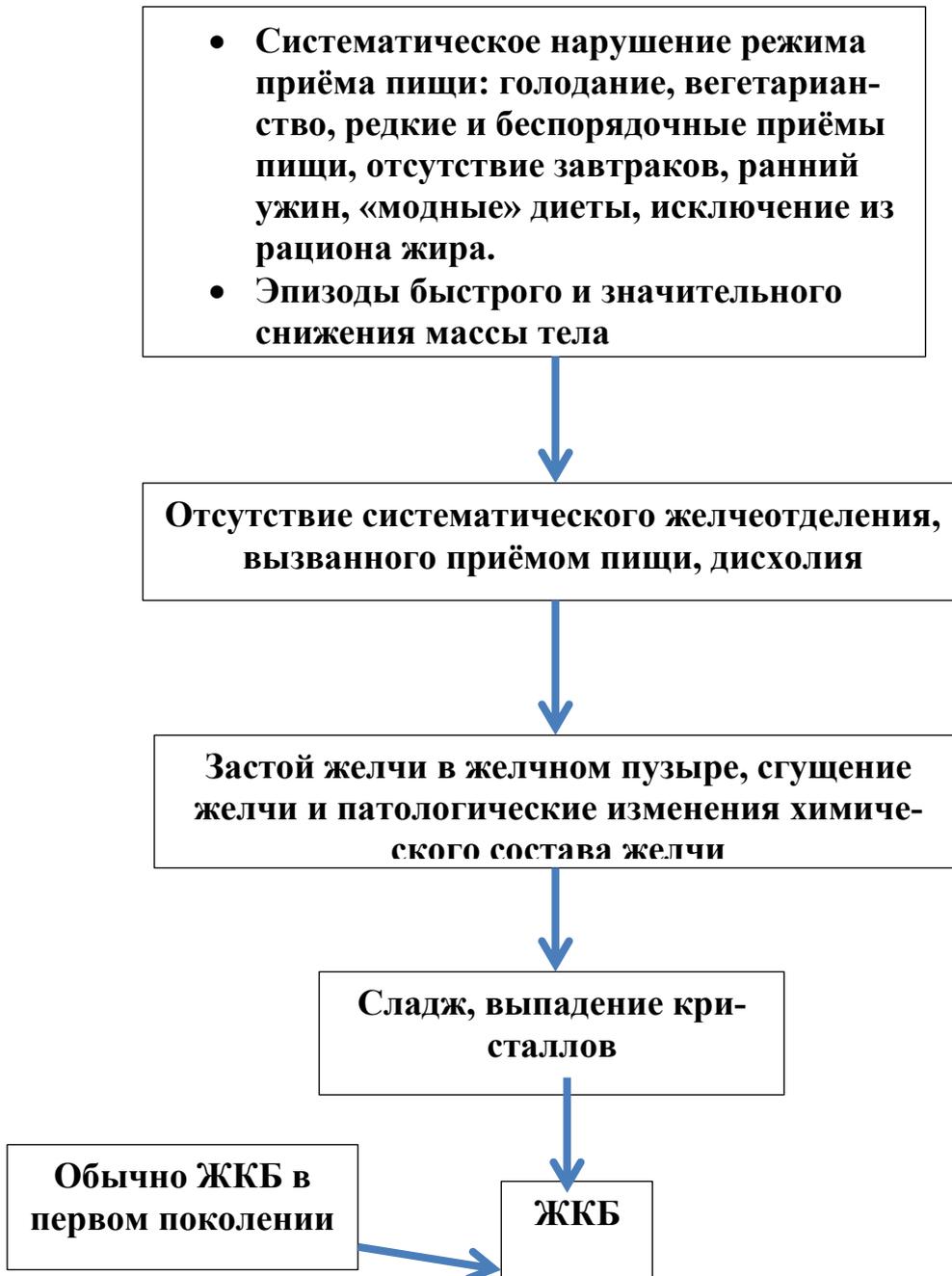


Рис. 3. Патогенез ЖКБ у наблюдаемых больных КХ с нормальной и пониженной массой тела. Возраст большинства пациентов <40 лет, липидный обмен в норме.

Таким образом, холелитиаз у больных молодого возраста с нормальной или пониженной массой тела представляет особый вариант ЖКБ без липидного дистресс-синдрома.

Г Л А В А IV. ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ КАЛЬКУЛЁЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ПРИ РАЗНОЙ МАССЕ ТЕЛА

4.1. Клинические особенности калькулёзного холецистита, показания к холецистэктомии и течение предоперационного периода у больных с разной массой тела

Частота клинических форм КХ – ОКХ и ХКХ (по МКБ-10, К80.0 – камни ЖП с острым холециститом и К 80.1 – камни ЖП с другими холециститами) у наблюдаемых больных не зависела от массы тела (таблица 8), причём частота клинико-морфологических форм (гангренозный, флегмонозный, катаральный) ОКХ также оказалась без существенных отличий.

Таблица 8

Частота клинических форм КХ у наблюдаемых больных
с разной массой тела

Клиническая форма КХ		Больные КХ 1-й группы n=98		Больные КХ 2-й группы n=68		Больные КХ 3-й группы n=104	
		п	%	п	%	п	%
ОКХ	Всего	49	50,0	33	48,53	46	44,23
	Гангренозный	7	14,27	6	18,18	10	21,74
	Флегмонозный	24	49,0	17	51,52	26	56,50
	Катаральный	18	36,73	10	30,30	10	21,74
ХКХ		49	50,0	35	51,47	58	55,77

Частота клинических форм КХ у больных 3-х групп оказалась без существенных отличий ($p > 0,05$). Однако, (рисунок 4) у больных с нормальной и пониженной массой тела молодого возраста (≤ 40 лет) существенно чаще, чем у больных 1-й группы, ОКХ проявлялся флегмонозной формой ($\Psi 1,993$, $p < 0,05$) и реже был катаральным ($\Psi 2,697$, $p < 0,01$).

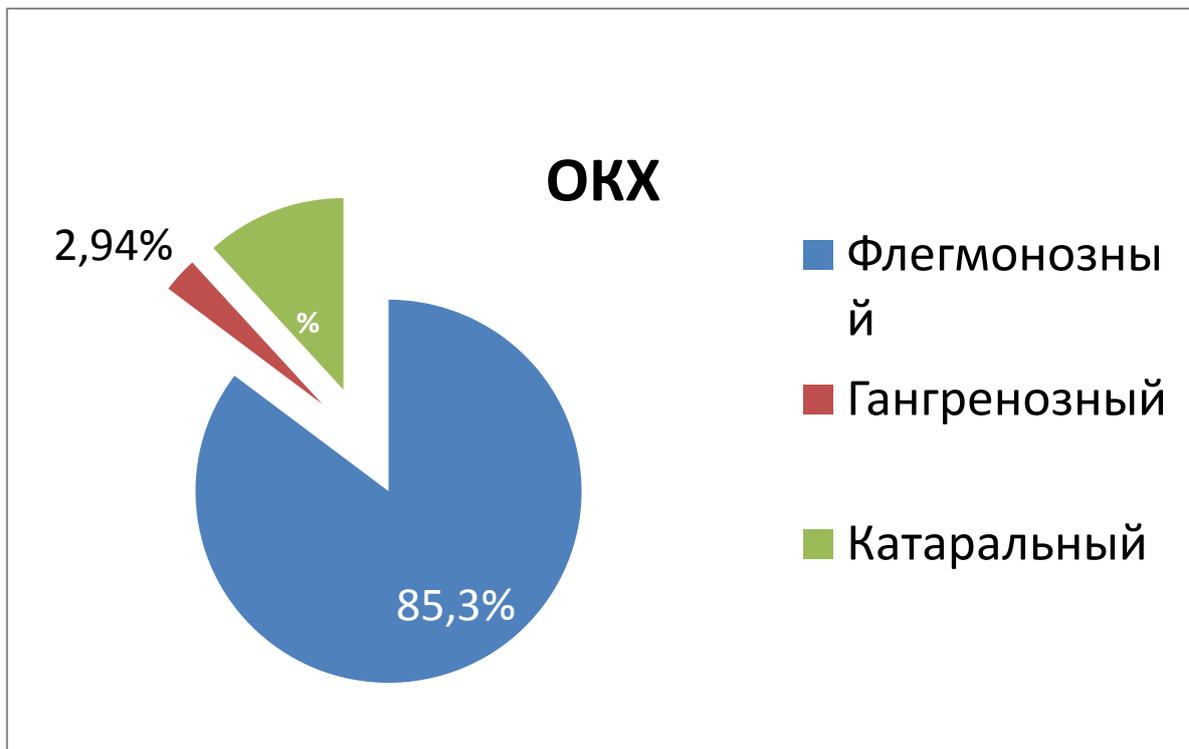


Рис. 4. Частота клинико-морфологических форм ОКХ у больных (n=34) с нормальной и пониженной массой тела молодого возраста (≤ 40 лет).

Важно отметить, что у большинства больных 1-й группы (n=81) было длительное бессимптомное камненосительство: в течение 5 – 22 лет. На основании анамнеза и медицинских документов установлено, что средняя давность КХ у больных при ожирении была $10,0 \pm 3,5$ лет, при ИМТП - $7,6 \pm 4,0$ года, при нормальной и пониженной массе тела - $1,3 \pm 1,0$ год ($p < 0,02$ по сравнению с больными с ожирением). В $\approx 1/3$ случаев (n=35) больные 3-й группы обратились впервые с печёночной коликой и сразу по экстренным показаниям были прооперированы. ЛХЭ произведена у 22 (22,45%) больных с ожирением, 11 (16,18%) при ИМТП, 37 (35,58%) с нормальной и пониженной массой тела; соответственно мини-доступом 74 (75,51%), 57 (83,82%), 67 (64,42%). Двум больным из 1-й группы сделана лапаротомия: у одной из них оказалась водянка ЖП, у другой произошла во время операции перфорация стенки ЖП и желчеистечение. Только у 1/5 наблюдаемых больных (n=54) не было сопутствующей патологии. У 216 (80,0%) пациентов имелась следующая сопутствующая патология (таблица 9):

Таблица 9

Сопутствующая патология у обследованных больных

Патология	Заболевания	Всего		1 группа		2 группа		3 группа	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Гипертоническая болезнь	72	26,7	69	70,4*	2	2,94	1	0,96
	ИБС	64	23,7	59	60,2*	5	7,3	0	0
	ЦВБ, последствия ОНМК	14	5,18	14	14,3*	0	0	0	0
Бронхо-лёгочная	ХОБЛ	26	9,63	18	18,4*	6	8,8	2	1,92
	Бронхиальная астма	6	2,22	1	1,1	2	2,9	3	2,88
Заболевания желудка из 178 прошедших ФЭГДС	Гастрит, язвенная болезнь ДПК	174	97,8	82 п=82	100	57 п=57	100	35 п=39	89,7 [^]
	Хронический билиогенный панкреатит	72	26,7	63	64,9*	8	11,7 6	1	0,96
Прочая	Сахарный диабет	11	4,1	10	10,2	1	1,5#	0	0
	Грыжа	6	2,22	4	4,08	0	0	2	1,92
	Анемия	12	4,44	0	0	2	2,94	10	9,6
	Заболевания простаты	13	21,7	2	22,2	6	28,6	5	16,7
	Гинекологические болезни	44	20,4	21	23,6	10	21,2	13	17,6

Примечание: * - различия показателей больных 1-ой группы в сравнении с показателями 2-й, а также 3-й групп, по критериям Фишера, достоверны;

[^] - различия показателей больных 3-й группы по сравнению с показателями 1-й группы, по критериям Фишера, достоверны; # - различия показателей больных 2-й группы по сравнению с показателями 1-й группы, по критериям Фишера, достоверны.

У части пациентов было одновременно несколько сопутствующих заболеваний: у 69 (70,4%) больных КХ с ожирением, у 25 (36,76%) с ИМТП, у 5 (4,81%) с нормальной и пониженной массой, существенно чаще у тучных: соответственно $\Psi_{1-2} 4,361$ $p < 0,01$; $\Psi_{1-3} 11,004$, $p < 0,01$; $\Psi_{2-3} 5,519$, $p < 0,01$.

Кроме того, если у больных 2-й и 3-й группы полиморбидность наблюдалась исключительно в пожилом и старческом возрасте, то при ожирении в любом возрасте. Отбор наблюдаемых больных с КХ на оперативное лечение производился согласно международным рекомендациям (таблица 2). У больных 1-й группы количество баллов оказалось 5 - 7, в среднем $6,58 \pm 0,5$. Частые патологические состояния, послужившие основанием для ХЭ у больных с ожирением – ОКХ (5 баллов), острый панкреатит (6 баллов), рецидивирующий панкреатит (7 баллов). У обследованных больных без избытка массы тела показания к ХЭ были иными: это или печёночная колика, возникшая впервые (4 балла), или рецидивирующие колики (5 баллов), либо ОКХ (5 баллов); в среднем у пациентов 3-й группы $5,0 \pm 0,2$. Показатели больных 2-й группы составили 5–6 баллов. Основная масса больных с ожирением, особенно старшего возраста, прооперированных по экстренным показаниям ($n=61$), поступила в хирургическую клинику в состоянии средней тяжести в связи с сопутствующей патологией и возрастными изменениями органов. У больных этой же группы моложе 60 лет ($n=6$) состояние было удовлетворительным. Состояние 31 пациента с ХКХ и ожирением при поступлении также было удовлетворительным: больные прошли подготовку к ХЭ в поликлинике. При ИМТП в 1/2 случаев ($n=34$) состояние расценено как средней тяжести и в 1/2 случаев ($n=34$) – удовлетворительное. Состояние пациентов с нормальной и пониженной массой тела молодого возраста было удовлетворительным, за исключением 3 человек. Неотчётливо пальпировалось дно ЖП только у 9 больных 3-й группы. Повышение температуры было у единичных больных каждой группы.

Всем пациентам при поступлении в хирургическую клинику или при подготовке к плановой ХЭ выполнялось эхографическое исследование печени, ЖП, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, а также 178 больным проведена внутрисветная эндоскопия пищевода, желудка, ДПК. В таблице 10 представлены результаты УЗИ печени и ЖП:

Таблица 10

Результаты УЗИ печени и ЖП у наблюдаемых больных при поступлении в хирургическую клинику или при подготовке к плановой ХЭ

Показатель	Больные первой группы (n=98)	Больные второй группы (n=68)	Больные третьей группы (n=104)
<i>Состояние печени</i>			
Увеличение размеров органа	98 (100%) *	11 (16,18%)	1 (0,96%)
Повышенная эхогенность паренхимы органа	98 (100%)*	60 (88,24%)	18 (17,31%)
<i>Состояние желчного пузыря</i>			
Увеличение размеров органа	98 (100%)	68 (100%)	104 (100%)
Наличие в просвете органа конкрементов	98 (100%)	68 (100%)	104 (100%)
Гиперэхогенность стенок органа	98 (100%)	68 (100%)	98 (94,23%)

Примечание: * - отличия показателей 1-й группы по сравнению с показателями 2-й, а также 3-й группы статистически достоверны.

Из таблицы 10 видно, что у всех без исключения обследованных больных с КХ и ожирением имелась жировая инфильтрация печени; при ИМТП она наблюдалась лишь у части больных, а при нормальной и пониженной массе тела – лишь в единичном случае. Важно подчеркнуть, что жировая болезнь печени усугубляет липидный дистресс-синдром [85], и это характерно для больных 1-й группы. У больных КХ с нормальной и пониженной массой тела

не было этого патогенетического механизма для развития липидного дистресс-синдрома.

Таблица 11

Данные эндоскопического исследования пищевода, желудка, ДПК у 178 наблюдаемых больных при поступлении в хирургическую клинику

Патология	Больные первой группы (n=82)		Больные второй группы (n=57)		Больные третьей группы (n=39)	
	n	%	n	%	n	%
Хронический гастродуоденит	82	100*	57	100 ^	35	89,74
Эрозии, язвы желудка или ДПК	13	15,85	9	15,79	10	25,64
Недостаточность кардии и рефлюкс-эзофагит	11	13,41	8	14,04	4	10,26
Дуоденально-гастральный рефлюкс	59	71,95*	36	63,16	19	48,72
Дуоденостаз, лимфангиоэктазии на слизистой ДПК	49	59,76*#	7	12,29	1	2,56

Примечание: * - различия показателей больных 1-ой группы в сравнении с показателями 3-й групп, по критериям Фишера, статистически достоверны;

^ - различия показателей больных 2-й группы по сравнению с показателями 3-й группы, по критериям Фишера, статистически достоверны;

- различия показателей больных 1-й группы по сравнению с показателями 2-й группы, по критериям Фишера, статистически достоверны.

Из таблицы 11 видно, что косвенные признаки хронического панкреатита (дуоденостаз, лимфангиоэктазии) наблюдались >1/2 больных с ожирением, а при нормальной массе тела лишь в одном случае у пациентки 60 лет. Важно отметить, что нарушения гемодинамики в предоперационном периоде возникли у 46 больных ОКХ и 12 больных ХКХ с ожирением: нарушения ритма сердца у 40 пациентов, острая сердечная недостаточность у 15, артериальная гипертензия или гипотензия - у 36 больных. Приходилось проводить адек-

ватную медикаментозную коррекцию гемодинамики. Сахарный диабет 2-го типа у всех больных без исключения при поступлении в хирургическую клинику был декомпенсирован, и возникла необходимость временно подключать инсулинотерапию.

В предоперационном периоде показатели общего анализа крови оказались следующими (таблица 12 и 13):

Таблица 12

Показатели общего анализа крови ($M \pm m$) у наблюдаемых больных ОКХ в предоперационном периоде

Группа	Нб, г/л	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Палочки Ядерные, %	Сегментоядерные, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	СОЭ, мм/час
Первая n=49	132	8,8	3,5	68,0	0,5	24,0 \pm	4,0	25,4
	\pm 1,94	\pm 0,46	\pm 0,35	\pm 1,59	\pm 0,001	1,35	\pm 0,39	\pm 1,31
Вторая n=33	128	8,5	4,58	68,32	0,5	22,7	4,06	22,5
	\pm 2,4	\pm 0,56	\pm 0,52	\pm 1,80	\pm 0,001	\pm 1,66	\pm 0,38	\pm 2,46 ^
Третья n=46	131	8,4	3,35	65,15	0,4	22,3 \pm	4,99	13,93
	\pm 2,76	\pm 1,23	\pm 0,24	\pm 2,12	\pm 0,001	1,71	\pm 0,20	\pm 2,98 *

Примечание: *- отличия показателя 1-й группы по критериям Стьюдента статистически достоверны по сравнению с показателями 3-й группы ($p < 0,001$).

^ - отличия показателя 2-й группы статистически достоверны по сравнению с показателями 3-й группы ($p < 0,05$) по критериям Стьюдента.

Воспаление сопровождалось гиперлейкоцитозом только у больных с нормальной массой тела. У молодых больных 3-ей группы лейкоцитоз в 6 случаях достигал $17 \times 10^9 - 24 \times 10^9$. Наоборот, при ожирении встречалась анергия. Например, лейкопения оказалась $2,5 \times 10^9$ у больной с морбидным ожирением и с гангренозным ОКХ.

Тенденция к снижению уровня гемоглобина отмечена у наблюдаемых больных всех групп как при ОКХ, так и при ХКХ, а у 1/3 больных его содер-

жание было меньше нормы, независимо от массы тела пациентов. Известно, что воспалительные сдвиги в крови возникают не у всех больных КХ [115].

Таблица 13

Показатели общего анализа крови ($M \pm m$) у наблюдаемых больных ХКХ в предоперационном периоде

Группа	Нв г/л	Лейкоциты 10^9	Палочкоядерные %	Сегментоядерные %	Эозинофилы %	Лимфоциты %	Моноциты %	СОЭ мм/час
Первая n=49	128,9 \pm 2,0	8,16 \pm 0,59	3,8 \pm 0,5	63,7 \pm 2,6	0,8 \pm 0,002	26,1 \pm 2,49	5,52 \pm 0,7	21,5 \pm 2,93
Вторая n=35	131,5 \pm 2,1	6,96 \pm 0,64	2,9 \pm 0,3	67,94 \pm 1,9	0,6 \pm 0,003	23,9 \pm 1,9	4,1 \pm 0,6	18,2 \pm 3,5
Третья n=58	128,6 \pm 2,7	4,17* \pm 0,68	3,95 \pm 0,63	70,0 \pm 0,17	0,5 \pm 0,001	22,0 \pm 1,81	3,81 \pm 0,57	16,5 \pm 2,0

Примечание: * - отличия показателя 1-й группы по критериям Стьюдента достоверны по сравнению с показателями 3-й группы ($p < 0,001$).

На рисунке 5 представлены показатели лейкоцитоза при разных формах ОКХ. Частота воспалительных сдвигов крови при ОКХ у наблюдаемых больных с разной массой тела не имела существенных отличий, соответственно ускорение СОЭ наблюдалось у 70 (71,43%) больных 1-й группы, 48 (70%) - 2-й, 82 (78,6%) - 3-й; лейкоцитоза у 47 (48,3%), 32 (46,7%), 49 (47,4%) соответственно; $p > 0,05$ по всем показателям. При ХКХ ускорение СОЭ и лейкоцитоз наблюдались более часто у пациентов 1-й группы: СОЭ соответственно у 61 (62,5%), 33 (48,6%), 49 (47,4%), $\varphi_{1-3} 2,231$; $p < 0,05$; $\varphi_{1-2} 1,754$; $p > 0,05$. Частота лейкоцитоза оказалась соответственно 43 (43,5%), 13 (18,75%), 30 (28,6%); $\varphi_{1-3} 2,231$; $p < 0,05$; $\varphi_{1-2} 3,440$; $p < 0,01$.

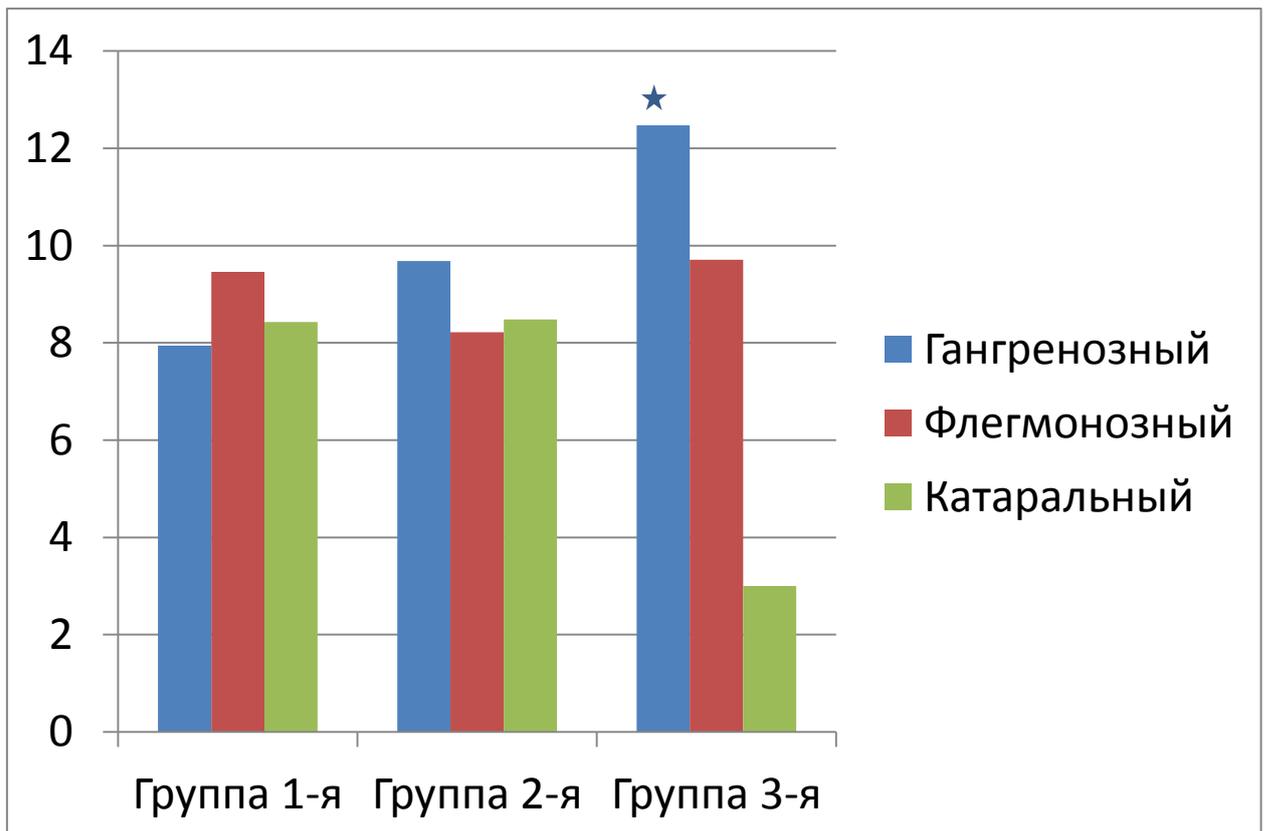


Рис. 5. Лейкоцитоз у наблюдаемых больных при разных формах ОКХ.

Примечание: *- отличия показателя 3-й группы статистически достоверны по сравнению с показателями 1-й группы ($p < 0,05$) по критериям Стьюдента.

При поступлении в хирургическую клинику у пациентов проверяли наличие цитолиза. На рисунке 6 представлены показатели трансаминаз АЛТ и АСТ в крови у изучаемых больных КХ при разной массе тела. Уровень АЛТ оказался повышенным у 39 (39,8%) больных КХ с ожирением, у 27 (39,7%) при ИМТП, у 36 (34,6%) при нормальной или пониженной массе тела. Соответственно уровень АСТ повысился у 48 (48,98%), 35 (51,47%) и у 39 (37,5%) пациентов. Значительное превышение уровня трансаминаз (более 150 МЕ/л) наблюдалось у 6 больных КХ с ожирением (АЛТ 245 – 1450 МЕ/л, АСТ 167 – 2345 МЕ/л), у одной - при ИМТП (АЛТ 215 МЕ/л, АСТ 157 МЕ/л), у 4- при нормальной массе (АЛТ 225 – 298 МЕ/л, АСТ 186 – 510 МЕ/л). У этих пациентов был ОКХ, в основном гангренозный. Вирусный гепатит был исключён во всех случаях. Возраст 3 пациенток с таким выраженным цитолизом был <60 лет, у 8 больных колебался от 61 до 87 лет.

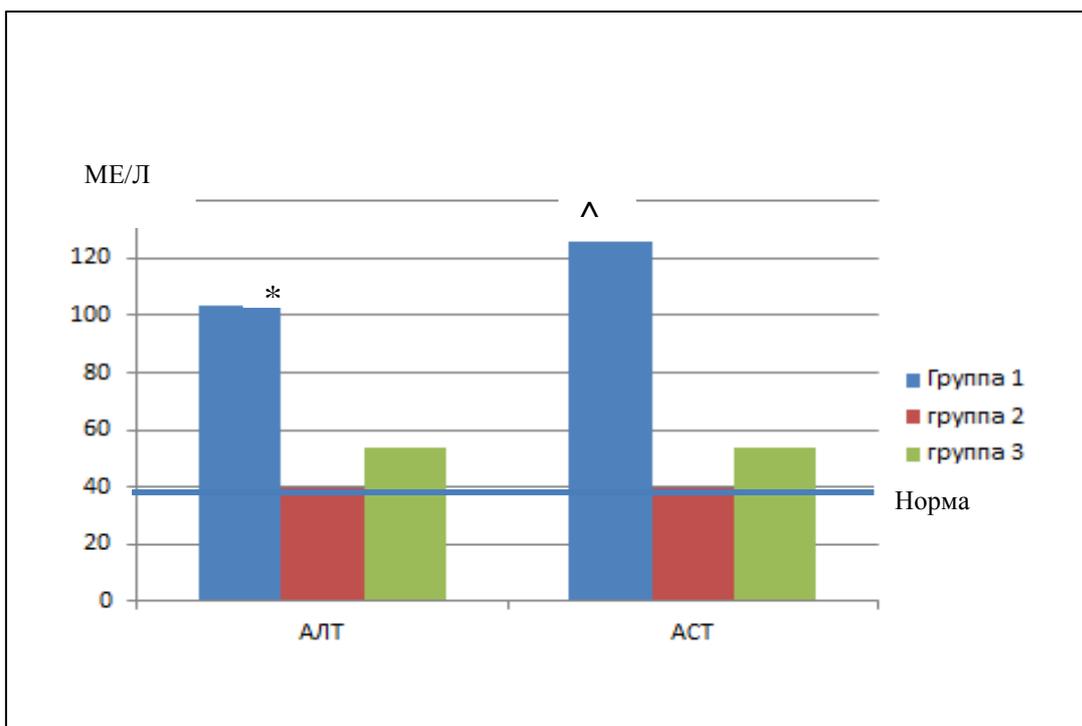


Рис. 6. Средние показатели АЛТ и АСТ у обследованных больных до ХЭ.

Примечание: * - показатели АЛТ у больных КХ 1-й группы достоверно выше по сравнению с показателями АЛТ у больных КХ 2-й и 3-й групп ($p < 0,001$) по критериям Стьюдента

^ - показатели АСТ у больных КХ 1-й группы достоверно выше по сравнению с показателями АСТ у больных КХ 2-й группы ($p < 0,001$) и 3-й группы ($p < 0,02$) по критериям Стьюдента.

На фоне цитолиза у некоторых больных возникала гипербилирубинемия (соответственно у 8 больных 1-й группы, у 4 – 2-й, у двух – 3-й группы). Максимальное повышение уровня билирубина достигло 74,5 ммоль/л у больной 41 года с обострением ХКХ и ожирением II степени; АЛТ у неё составил 287 МЕ/л, АСТ 297 МЕ/л. Белковообразовательная функция печени в предоперационном периоде была в норме. Средние показатели содержания белка в крови соответственно по группам были $70,54 \pm 0,98$ г/л, $71,34 \pm 1,63$ г/л, $70,43 \pm 0,61$ г/л. Практический интерес представлял анализ состояния функции почек для исключения гепаторенального синдрома (шифр К 76.7- по МКБ 10), вызванного эндогенной интоксикацией. Классических проявлений гепаторенального синдрома у наблюдаемых больных не отмечено, однако у 8

пациентов 1-й группы и у 3 пациентов 2-й группы с ОКХ уровень креатинина в крови оказался повышенным (112 – 178 мкмоль/л), и это сочеталось с выраженным цитолизом. У больных 3-й группы азотемия не выявлена ни в одном случае.

4.2. Течение послеоперационного периода у больных калькулёзным холециститом и его особенности в зависимости от массы тела.

Не было ни одного случая летального исхода оперативного вмешательства. Однако, после операции потребовалось пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии 58 больным с ожирением, 7 – при ИМТП, 1 больному с нормальной массой. В раннем послеоперационном периоде больным проводили стандартизованное лечение. Оценивая течение раннего послеоперационного периода у наблюдаемых больных с разной массой тела, анализировали ятрогенные осложнения, наличие желчеистечения, кровотечения и кровопотерю, воспалительную реакцию, выраженность цитолиза и холестаза, гнойно-септические осложнения. Только в одном случае наблюдалось ятрогенное осложнение оперативного вмешательства по поводу гангренозного ОКХ у больной 70 лет с нормальной массой тела (ИМТ 24 кг/м²). В течение ≈15 лет пациентка страдала хроническим холециститом, по поводу которого не лечилась. Коликообразные боли в правом подреберье возникли до поступления в хирургическую клинику более 3-х суток назад. Эхографически установлено наличие множественных камней в ЖП. Операция началась мини-доступом. Однако, в процессе выделения ЖП образовалась перфорация его стенки и желчеистечение. В дальнейшем – оперативное вмешательство проводилось открытым способом. Морфологически – стенки ЖП утолщены за счёт выраженного фиброза, имелись множественные очаги некроза и кровоизлияний, лейкоцитарная инфильтрация. Заживление раны произошло первичным натяжением. На 7-ой день была выписана на амбулаторное лечение. У других больных желчеистечение не наблюдалось. Послеоперационный период ни в одном случае не осложнялся кровотечением. Однако, у 5 больных с ожирением и у одного с ИМТП операция сопровождалась

лась кровопотерей II класса, так что в послеоперационном периоде диагностирована постгеморрагическая анемия (таблица 14):

Таблица 14

Сведения о больных с постгеморрагической анемией
в послеоперационном периоде (на 6 – 7-ой день)

Сведе- ния: пол, возраст	ИМ Т кг/м ²	Доступ	Диагноз	Гемогло- бин г/л		Эритроци- ты x10 ¹²	
				До ХЭ	По- сле ХЭ	До ХЭ	По- сле ХЭ
Д-ко, жен. 85 лет	31,9	Мини	ОКХ, ката- ральный	136	95	4,6	3,2
К-ва, жен., 78 лет	32,3	Мини	ОКХ, ката- ральный	128	117	4,5	3,8
Н-в, муж., 57 лет	33,2	Лапаротом- ный	ОКХ, гангре- нозный	160	118	5,3	4,3
А-на, жен., 84 года	32,1	Мини	ОКХ, гангре- нозный	136	101	4,4	3,8
Б-ва, жен., 82 года	40,2	Мини	ОКХ, флег- монозный	134	104	4,5	3,7
С-ов, муж., 80 лет	27,5	Мини	ОКХ, флег- монозный	158	114	5,3	3,9

Из таблицы 14 видно, что кровотечение во время операции не возникало у молодых пациентов и у пациентов с нормальной массой тела.

Воспалительная реакция у большинства наблюдаемых больных была умеренной. Фебрильная лихорадка в послеоперационном периоде была у единичных больных с ожирением (n=3) в первые двое суток после ХЭ (у всех был выраженный перихолецистит, ХЭ производилась мини-доступом и выделение ЖП во время операции проводилось от дна). У остальных пациентов, независимо от массы тела, был субфебрилитет не длительнее 4-х суток.

В таблице 15 представлены показатели общего анализа крови у наблюдаемых больных в послеоперационном периоде.

Таблица 15

Показатели общего анализа крови у больных КХ с разной массой тела в послеоперационном периоде

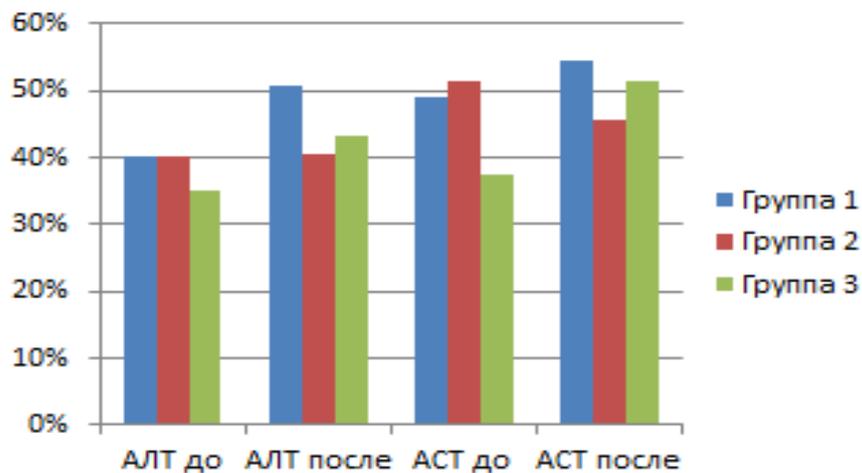
Показатель, норма	Нв г/л	Лейкоциты 10 ⁹	Палочкоядерные %	Сегментоядерные %	Эозинофилы %	Лимфоциты %	Моноциты %	СОЭ мм/час
Первая п=95	129,6 ± 1,36	7,29 ± 0,25	2,78 ± 0,26	64,1 ± 0,74	0,7 ± 0,002	24,56 ± 0,74	6,46 ± 0,3	27,5 ± 1,34
Вторая п=86	127,6 ± 2,28	6,67 ± 0,24	3,05 ± 0,33	63,35 ± 1,17	0,6 ± 0,003	25,19 ± 1,23	6,42 ± 0,44	26,0 ± 1,43
Третья п=102	131,5 ± 1,77	6,88 ± 0,22	2,63 ± 0,33	62,88 ± 1,94	0,6 ± 0,001	25,69 ± 1,1	6,41 ± 0,63	23,6 ± 1,66

Существенных отличий в показателях воспаления (СОЭ, лейкоцитоз, сдвиг формулы влево) у больных с разной массой тела после оперативного вмешательства не обнаружено. Воспалительная реакция у подавляющего большинства больных всех групп после операции стихала в связи с удалением очага воспаления, однако у 7 больных с ожирением, у 5 с ИМТП, у 2 с нормальной массой тела лейкоцитоз в послеоперационном периоде повысился из-за хирургического стресса и возникших осложнений.

На рисунке 7 представлены показатели АЛТ и АСТ на 6 -7ой день после ХЭ в сравнении с показателями в предоперационном периоде, а также динамика частоты цитолиза.

Несмотря на улучшение самочувствия больных, независимо от массы тела, в среднем уровень печёночных трансаминаз у пациентов всех групп оставался выше нормы. При ожирении установлено существенное снижение как АЛТ, так и АСТ после ХЭ, при ИМТП и у больных с нормальной и пониженной массой тела снижение уровня печёночных трансаминаз после ХЭ оказалось недостоверным.

А



Б

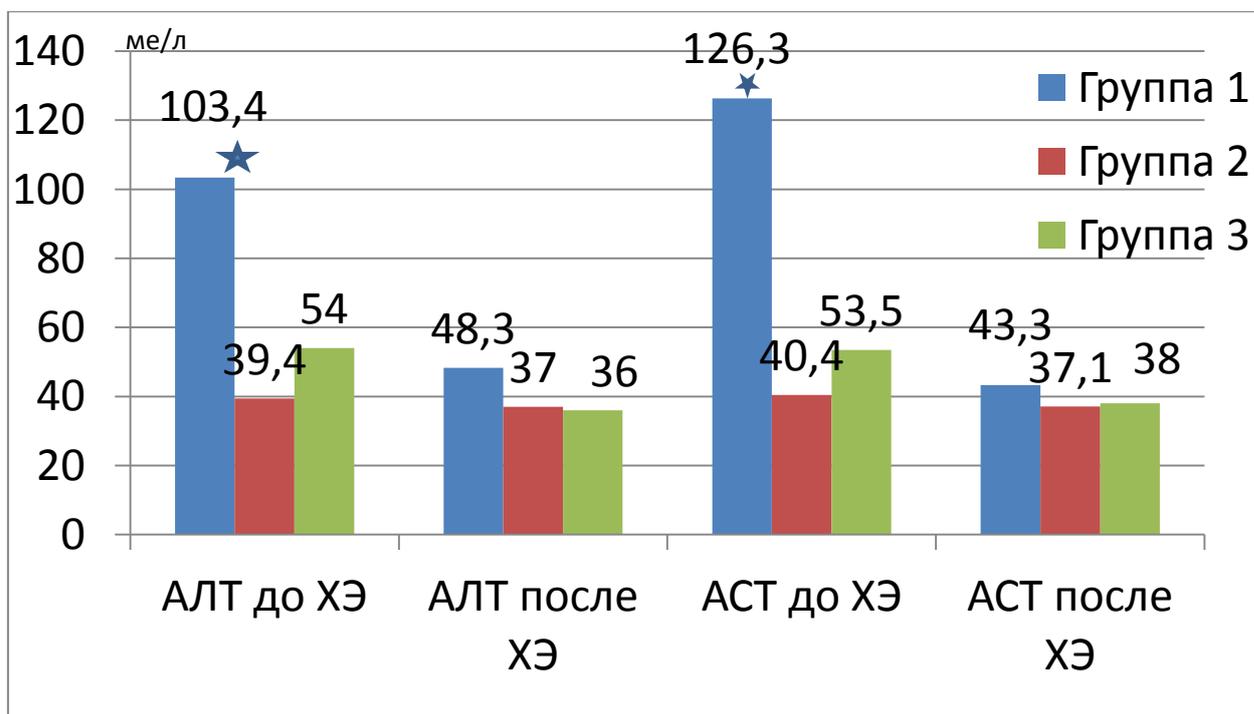


Рис. 7. А - АЛТ и АСТ на 6 -7ой день после ХЭ в сравнении с показателями в предоперационном периоде; Б - динамика частоты цитолиза до и после ХЭ.

Примечание: ★ - по критериям Стьюдента отличия достоверны.

Цитолиз в послеоперационном периоде проявлялся чаще, чем в предоперационном, в том числе был зарегистрирован у пациентов с нормальным уровнем АЛТ и АСТ до ХЭ. Только при ожирении, но в единичных случаях ($n=7$), эти показатели превышали 100 МЕ/л; максимальное превышение было у пациентки 60 лет: АЛТ у неё достиг 240 МЕ/л, АСТ -289МЕ/л. Ясно, что в предоперационном периоде цитолиз возникал из-за воспалительного процесса в организме, а у тучных также из-за НАЖБП [44, 53], в послеоперационном периоде являлся главным образом следствием хирургического стресса.

Белковообразовательная функция печени сохранялась в норме: уровень белка в крови больных 1-й группы равнялся $69,45 \pm 0,63$ г/л, 2-й группы – $70,6 \pm 0,75$ г/л, 3-й группы $70,68 \pm 0,65$ г/л; достоверных отличий по группам не установлено. Уровень креатинина в крови также оказался в норме и без существенных отличий в группах, соответственно $80,81 \pm 6,02$ мкмоль/л, $83,43 \pm 2,47$ мкмоль/л, $82,25 \pm 2,04$ мкмоль/л. В послеоперационном периоде в среднем билирубинемия у больных с разной массой тела был в норме без существенных отличий и соответственно равнялась $13,37 \pm 0,73$ ммоль/л, $13,25 \pm 0,53$ ммоль/л, $14,03 \pm 0,72$ ммоль/л. Лишь у одной пациентки 71 года с ожирением и у 4 пациенток в возрасте 59 – 69 лет с нормальной массой тела была незначительная гипербилирубинемия, не превышающая 40,7 ммоль/л. ХЭ проведена им мини-доступом.

У разных больных наблюдалась значительная вариабельность тяжести послеоперационного периода. Поэтому пребывание в клинике после оперативного вмешательства составило от 3-х до 25 дней. В среднем для послеоперационной реабилитации больным с ожирением потребовалось 9,25 дней, с ИМТП – 8,64 дня, с нормальной массой тела – 8,0 дней. Однако, 26 (26,53%) больным 1-й группы, 16 (23,53%) – 2-й и 18 (17,31%) - 3-й для восстановления потребовалось большее время (от 9 до 25дней). Хирургический доступ существенно влиял на длительность послеоперационного периода не оказывал: койко-день после ЛХЭ соответственно по группам составил 8,0; 9,4; 8,4 суток, а при мини-доступе соответственно - 9,4; 8,5; 8,7 суток. Про-

анализированы причины несвоевременной послеоперационной реабилитации (таблица 16).

Таблица 16

Причины несвоевременной послеоперационной реабилитации наблюдаемых больных с разной массой тела

Причины несвоевременной реабилитации	Количество больных(п=60; 22,2%)					
	Больные с ожирением		ИМТП		Больные с нормальной массой	
	п	%	п	%	п	%
	26	26,53	16	23,5	18	17,31
Осложнения со стороны раны (п=56)	23	23,47	16	23,5	17	16,35
- серома	9	9,18	10	14,7	0	0
- подкожные гематомы	5	5,11	3	4,41	3	2,88
- желчный затёк	1	1,02	0	0	1	0,96
- воспалительные инфильтраты	8	8,16	3	4,41	13	12,51
Билиогенный панкреатит	23	23,5*	0	0	1	0,96
Послеоперационный панкреонекроз	3	3,06	0	0	0	0

Примечание: φ 1-3 = 5,789; p 1-3 <0,01.

Больные с ИМТ <18 (п=4: ИМТ 17,7; 17,3; 16,7; 14,5 кг/м²) пребывали в клинике после операции 5,5 дней. Реабилитация с задержкой больных всех групп происходила в основном у геронтологического контингента (возраст \geq 60 лет отмечен у 31 больного, причём самый большой возраст у пациентки был 90 лет). Таким образом, тяжесть течения периоперационного периода у больных КХ зависит существенно от их массы тела. В отличие от больных с нормальной или пониженной массой тела, при ожирении тяжесть течения периоперационного периода усугубляют полиморбидность, вторичный иммуно-

дефицит, жировая болезнь печени, длительное камненосительство и во многих случаях присоединение хронического билиогенного панкреатита. В ранний послеоперационный период у них возникает значительно больше осложнений со стороны раны и общесоматических осложнений, что удлиняет сроки их послеоперационной реабилитации. Тем не менее, у больных разного возраста и с разной массой тела удаётся успешно провести оперативное лечение КХ.

Г Л А В А V. СЕКРЕЦИЯ ГРЕЛИНА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ И ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДАХ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Уровень грелина в плазме крови исследован у 59 человек, 18 из них (5 мужчин, 13 женщин) в возрасте от 22 до 31 года без перенесённого вирусного гепатита в анамнезе и без отягощённой наследственности по ЖКБ были практически здоровыми, имели нормальную массу тела и составили группу сравнения. У 25 человек в возрасте 27 -72 года с КХ концентрация грелина в крови оценена в периоперационном периоде - до оперативного вмешательства и в динамике перед выпиской - на 6 – 7-й день после ХЭ. У 16 человек в возрасте от 30 до 80 лет грелинемия была определена в отдалённом периоде после ХЭ (через 2-15 лет). Длительность течения ЖКБ у оперированных больных варьировала от нескольких месяцев до 10 лет. Наличие камней в ЖП у них выявлено при УЗИ. ЖКБ проявлялась длительным камненосительством или латентным течением КХ в 10 наблюдениях, редкими болевыми приступами у 3 пациентов. У 12 больных давность заболевания не превышала 3 лет. Оперативное лечение у всех без исключения больных проводили при обострении КХ. В 3 случаях при абдоминальных хирургических вмешательствах в анамнезе использовали мини-доступ; 22 больных оперированы лапароскопическим методом. У наблюдаемых больных не было ятрогенных осложнений ХЭ. Средняя длительность пребывания в стационаре составила $6 \pm 0,5$ койко-дня. Подпечёночной желтухи у больных в анамнезе и в периоперационном периоде не выявлено. Путём проведённого перед операцией УЗИ установлено у 7 женщин с ЖКБ и ожирением увеличение размеров печени, наличие диффузных изменений её паренхимы, свидетельствующих о стеатогепатозе. В биохимическом анализе крови повышения концентрации ферментов (АЛТ, АСТ, гамма ГТП) не отмечено. Кроме того, у всех больных, за исключением пациентки 17 лет с длительностью ЖКБ менее года, обнаружены признаки билиогенного панкреатита: контуры поджелудочной железы нечёткие, эхогенность повышена, неоднородная. Клинические признаки хронического панкреатита (ферментная недостаточность или типичный для пан-

креатита болевой синдром) у них отмечались ранее. В периоперационном периоде уровень панкреатической амилазы в крови у всех пациентов был в норме: $164 \pm 2,74$ МЕ/л. Многими авторами отмечено, что у больных ЖКБ в сочетании с язвенной болезнью или эрозивным гастритом при обострении КХ в первые дни после ХЭ нередко возникает также обострение язвенной болезни, часто приводящее к тяжёлым осложнениям: прободению или кровотечению [84]. Поэтому и возникла необходимость проводить ФЭГДС всем больным в предоперационном периоде. При ФЭГДС выявлены патологические изменения слизистой желудка и ДПК у всех без исключения больных перед ХЭ: дуоденостаз и дуоденогастральный рефлюкс ($n = 19$), диффузная гиперемия ($n=25$), мелко- или крупноочаговая атрофия слизистой желудка и ДПК ($n=22$), в ряде наблюдений недостаточность кардии и эзофагит ($n=16$). Можно полагать, что при таких изменениях слизистой желудка и ДПК будет нарушена секреция грелина, поскольку грелин секретируется в фундальном отделе желудка. Полученные результаты исследования грелина представлены в таблице 17.

Таблица 17

Уровень грелина в крови у обследованных больных и в группе сравнения

Группы обследованных	Уровень грелина (нг/мл)	Колебания уровня грелина (нг/мл)
Практически здоровые ($n = 18$)	$0,61 \pm 0,01$	0,5 – 0,7
Больные ЖКБ до ХЭ ($n = 25$)	$10,08 \pm 1,43^*$	0,9 – 24,7
После ХЭ на 6-е сутки ($n = 25$)	$7,67 \pm 1,15^*$	0,8 – 20,1
Больные в отдалённые сроки после ХЭ ($n = 16$)	$0,60 \pm 0,035$	0,5 – 1,0

Примечание: * - $p < 0,001$ по сравнению с уровнем грелина в группе сравнения.

Обращают внимание незначительные колебания уровня грелина у практически здоровых лиц. Очевидно, такая стабильность имеет важное физиологическое значение в поддержании гомеостаза, в регуляции аппетита, обменных процессов, репродуктивной системы, иммунитета. Гендерных различий в со-

держании грелина в крови у здоровых не установлено – $0,617 \pm 0,015$ нг/мл у мужчин ($n = 5$) и $0,60 \pm 0,016$ нг/мл у женщин ($n = 13$); $p > 0,5$. До ХЭ и на 6 – 7-е сутки после ХЭ уровень грелина был достоверно выше нормы у всех без исключения больных. Только у 3 наблюдаемых больных при небольшой продолжительности ХКХ (≈ 2 года) и оперированных в период вне обострения, уровень грелина до оперативного вмешательства был повышен умеренно – $0,9 - 1,1$ нг/мл. У остальных больных превышение составило 30 раз и более. Уровень грелина у наблюдаемых больных не был стабильным. У 10 больных после ХЭ он достоверно повысился – в среднем с $5,82 \pm 1,47$ нг/мл до $13,45 \pm 1,46$ нг/мл ($p < 0,001$); в 14 наблюдениях, наоборот, снизился с $14,0 \pm 2,2$ нг/мл до $4,08 \pm 0,83$ нг/мл ($p < 0,001$). Только у одной больной уровень грелина после ХЭ не изменился. Хирургический доступ существенной роли не сыграл: при ЛХЭ ($n = 13$) уровень грелина составил $7,89 \pm 1,22$ нг/мл, при мини-доступе ($n = 12$) $7,91 \pm 1,49$ нг/мл.

При анализе причин разнонаправленной динамики грелинемии до и после удаления воспалительного очага следует сделать вывод о многофакторном влиянии оперативного стресса на секрецию грелина. Динамика зависела прежде всего от клинико-морфологической формы ОКХ, при ХКХ – от выраженности обострения, от течения послеоперационного периода (наличия лихорадки, выраженных воспалительных сдвигов крови), травматичности хирургического вмешательства, например, частично внутрипечёночного расположения ЖП ($n=3$). Влияние оказывали сопутствующие заболевания (сахарный диабет у 3 пациенток). Операция при флегмонозном ($n=7$) и гангренозном ($n=3$) ОКХ приводила к снижению уровня грелина в послеоперационном периоде, несмотря на хирургический стресс. Секреция грелина незначительно зависела от массы тела больных: $R + 0,23$. Важно отметить, что избыточная масса тела или ожирение были только в половине наблюдений ($n = 12$). Уровень грелина у них до операции составил $12,1 \pm 3,3$ нг/мл. У 13 больных не было избыточной массы тела, из них в 2 наблюдениях ЖКБ развилась на фоне дефицита массы тела: это пациентки, которые из-за стремления по-

худеть многократно проводили «лечебное» голодание. Уровень грелина у больных без ожирения в предоперационном периоде в среднем был ниже, чем у тучных, но без достоверной разницы – $6,67 \pm 2,1$ нг/мл ($p > 0,1$). Установлена слабая связь уровня грелина с возрастом больных ($p + 0,34$). Хотя грелин, как известно, диabetогенный гормон [125, 191], ни в одном наблюдении в периоперационном периоде не возникла гипергликемия. Надо отметить, у больных после ХЭ вплоть до выписки из стационара отмечалась анорексия. Очевидно, в этом определённая роль принадлежала и грелину. В отдалённом периоде после ХЭ умеренное повышение уровня грелина отмечалось только в 3 наблюдениях при обострении хронического панкреатита: 0,9; 0,95 и 1,0 нг/мл. У остальных больных его содержание в крови оставалось в норме – $0,6 \pm 0,035$ нг/мл. Хронический билиарный панкреатит был у всех без исключения больных в отдалённом периоде после ХЭ. Таким образом, при хирургическом стрессе возникала гиперсекреция грелина. Важно проанализировать роль гипергрелинемии в периоперационном периоде. Если учесть, что грелин обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными свойствами, улучшает регенерацию, усиливает апоптоз лимфоцитов (у 100% наблюдаемых больных гистологически после ХЭ обнаружена лимфоидная инфильтрация стенок ЖП), то не возникает сомнений, что гипергрелинемия в периоперационном периоде являлась защитной реакцией. Оказалось, чем тяжелее протекал периоперационный период (об этом судили по степени выраженности системной воспалительной реакции), тем активнее становилась секреция грелина. Так, у 3 больных, прооперированных в плановом порядке по поводу ХКХ, показатели грелина оказались до операции соответственно 0,9 нг/мл, 1,0 нг/мл, 1,1 нг/мл. Послеоперационный период после ХЭ имел у них лёгкое течение, без осложнений. Этим больным проводилась антибиотикопрофилактика цефотаксимом. Через 3-5 дней были выписаны на амбулаторное лечение. Уровень грелина в сыворотке крови $> 1,5$ до 10,0 нг/мл обнаружен в предоперационном периоде у 11 больных. Как показали дальнейшие наблюдения, послеоперационный период протекал у них сред-

ней тяжести: субфебрилитет держался 3 - 4 суток, потребовалась антибиотикотерапия (цефотаксим); был выражен болевой синдром, 4 дня они получали обезболивающую терапию. Для профилактики и лечения интоксикации проводилась инфузионная терапия. Реабилитация в хирургическом отделении продолжалась от 6 до 12 суток. У 11 пациентов содержание грелина в сыворотке крови было $>10,0 - 24,7$ нг/мл. Послеоперационный период у этих больных сопровождался осложнениями, протекал тяжело. Соответственно приходилось своевременно корректировать медикаментозную терапию. Следовательно, исследование уровня грелина в сыворотке крови больных КХ позволяло прогнозировать тяжесть течения послеоперационного периода после ХЭ. Приводим клинические примеры.

Пример 1. Больная Ч., Т.И., 62 лет, страдает ЖКБ в течение трех лет. Беспокоили частые боли в правом подреберье. Госпитализирована в хирургическую клинику по экстренным показаниям в связи с приступом «печеночной колики» через 9 часов от начала приступа. Состояние средней тяжести. Ожирение I степени. Кожные покровы субиктеричные. Язык обложен белым налётом. Живот не вздут, в акте дыхания участвует. При пальпации выявлена выраженная болезненность и небольшой дефанс в правом подреберье. ЖП пропальпировать не удалось. Уровень грелина в крови - 20,6 нг/мл (норма 0,5-0,7 нг/мл), лейкоциты $12,90 \times 10^9$ \л, СРП 0,96 мг/л (норма 0 - 4,0 мг/л). Оперирована по экстренным показаниям через 3,5 часа от поступления. На основании высокой гипергрелинемии прогнозировали тяжёлое течение послеоперационного периода, в связи с чем, до начала операции начали антибиотикотерапию (цефотаксим внутривенно) и детоксикационную терапию (изотонический раствор хлорида натрия 500 мл, хлорид калия 10% 5 мл, сульфат магния 25% 5 мл капельно внутривенно). При лапароскопии: печень увеличена, капсула неровная, тусклая. В области желчного пузыря плотный инфильтрат. Желчный пузырь больших размеров, напряжён, частично расположен внутрипеченочно. Стенка плотная, отёчная, сероза местами чёрного цвета. При пункции получена густая желчь и гной. Выполнена ЛХЭ. В шейке

пузыря обнаружены два камня до 6 мм в диаметре, обтурирующие пузырный проток. При гистологическом исследовании – в слизистой оболочке желчного пузыря холестероз, лейкоцитарная инфильтрация, фокусы некроза и кровоизлияний в его стенке. Заключение: острый гангренозный холецистит. Больная переведена в отделение реанимации. Послеоперационный период протекал тяжело: в течение четырех суток сохранялась лихорадка до 38°C , неустойчивая гемодинамика: колебания АД от 100/60 до 180/100 мм.рт.ст.; появилась политопная экстрасистолия. АЛТ повысился до 68 МЕ/л (норма 0 - 32 МЕ/л), АСТ до 71 МЕ/л (норма до 34 МЕ/л). Проведена антибактериальная терапия - цефотаксим 1,0/сут. внутривенно в течение 5 дней. Инфузионная терапия продолжалась тоже 5 дней. Из-за угрозы тромбообразования и для профилактики тромбоэмболических осложнений сразу после операции в течение последующих 4-х суток применяли гепарин подкожно. Заживление раны произошло первичным натяжением. Больная выписана на 14-й день.

Пример 2. Больная П., 57 лет, стала отмечать боли в правом подреберье в течение месяца. ИМТ равнялся 22,8 кг/м². Эхографически выявлены множественные камни в ЖП, утолщение его стенки. Анализ крови: СОЭ 5 мм/час, содержание лейкоцитов 8×10^9 \л, СРП 0,85 мг/л Произведена плановая ХЭ. Диагноз после операции: ЖКБ; ХКХ. Гистологически в стенке желчного пузыря лимфоидная инфильтрация, фиброзирование. Патогистологическое заключение: хронический холецистит. Уровень грелина до операции: 0,9 нг/мл, т.е. предположительно – можно ожидать благоприятное течение послеоперационного периода. Проведена антибиотикопрофилактика цефтриаксоном 1,0 в/в 2 раза - до и после операции. Послеоперационный период протекал без осложнений. Температура была нормальная. Лейкоциты $8,90 \times 10^9$ \л, АЛТ до и после операции соответственно 20 МЕ/л, 22 МЕ/л, а АСТ - 19 МЕ/л и 23 МЕ/л. Рана зажила первичным натяжением. На амбулаторное лечение выписана на 6-й день.

Пример 3. Больная Б., 52 лет, госпитализирована в экстренном порядке через 5 часов от начала приступа печёночной колики с жалобами на боли в правом подреберье, тошноту, позывы на рвоту, слабость. Эхографически при профилактическом обследовании год назад были обнаружены камни в желчном пузыре. Боли в подреберье не беспокоили. При поступлении состояние удовлетворительное. ИМТ равнялся 28,9 кг/м². Язык влажный, обложен белым налётом. Живот не вздут, мягкий, болезненный при пальпации в правом подреберье. ЖП не пальпируется. Печень не увеличена. Содержание лейкоцитов $7,6 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ 25 мм/час, АЛТ 24,0 МЕ/л, АСТ 15,0 МЕ/л; СРП 2,0 мг/л. Уровень грелина 9,0 нг/мл. Оперирована по экстренным показаниям. ЖП в воспалительных сращениях. В желчном пузыре густая жёлчь и камень диаметром 10мм. Пузырный проток извитой, просвет до 3 мм. Патоморфологически умеренный склероз стенки жёлчного пузыря, холестероз, лимфоидная и нейтрофильная инфильтрация его стенки. Заключение: обострение хронического холецистита. Учитывая умеренное повышение содержания грелина в сыворотке крови, прогнозировали течение послеоперационного периода средней тяжести, что и подтвердилось. Отмечена гипертермия до $37,5^{\circ}\text{C}$, которая продолжалась трое суток. Был выражен болевой синдром. На ЭКГ зарегистрирована желудочковая экстрасистолия. Проявился цитолитический синдром: АЛТ 53,7 МЕ/л, АСТ 47,9 МЕ/л. Проведена антибиотикопрофилактика цефалоспоринами. Вводили кетонал по 2 мл 2 раза в день – два дня и капельно поляризующую смесь – глюкозу, инсулин, калий – и изотонический раствор, калий хлорид, сернокислую магнезию. Заживление послеоперационной раны произошло первичным натяжением. Выписана на 7-й день.

Пример 4. Больная Б-ва Е.Л., 45 лет, доставлена в хирургическое отделение с жалобами на боли в правом подреберье, тошноту, слабость. Больной себя считает около двух лет, когда появились периодические боли в правом подреберье. За последнее время приступы более участились. Сделано УЗИ печени, ЖП, панкреас и диагностирован КХ. Для «улучшения» массы тела периодически проводила «лечебное» голодание. После употребления жирной

и острой пищи боли в правом подреберье стали интенсивными. Состояние удовлетворительное. Больная повышенного питания. Кожа нормальной окраски. В лёгких без патологии. Тоны сердца чистые, ритмичные. АД 120/80 мм рт. ст. Язык обложен белым налётом, влажный. Живот не вздут, болезненный в правом подреберье. ЖП не пальпируется. Границы печени в норме. СОЭ 26 мм/час, содержание лейкоцитов $5,1 \times 10^9$ /л; в лейкоцитарной формуле палочкоядерных было 6%, сегментоядерных - 37%, лимфоцитов - 50%, моноцитов - 7%. Содержание в крови АЛТ было 25 МЕ/л, АСТ - 27 МЕ/л, фибриногена - 2,63 г/л (норма 2,0 – 4,0 г/л). Протромбиновое время составило 11,8 сек. (норма 11 – 16 сек.). Уровень грелина был равен 1,5 нг/мл. Учитывая незначительное повышение уровня в крови грелина, прогнозировали лёгкое течение послеоперационного периода после холецистэктомии. Поэтому провели антибиотикопрофилактику цефотаксимом 1,0 внутривенно до и после операции. Послеоперационный период протекал легко. Осложнений не было. Субфебрильная температура была в первый день, затем нормализовалась. От анальгетиков (кетонала) больная отказалась. Заживление послеоперационной раны было первичным натяжением. Выписана на 6-й день в хорошем состоянии. Патоморфологически – в стенке лимфоидная инфильтрация, фибрирование и местами краевое стояние лейкоцитов в сосудах. Заключение: обострение хронического холецистита.

Прогнозирование тяжести течения послеоперационного периода после холецистэктомии проведено у 25 больных калькулезным холециститом. Контролировали самочувствие прооперированных больных, температуру тела, лабораторные тесты воспаления, особенность заживления раны, состояние гемодинамики, наличие осложнений операции, возникновения цитолитического синдрома, признаки обострения билиозависимого панкреатита. Уровень грелина до 1,5 нг/мл свидетельствует, что послеоперационный период будет протекать легко, >1,5 – 10,0 нг/мл – течение будет средней тяжести, > 10,0 нг/мл - тяжёлое. Возможность прогнозировать течение послеоперационного периода у больных КХ позволяло подготовиться к возможным

осложнениям, решить практические задачи – потребуется антибиотикотерапия или можно ограничиться антибиотикопрофилактикой. спланировать дезинтоксикационную терапию, профилактику ДВС-синдрома, вовремя скорректировать терапию.

На основании этого нами предложен способ прогнозирования тяжести течения послеоперационного периода у больных КХ: « Патент на изобретение № 2475757, 20 февраля 2013 г.».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота желчнокаменной болезни (ЖКБ) во всём мире за последние десятилетия настолько возросла, что превратилась в эпидемию, занимая по распространённости 3-е место после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [15; 43; 174; 176; 203]. Диагностика и лечение ЖКБ и ее осложнений до настоящего времени остается одним из основных и наиболее изучаемых направлений клинической медицины и абдоминальной хирургии [4; 70; 192; 214]. Холецистэктомия (ХЭ), особенно лапароскопическим доступом, является самым частым оперативным вмешательством и даже потеснила аппендэктомию на вторую позицию [172; 184; 216]. Ежегодно в мире производится более 2,5 млн. ХЭ [45; 155]. ЖКБ - существенное экономическое бремя для здравоохранения многих стран мира [16; 29; 136].

До настоящего времени основным патогенетическим механизмом возникновения ЖКБ считают липидный дистресс-синдром и ожирение [30; 52; 91; 170; 172; 201; 202]. В доступной литературе нет работ, посвящённых изучению частоты, гендерных особенностей, патогенетических факторов, состоянию липидного обмена у пациентов ЖКБ с нормальной массой тела, хотя повсеместно ЖКБ стала встречаться у лиц без избыточной массы тела [5; 39; 96]. Не изучен вопрос о течении периоперационного периода у больных калькулёзным холециститом при разной массе тела, хотя это представляет не только научный, но главным образом практический интерес. Не возникает сомнений, что течение как предоперационного, так и послеоперационного периода будет зависеть от массы тела. Однако, в литературе не встретили публикаций с таким анализом.

В зарубежных странах для улучшения послеоперационного прогноза пациентам в периоперационном периоде стали применять гормон грелин [204; 210; 215], вырабатываемый нейроэндокринными клетками желудка, а также желчного пузыря [169; 186, 188; 213]. Грелин оказывает мощный желчегонный эффект [186], а его гипосекреция приводит к развитию желчнокаменной болезни [186]. То, что желчный пузырь способен продуцировать грелин,

предохраняет от застоя жёлчи в желчном пузыре [186; 188]. Грелин – гормон, повышающий адаптацию на любой стресс, оказывающий противовоспалительный, иммуномодулирующий, регенераторный эффект [163; 171]. Уже в 2004 году появились публикации об участии грелина в послеоперационной реабилитации больных [213]. Химическая структура грелина расшифрована [77, 212]. Получен лекарственный препарат грелина [81, 210], эффективность которого проверили в хирургической практике [204]. Препарат грелина рекомендован для улучшения послеоперационного прогноза [130, 212], хотя в отечественной медицине он пока не применяется. Следует ожидать, что в скором времени препарат грелина будет применяться и в отечественной хирургии. Роль грелина в организме продолжает изучаться [47; 191; 193; 196]. В литературе имеются пока единичные и противоречивые сообщения о грелинемии у пациентов при холецистэктомии [137; 186]. Несомненно, необходимо дальнейшее углублённое изучение вопросов, касающихся грелина и использования в клинической практике лекарственного препарата грелина.

Следовательно, актуальность данной темы работы очень велика. Но на настоящий момент в России исследования особенностей периоперационного периода у больных калькулёзным холециститом с разной массой тела и степенью грелинемии немногочисленны. Таким образом, настоящее исследование может внести вклад в изучение данной проблемы.

Поставленная цель проведённой работы - проанализировать особенности течения периоперационного периода и оценить роль гормона грелина в операционном стрессе у больных КХ с разной массой тела. В доступной литературе нет сообщений, посвящённых изучению этой проблемы. Для решения поставленной цели были определены 4 задачи, решение которых основано на наблюдении 270 больных калькулёзным холециститом в периоперационном периоде, из них 98 больных с ожирением (первая группа), 86 – с избыточной массой тела (вторая группа), 104 – с нормальной и пониженной массой тела (3-я группа). В отдалённом периоде после холецистэктомии (через 2 – 17 лет)

было обследовано 57 пациентов. Для оценки массы тела обследованных, а также их возраста использовали градацию ВОЗ.

Одной из важнейших задач исследования явилось изучение факторов риска развития калькулёзного холецистита у больных с разной массой тела. Изучение причин стремительного роста распространённости холелитиаза во всём мире является актуальным и практически важным, прежде всего, позволит наметить пути профилактики заболевания, тем более желчнокаменная болезнь является серьёзным экономическим бременем для здравоохранения каждой страны [136, 203]. Приступая к анализу факторов риска калькулёзного холецистита у больных с разной массой тела, можно было полагать, что выявятся существенные отличия в зависимости от массы тела.

Проведённое исследование, основанное на наблюдении за 270 больными калькулёзным холециститом с разной массой тела (98 с ожирением, 68 – с избыточной массой тела, 104 – с нормальной и пониженной массой тела) позволило сделать заключение, что желчнокаменная болезнь у тучных и желчнокаменная болезнь при нормальной и пониженной массе тела – это разные варианты заболевания, отличающиеся по патогенезу и факторам риска. Общеизвестно, факторами риска желчнокаменной болезни являются ожирение, пожилой возраст, женский пол, систематическое переизбыточное потребление жирной и калорийной пищи [16; 29; 42; 43; 45; 115; 151; 189; 195; 215]. Однако, наши данные опровергают общепринятую точку зрения. Ожирение у наблюдаемых больных было только в $\approx 1/3$ случаев и, действительно, у них были перечисленные факторы риска. Однако, больные калькулёзным холециститом с нормальной массой тела оказались не старше 40 лет в 46,15% случаев, мужчины составили $\approx 1/3$.

Ясно, у больных с разной массой тела наблюдаются разные варианты желчнокаменной болезни. Наиболее убедительно это доказывают проведённые нами исследования липидного обмена у больных калькулёзным холециститом с разной массой тела. Многими авторами также проводились исследования нарушения липидного обмена у больных калькулёзным холецисти-

том, с ожирением и в возрасте старше ≈ 50 лет [16, 215]. В 2010 году вышла в свет монография В.С. Савельева и В.А. Петухова «Липидный дистресс-синдром» [91]. Однако, в ней не проанализировано, как влияет разная масса тела больных на развитие липидного дистресс-синдрома, и возникает ли липидный дистресс-синдром при нормальной и пониженной массе тела. Проведённая работа дала ответ на этот вопрос. Липидный спектр проверен у 94 пациентов, из них у 36 больных калькулёзным холециститом с ожирением, у 27 – с избыточной массой тела, у 31 – с нормальной и пониженной массой тела; чтобы исключить влияние возрастного фактора, все обследованные были среднего возраста - ≈ 40 лет. Липидный дистресс-синдром выявлен у больных с ожирением. При нормальной и пониженной массе тела ни в одном случае не было ни гиперхолестеринемии, ни дислипидемии; уровень общего холестерина, ЛПНП, индекс атерогенности были в норме и достоверно ниже, чем у больных с ожирением ($p < 0,001$). Следовательно, липидный дистресс-синдром возникает у больных холелитиазом с ожирением, но не характерен для больных с нормальной и пониженной массой

Итак, анкетирование и клинико-лабораторное обследование больных с нормальной и пониженной массе тела желчнокаменная болезнь - это результат дисхолии.

Наши исследования позволили подтвердить данные других авторов о роли нарушения пищевого поведения, переедания, злоупотребления жирной и высококалорийной пищей больными калькулёзным холециститом с ожирением. Подобные факты отмечены многими авторами, в частности Т.Г. Вознесенской [19], Ш. Шерлоком и соавторами [115], L. Vonfrate и соавторами [127] и другими. В литературе последних лет не раз указывалось, что при попытке больных ожирением быстро снизить массу тела за счёт недоедания или полного голодания, возникает желчнокаменная болезнь [82]. Однако подобные наблюдения не касались больных без избыточной массы тела. Проведённое анкетирование 98 пациентов с разной массой тела показало наличие дли-

тельного нарушения режима приёма пищи у 100% опрошенных. Изменение образа жизни в последнее время, стремление, особенно молодых, к снижению массы тела и соответствующее нарушение пищевого поведения (голодание, вегетарианство и даже веганство, ограничение или исключение из рациона жира, беспорядочные и с большими промежутками приёмы пищи, отсутствие завтраков, длительный ночной интервал из-за раннего ужина и т.д.) вызывают стаз жёлчи, сладж, а затем камнеобразование в жёлчном пузыре [1]. Такие нарушения приёма пищи касаются пациентов с нормальной и пониженной массой тела. У 100% наблюдаемых больных проявлению желчнокаменной болезни предшествовало систематическое нарушение пищевого поведения или приёма пищи. Несомненно, именно эти нарушения пищевого поведения и нарушения регулярности приёма пищи привели к повсеместному росту заболеваемости желчнокаменной болезнью не только тучных, но и с нормальной и пониженной массой тела, как пожилых, так и молодых, в том числе и мужчин (тоже - особенно молодого возраста). Профилактика желчнокаменной болезни должна, прежде всего, включать санитарное просвещение населения, начиная со школьного возраста. Важно разъяснить, что модные в настоящее время тенденции в питании – редкие и беспорядочные приёмы пищи в течение дня, отсутствие полноценных завтраков, ранний ужин, отказ от масла, голодные дни и т.д. – факторы риска желчнокаменной болезни. Надо обучать рациональному режиму питания. Санитарное просвещение в определённой мере позволит предупреждать дисхолию и снижать тем самым заболеваемость холелитиазом, в первую очередь, среди молодого населения. Таков важный практический итог решения первой задачи.

Относительно решения второй задачи – изучения особенностей клинической картины калькулёзного холецистита и течения предоперационного периода, показаний к холецистэктомии у больных с ожирением, избыточной, нормальной, пониженной массой тела – можно было полагать, что отличий не будет, поскольку, несмотря на разный этиопатогенез холелитиаза, органом – мишенью патологического процесса является желчный пузырь. Возможно,

поэтому в литературе не обсуждается вопрос об особенностях течения периперитонеального периода у больных холелитиазом при разной массе тела пациентов. Оказалось, частота клинических форм калькулёзного холецистита у больных с разной массой тела не имела существенных отличий ($p > 0,05$). Однако, у больных с нормальной и пониженной массой тела ($n = 34$) молодого возраста (≤ 40 лет) достоверно чаще, чем у больных с ожирением, острый калькулёзный холецистит проявлялся флегмонозной формой ($\Psi 1,993, p < 0,05$) и реже был катаральным ($\Psi 2,697, p < 0,01$). Установлено, что клиническое течение калькулёзного холецистита зависело от массы тела больных. Средняя давность калькулёзного холецистита у наблюдаемых больных с ожирением была $10,0 \pm 3,5$ лет, при избыточной массе тела - $7,6 \pm 4,0$ года, при нормальной и пониженной массе тела - $1,3 \pm 1,0$ год ($p < 0,02$ по сравнению с больными с ожирением). У большинства больных 1-й группы ($n=81; 82,65\%$) было длительное бессимптомное камненосительство: в течение 5 – 22 лет. У больных с нормальной и пониженной массой тела камненосительство не наблюдалось, а в 1/3 случаев такие больные были оперированы по поводу впервые возникшей печёночной колики. Известно, что длительное камненосительство приводило к развитию билиогенного панкреатита [43; 45; 174] и даже затрудняет оперативное лечение холелитиаза [122; 173]. В наших наблюдениях достоверно чаще хронический билиогенный панкреатит встречался у больных с ожирением - у 64,9%, с избыточной массой тела - у 11,76% больных и в одном случае (0,96%) - при нормальной массе тела. Кроме того, ожирение у наблюдаемых больных калькулёзным холециститом способствовало коморбидности с сердечно-сосудистой патологией и полиморбидности. Об этом в литературе имеется немало публикаций [7; 32; 86; 97; 98; 134; 180; 211]. Существенно чаще, чем при нормальной массе тела, у наблюдаемых больных с ожирением, особенно старших возрастных групп, встречались сердечно-сосудистые, бронхолёгочные заболевания, гастродуоденит, сахарный диабет и другие. У части пациентов было одновременно несколько сопутствующих заболеваний: у 69 (70,4%) больных калькулёзным холецисти-

том с ожирением, у 25 (36,76%) - с избыточной массой тела, у 5 (4,81%) - с нормальной и пониженной массой, т.е. у тучных: соответственно Ψ_{1-2} 4,361 $p < 0,01$; Ψ_{1-3} 11,004, $p < 0,01$; Ψ_{2-3} 5,519, $p < 0,01$. Кроме того, если у больных 2-й и 3-й группы полиморбидность наблюдалась исключительно в пожилом и старческом возрасте, то при ожирении - в любом возрасте. Нарушения гемодинамики в предоперационном периоде были только у больных 1-й группы ($n=58$), аритмии - у 40 пациентов, острая сердечная недостаточность - у 15, артериальная гипертензия или гипотензия - у 36 больных. Приходилось этим больным проводить адекватную медикаментозную коррекцию гемодинамики. Сахарный диабет 2-го типа у них при поступлении в хирургическую клинику был декомпенсирован, и возникла необходимость временно подключать инсулинотерапию. Согласно международным рекомендациям [74], показания к оперативному лечению калькулёзного холецистита у тучных достигают 7 баллов, при отсутствии избытка массы тела - 4 балла и не превышают 5 баллов.

Коренным отличием клинической характеристики больных в зависимости от массы тела являлось наличие у 100% тучных пациентов (у больных с нормальной и пониженной массе тела - лишь в одном случае) неалкогольной жировой болезни печени, которая не только усугубляла липидный дистресс-синдром, но усиливала цитолиз в предоперационном периоде. Нарушалась её детоксикационная функция. Уровень печёночных трансаминаз у них оказался существенно выше, содержание в крови продуктов азотистого обмена у 11 больных было повышенным и достигало 178 мкмоль/л. У больных 3-й группы азотемия не выявлена ни в одном случае. В последние годы появилось много публикаций о сочетании неалкогольной жировой болезни печени с желчнокаменной болезнью именно у больных ожирением [121; 170; 172] и даже отмечена возможность рецидива после холецистэктомии, если в предоперационном периоде не лечили стеатоз печени [124]. Наблюдаемым нами больным при подготовке к холецистэктомии в поликлинических условиях при наличии стеатогепатоза проводилось его лечение.

Ожирение неизбежно приводило к вторичному иммунодефициту. У больных молодого возраста без ожирения не было вторичного иммунодефицита. Ввиду этого, гиперергический характер воспаления у них наблюдался чаще, лейкоцитоз в ряде случаев достигал $17 \times 10^9/\text{л} - 24 \times 10^9/\text{л}$. Наоборот, при ожирении нередко встречалась анергия, особенно при морбидном ожирении.

Таким образом, ожирение у больных калькулёзным холециститом ухудшало течение предоперационного периода.

В работе была поставлена третья задача – провести сравнительный анализ оперативного лечения и клинико-лабораторных характеристик течения раннего послеоперационного периода в зависимости от массы тела больных калькулёзным холециститом.

В литературе имеются сообщения о летальных исходах холецистэктомий раньше и в настоящее время [192, 197]. У наблюдаемых нами больных калькулёзным холециститом с разной массой тела не было ни одного случая летального исхода оперативного вмешательства. Однако, после операции потребовалось пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии 58 (59,18%) больным с ожирением главным образом в силу гемодинамических нарушений, 7 (10,29%) – при избыточной массе тела и только одному больному с нормальной массой из-за возникшего билиогенного панкреатита (0,96%, что существенно реже, чем при ожирении и избыточной массе тела). Проведённые клинические исследования в целом показали, что лапароскопическая холецистэктомия, равно как и холецистэктомия мини-доступом осуществлены успешно у больных всех групп. Следует отметить, по данным современной литературы, оба хирургических доступа применяются широко и успешно в абдоминальной хирургии [3; 35; 61; 65; 93; 100; 108; 214; 216]. Послеоперационный период ни в одном случае не осложнялся кровотечением. Однако, у 5 больных с ожирением и у одного с избыточной массой тела операция сопровождалась кровопотерей II класса, так что в послеоперационном периоде диагностирована постгеморрагическая анемия. Желчеистечение не зарегистрировано, кроме одного случая интраоперационной перфорации

стенки желчного пузыря. Ятрогенных осложнений холецистэктомии (пересечения протоков) не было. Воспалительная реакция после операции у большинства наблюдаемых больных всех групп была умеренной и стихала в связи с удалением очага воспаления. Фебрильная лихорадка в послеоперационном периоде наблюдалась у единичных больных с ожирением ($n=3$) в первые двое суток после холецистэктомии. У остальных пациентов, независимо от массы тела, был субфебрилитет в течение 2 – 4 дней после операции. Существенных отличий в показателях воспаления (СОЭ, лейкоцитоз, сдвиг формулы влево) у больных с разной массой тела после оперативного вмешательства не обнаружено. Цитолиз в послеоперационном периоде проявлялся чаще, чем в предоперационном, в том числе был зарегистрирован у пациентов с нормальным уровнем АЛТ и АСТ до операции. Несмотря на улучшение самочувствия больных, независимо от массы тела, в среднем уровень печёночных трансаминаз как реакция на хирургический стресс у пациентов всех групп оставался выше нормы, а жировая инфильтрация печени у больных с ожирением усугубляла цитолитический синдром.

Пребывание в клинике после оперативного вмешательства составило от 3 до 25 дней. Послеоперационная реабилитация с задержкой больных всех групп происходила в основном у геронтологического контингента, что совпадает с данными других авторов [7; 85; 155]. В ранний послеоперационный период у тучных больных возникало больше осложнений со стороны раны (главным образом развитие подпечёночного инфильтрата), а также общесоматических осложнений, что удлиняло сроки их послеоперационной реабилитации.

Таким образом, тяжесть течения послеоперационного периода у больных калькулёзным холециститом зависит существенно от их массы тела.

Четвёртой задачей работы поставлено изучение грелинемии у больных калькулёзным холециститом в периоперационном и отдалённом после холецистэктомии периодах.

Пока имеются лишь единичные публикации о грелинемии при проведении холецистэктомии. Так, С. Chiesa и соавторы [137] сообщили о существенном повышении уровня грелина у больных калькулёзным холециститом после холецистэктомии. Не возникает сомнений, что необходимо продолжить изучение роли грелина в периоперационном и отдалённом периодах после холецистэктомии, тем более, иммуномодулирующее, противовоспалительное, регенераторное действие грелина, усиление апоптоза лимфоцитов всё это позволяет считать его важную роль в реабилитации таких больных.

Для решения четвёртой задачи было проведено исследование уровня грелина у 59 человек, из них у 25 больных калькулёзным холециститом в периоперационном периоде - до оперативного вмешательства и в динамике перед выпиской - на 6 – 7-й день после холецистэктомии. Хирургическое лечение у всех без исключения больных проводилось при обострении калькулёзного холецистита. У 16 человек грелинемия была исследована в отдалённом периоде после холецистэктомии. Кроме того, уровень грелина в крови исследован у 18 практически здоровых и составил $0,61 \pm 0,01$ нг/мл (без гендерных отличий). Колебания уровня грелина у практически здоровых лиц оказались незначительными ($0,5 - 0,7$ нг/мл.). Можно согласиться с другими авторами [188; 191; 213], что такая стабильность грелинемии имеет важное физиологическое значение в поддержании гомеостаза, в регуляции аппетита, обменных процессов, иммунитета, функции репродуктивной системы. Уровень грелина в крови у всех без исключения больных калькулёзным холециститом в периоперационном периоде был достоверно выше нормы ($p < 0,001$): $10,08 \pm 1,43$ нг/мл до операции (колебания уровня у разных больных $0,9 - 24,7$ нг/мл), в послеоперационном периоде $7,67 \pm 1,15$ нг/мл с колебаниями $0,8 - 20,1$ нг/мл, при этом секреция грелина незначительно зависела от массы тела больных: $r + 0,23$. Уровень грелина у больных с ожирением ($n = 12$) до операции составил $12,1 \pm 3,3$ нг/мл. У 13 больных без избыточной массы тела был ниже в предоперационном периоде, чем у тучных, но без достоверной разницы – $6,67 \pm 2,1$ нг/мл ($p > 0,1$). Установлена слабая связь уровня грелина с возрас-

том больных ($p = 0,34$). Хирургический доступ – лапароскопический или минидоступ – существенной роли не играл. В литературе нет такого анализа грелинемии в периоперационном процессе при холецистэктомии.

В отдалённом периоде после холецистэктомии уровень грелина в крови оказался в норме и составил $0,60 \pm 0,035$ нг/мл. Его незначительное повышение отмечалось только в 3 наблюдениях при обострении хронического билиогенного панкреатита: 0,9; 0,95 и 1,0 нг/мл.

При изучении динамики грелинемии до и после холецистэктомии оказалось, у 10 больных уровень грелина достоверно повысился – с $5,82 \pm 1,47$ нг/мл до $13,45 \pm 1,46$ нг/мл ($p < 0,001$); в 14 наблюдениях, наоборот, снизился с $14,0 \pm 2,2$ нг/мл до $4,08 \pm 0,83$ нг/мл ($p < 0,001$), у одной больной его уровень не изменился. При анализе причин разнонаправленной динамики грелинемии до и после удаления воспалительного очага сделан вывод о многофакторном влиянии операционного стресса на секрецию грелина. Динамика зависела прежде всего от клинико-морфологической формы острого калькулёзного холецистита, а при хроническом калькулёзном холецистите – от выраженности обострения, зависела от течения послеоперационного периода (наличия лихорадки, выраженных воспалительных сдвигов крови), травматичности проведённого хирургического вмешательства, например, частично внутрипечёночного расположения жёлчного пузыря ($n=3$). Влияние оказывали сопутствующие заболевания (сахарный диабет у 3 пациенток). Операция при флегмонозном ($n = 7$) и гангренозном ($n = 3$) остром калькулёзном холецистите, приводила к снижению уровня грелина в послеоперационном периоде, несмотря на операционный стресс.

Таким образом, при операционном стрессе у больных калькулёзным холециститом возникала гиперсекреция грелина, которая коррелировала с тяжестью состояния больного. Не возникает сомнений, что гипергрелинемия в периоперационном периоде являлась защитной реакцией. Оказалось, от степени выраженности системной воспалительной реакции в периоперационном периоде зависит и степень гиперсекреции грелина. Это позволило прогнози-

ровать тяжесть течения послеоперационного периода после холецистоэктомии. С этой целью контролировали самочувствие прооперированных больных, температуру тела, лабораторные тесты воспаления, особенность заживления раны, состояние гемодинамики, наличие осложнений операции, возникновения цитолитического синдрома, признаки обострения билиозависимого панкреатита. Уровень грелина до 1,5 нг/мл свидетельствовал, что послеоперационный период будет протекать легко, >1,5 – 10,0 нг/мл – течение будет средней тяжести, > 10,0 нг/мл - тяжёлое. Возможность прогнозировать течение послеоперационного периода у больных калькулёзным холециститом позволяет подготовиться к возможным осложнениям, решить практические задачи – потребуется антибиотикотерапия или можно ограничиться антибиотикопрофилактикой, - спланировать детоксикационную терапию, профилактику ДВС-синдрома, вовремя скорректировать терапию. На основании этого был предложен способ прогнозирования тяжести течения послеоперационного периода у больных калькулёзным холециститом и получен «Патент на изобретение № 2475757, 20 февраля 2013 г.».

Подводя итог проведённых исследований, можно утверждать, что течение периоперационного периода в целом у больных калькулёзным холециститом зависит от их массы тела, что необходимо учитывать при оказании помощи таким больным.

ВЫВОДЫ

1. Липидный дистресс-синдром является главным фактором патогенеза желчнокаменной болезни только у больных с ожирением. У пациентов без ожирения к калькулёзному холециститу приводит дисхолия из-за продолжительного нарушения режима приёма пищи (голодания, нерегулярной еды, вегетарианства и т.д.). У таких пациентов не наблюдается гиперхолестеринемия и дислипидемия.
2. Тяжесть течения периоперационного периода у больных калькулёзным холециститом зависит от массы тела. В отличие от больных с нормальной или пониженной массой тела, при ожирении наблюдается длительное камненосительство, приводящее к хроническому билиогенному панкреатиту в 64,9% случаев, полиморбидность – у 70,4% больных, липоматоз печени – в 100% случаев.
3. В отличие от больных с нормальной или пониженной массой тела, при ожирении в раннем послеоперационном периоде осложнения со стороны раны возникают у 70% больных, а общесоматические у 30%, что удлиняет сроки их послеоперационной реабилитации.
4. В периоперационном периоде у больных калькулёзным холециститом, независимо от массы тела, возникает гипергрелинемия. При норме $0,61 \pm 0,01$ нг/мл у больных до холецистэктомии уровень грелина достигает $10,08 \pm 1,43$ нг/мл, на 6-е сутки после холецистэктомии – $7,67 \pm 1,15$ нг/мл, в отдалённые сроки - $0,60 \pm 0,035$ нг/мл. Гипергрелинемия позволяет прогнозировать степень системной воспалительной реакции в послеоперационном периоде и своевременно корректировать терапию больных: уровень грелина в крови до 1,5 нг/мл означает лёгкую степень; $>1,5 - 10,0$ нг/мл – средней тяжести; $>10,0$ нг/мл – тяжёлую.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо проводить профилактику желчнокаменной болезни не только среди тучных пожилых лиц, но и среди молодых. Профилактика желчнокаменной болезни должна прежде всего включать санитарное просвещение населения, начиная со школьного возраста. Важно разъяснять, что модные в настоящее время тенденции в питании – редкие и беспорядочные приёмы пищи в течение дня, отсутствие полноценных завтраков, ранний ужин, отказ от масла, голодные дни и т.д. – факторы риска желчнокаменной болезни. Надо обучать рациональному режиму питания. Санитарное просвещение позволит предупреждать дисхолию и снижать тем самым заболеваемость холелитиазом.
2. Скрининг желчнокаменной болезни, включающий эхографическое обследование печени и желчного пузыря, следует проводить в разных возрастных группах населения, у лиц с разной массой тела. Это должно стать обязательным при проведении диспансеризации населения.
3. При подготовке больных калькулёзным холециститом и ожирением к плановой холецистэктомии необходимо провести лечение неалкогольной жировой болезни печени, устранять вторичный иммунодефицит, корректировать, насколько возможно, полиморбидность, добиваться снижения массы тела. Такая подготовка улучшит результаты оперативного лечения, сократит сроки послеоперационной реабилитации.
4. Для оценки течения послеоперационного периода и своевременной коррекции терапии целесообразно исследовать у больных как острым, так и хроническим калькулёзным холециститом до операции уровень грелина в крови. По уровню грелина в крови можно подобрать рациональную антибиотикотерапию, детоксикационную, обезболивающую терапию, тем самым снизить послеоперационные осложнения и избежать излишней полипрагмазии.

5. Контроль уровня грелина в крови в послеоперационном и отдалённом периоде после холецистэктомии является объективным критерием возникающих осложнений, и поможет в своевременном их устранении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абгаджавя Э.З. Патогенетическая терапия и исходы сладжа желчного пузыря. /Э.З. Абгаджавя, Ю.В. Тельных //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 128, № 4. – С. 67 – 71.
2. Агаджанов В.Г. Повреждения магистральных желчных протоков при холецистэктомии из мини-доступа. / В.Г. Агаджанов, А.М. Шулутко , А.Ю. Моисеев и др. // Рос. Мед. Журн. – 2011. - № 2. – С. 18 - 20.
3. Алиев Ю.Г. Минилапаротомный доступ в хирургическом лечении желчнокаменной болезни /Ю.Г. Алиев //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. - № 3. – С. 95-97.
4. Алиев Ю.Г. Холецистэктомия из минилапаротомного доступа у больных острым калькулёзным холециститом /Ю.Г. Алиев, Ф.С. Алиев, М.А. Курбанов и др. //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2014. - № 1. С. 30-33.
5. Анисимова, Е. В. Хронический холецистит у пациентов с различным трофологическим статусом: механизмы возникновения и особенности течения. /Е. В. Анисимова, И. В. Козлова, С. В. Волков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2014. - № 3. - С. 36-41.
6. Багаудинов К. Г. Совершенствование дистанционной ударно-волновой холелитотрипсии в комплексном лечении желчнокаменной болезни. / К. Г. Багаудинов, С.С. Саидов, Б.А. Гарилевич и др. //Клин. Мед. - 2007. - Т. 85, № 10. - С. 56 - 58.
7. Балзян А.З. Клинические особенности острого холецистита у пожилых (по данным медицинского центра «Ереван»). /А.З. Балзян //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 130, № 6. – С.60 – 64.
8. Баранов Г.А. Мини-инвазивные способы холецистэктомии у больных старших возрастных групп при остром холецистите. /Г.А. Баранов, Е.А.

- Решетников, Б.В. Харламов //Хирургия имени Н.И. Пирогова.- 2008.- №6.-С 27 - 30.
9. Бебуршивили А. Г. Наружное желчеистечение при различных способах холецистэктомии: диагностика и лечение. /А.Г. Бебуршивили, Е.Н. Зюбина, А.Н. Акинчиц, Ю.И. Веденин //Анн. хир. гепатол. – 2009.- № 3.- С.18-21.
 10. Богоутдинов М.Ш. Особенности морфо-функционального состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта при желчнокаменной болезни. /М.Ш. Богоутдинов //Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Томск.- 2009. – 24 с.
 11. Брехов Е.И. Послеоперационный панкреатит как одна из причин развития постхолецистэктомического синдрома. /Е.И. Брехов, В.В. Калинин, А.В. Сычѳв, М.В. Коробов // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ.- Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России. - 2014. – С. 145.
 12. Быстров С.А. Постхолецистэктомический синдром – новый подход к профилактике и лечению. /С.А. Быстров, Б.Н. Жуков //Медицинский альманах.- 2010, Т. 1, № 10. - С. 142 - 145.
 13. Васюкова О.В. Грелин: биологическое значение и перспективы применения в эндокринологии. /О.В. Васюкова, А.В. Витебская //Пробл. эндокринол. – 2006.- Т. 52, № 2.- С. 3-7.
 14. Вахрушев Я.М. Роль гормонов в развитии желчнокаменной болезни. /Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачѳва // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2008. - № 2. – С. 57– 62.
 15. Вахрушев Я.М. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, ранняя диагностика, диспансеризация). /Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачѳва, А.Ю. Горбунов //Ижевск, 2014. - 132 с.

16. Вахрушев Я.М. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. /Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачёва //Архив внутренней медицины. - 2016. – Т.3, № 29.- С. 30 - 35.
17. Вахрушев Я. М.. Влияние холецистэктомии на течение желчнокаменной болезни. /Я. М. Вахрушев, Н. А. Хохлачева, Е. В. Сучкова, И. А. Пенкина //Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2016. – № 2. – С. 39-43.
18. Вербовой А.Ф. Грелин и гормонально-метаболические показатели у юношей с ожирением и избыточной массой тела. /А.Ф. Вербовой, О.Н. Решетова //Пробл. эндокринолог. – 2009. – Т. 55, № 2.- С. 23 - 26.
19. Вознесенская Т. Г. Типология нарушений пищевого поведения и эмоционально-личностные расстройства при первичном ожирении и их коррекция. /Т.Г. Вознесенская //Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты /Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. - С.237 - 274.
20. Гадиев С.И. Хирургическое лечение ятрогенных повреждений и рубцовых стриктур внепечёчных желчных протоков /С.И. Гадиев, Э.М. Курбанова //Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.- 2011. - № 7.- С 83 - 86.
21. Галимов О.В. Некоторые аспекты хирургических абдоминальных вмешательств на фоне ожирения. /О.В. Галимов, Ф.С. Галеев, В.О. Ханов и др. //Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. - 2008. - № 12.- С. 44 - 46.
22. Гальперин Э.И. «Свежие» повреждения желчных протоков. /Э.И. Гальперин, А.Ю. Чевокин // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2010. - № 10. – С. 5 - 10.
23. Гальперин Э.И. Хирургическое лечение и классификация «свежих» повреждений желчных протоков. /Э.И. Гальперин, А.Ю. Чевокин, Т.Г. Дюжева // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирур-

- гии: Материалы XXI Международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. - Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, 2014. – С. 119.
24. Гарелик П.В. Эндоскопическая хирургия желчнокаменной болезни. Руководство для врачей. /П.В. Гарелик, К.Н. Жандаров //М.: Бином, 2010. - 472 с.
25. Гаценко В.П. Целесообразность комплексного подхода при коррекции липидных нарушений у больных желчнокаменной болезнью и холестерозом жёлчного пузыря. /В.П. Гаценко, Е.Р. Атькова, Р.А. Иванченко // Лечащий врач. – 2011. - № 7. – С. 15-19.
26. Гербали О.Ю. Распространенность симультанной патологии у больных с желчнокаменной болезнью и метаболическим синдромом. / О. Ю. Гербали, А. В. Костырной // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 5. – С. 26-29.
27. Горелик С. Острая хирургическая патология в пожилом и старческом возрасте /С. Горелик, Г. Шаганян, С. Будылева, А. Селиванова // Врач. – 2016. - № 6. – С. 14 -17.
28. Гранов Д.А. Редкое наблюдение синдрома Мирицци, осложнённого аррозивным кровотечением из пузырной артерии. /Д.А. Гранов, И.И. Дзидзава, С.Я. Ивануса //Вестн. Хирургии им. И.И. Грекова. - 2010. – Т. 169, № 4. - С. 90 - 94.
29. Григорьева И.Н. Распространённость желчнокаменной болезни в различных регионах. /И.Н. Григорьева, Ю.П. Никитин //Клин. Мед. - 2007. - №9. - С.27 - 30.
30. Григорьева И. Н. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни. /И. Н. Григорьева, С. К. Малютина, М. И. Воевода // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. - №4. – С. 64-68.
31. Григорьева И.Н. Качество жизни у больных желчнокаменной болезнью в отдалённый период после холецистэктомии. /И.Н. Григорьева,

- Т.И. Романова //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - № 9. – С. 38 – 43.
32. Григорьева И. Н. Взгляд на желчнокаменную болезнь через призму метаболического синдрома (обзор литературы). / И. Н. Григорьева, Е. В. Логвиненко, А. Ю. Ямлиханова, и др. //Бюллетень СО РАМН. – 2015. – Т. 31, № 5. – С. 72-78.
33. Губергриц Н.Б. ЖКБ: от классики к современности /Н.Б. Губергриц //Consilium medicum.- 2010.- № 1.- С.83 – 95.
34. Дедов И.И. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. /И.И. Дедов, М.В. Шестакова //М.: издательство «Бином». - 2016. – 592 с.
35. Добровольский С.Р. Результаты использования различных вариантов холецистэктомии у больных старших возрастных групп. /С.Р. Добровольский, А.Р. Рамазанова, Ф.С. Курбанов //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.- 2011.- № 9.- С. 11-14.
36. Дорофеев О.В. Нутритивная поддержка в периоперационном периоде у больных с деструктивным холециститом. /О.В. Дорофеев, И.З. Китиашвили //Рос. Мед. журнал. - 2010. - № 1. - С.19 - 22.
37. Дорофеев А. Э. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные подходы к диагностике и лечению. / А.Э. Дорофеев, Н.Н. Руденко // Новости медицины и фармации. – 2015. - № 527. – С. 17-20.
38. Ефименко Н.А. Хирургическая тактика лечения осложнённых форм желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста. /Н.А. Ефименко, С.А. Кулиев //Клин. мед. – 2011. - № 3. С. 48 - 52.
39. Жолнерчик А. Я. Изменение возрастнo-половой структуры группы пациентов, перенёсших холецистэктомию, на рубеже XX-XXI вв. /А. Я. Жолнерчик //Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). – 2016. – Т. 6, № 5. – С. 1063.
40. Заривчацкий М.Ф. Применение бактериофагов для профилактики и лечения инфицированного панкреонекроза. /М.Ф. Заривчацкий, В.В. Грищук, И.Н. Мугатаров //XVI междунар.Конгресс хирургов – гепато-

- логов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии».
- Екатеринбург, 2009. – С. 72.
41. Звенигородская Л.А. Роль желчных кислот в регуляции липидного и углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2. , Л.А. Звенигородская, А.В. Петраков, Т.В. Нилова и др. / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 135, № 11. – С.31 – 34./
42. Иванова Л.Н. Патохолеретические и патохолерекинетические механизмы развития холелитиаза. /Л.Н. Иванова, Н.В. Алексеева, М.Л. Колотилова //Мед. альманах. – 2015. – Т. 36, №1. - С. 80 - 83.
43. Ивашкин В. Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство. / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 754 с.
44. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. /В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов, и др. // Гепатология. – 2016. – № 2. – С. 24-42.
45. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Рук-во для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. /А.А. Ильченко - М.: ООО «МИА», 2011. - 880 с.
46. Караченцев А.Н. Гепатобилиарная система как мишень нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов. /А.Н. Караченцев //Жіночій лікар. – 2007. - № 2. – С. 15.
47. Кириенкова Е. В. Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина / Е.В. Кириенкова, Л.С. Литвинова, В.И. Селедцов // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 1. – С. 3-7.
48. Козлова И.В. Клинические особенности и диагностические критерии патологии эзофагогастродуоденальной зоны у больных ЖКБ, перенесших операцию холецистэктомии. /И.В. Козлова, Е.В. Граушкина //Рос.

- Журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2010. – Т. 20, №3. - С.37 – 45.
49. Козлова И.В. Отдалённые результаты, последствия и издержки хирургического лечения желчнокаменной болезни. /И.В. Козлова, В.Э. Фёдоров, Е.В. Граушкина //Медицинский альманах. - 2010. – Т.10, № 1. - С. 146 – 148.
50. Королёв М.П. Комбинированное анте- и ретроградное восстановление непрерывности общего желчного протока после сочетанного ятрогенного повреждения. /М.П. Королёв, Л.Е. Федотов, Р.Г. Аванесян и др. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2016. – Т. 175, № 2. – С. 105 – 111.
51. Котельникова Л.П. Результаты оперативного лечения «свежих» повреждений внепечёночных желчных протоков /Л.П. Котельникова, М.Ф. Заривчацкий, И.Г. Бурнышев и др. // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ.- Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России; 2014. - С.126 – 127.
52. Котельникова Л.П. Нарушения липидного обмена и морфологические изменения печени у больных крайними степенями ожирения. /Л.П. Котельникова, Р.А. Степанов, Г.Г. Фрейнд //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 130, № 6. – С.48 – 51.
53. Кривошеев А.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени у пожилых. / А.Б. Кривошеев, А.Д. Куимов, К.В. Попов, и др. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 133, № 9. – С.2711 – 31.
54. Кузнецов Н.А. Диагностика и лечение ранних билиарных осложнений после холецистэктомии. /Н.А. Кузнецов, А.А. Соколов, А.Т. Бронтвейн, Э.Н. Артёмкин //Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. - 2011. - № 3. - С. 3 - 7.

55. Куликовский В.Ф. Эндоскопические вмешательства в диагностике и лечении синдрома Миризи. /В.Ф. Куликовский, А.В. Солошенко, А.А. Карпачев и др. //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. - № 4. – С. 11 - 14.
56. Кулиш П.А. Лечение желчнокаменной болезни с применением мини-инвазивных технологий. /П.А. Кулиш //Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Краснодар, 2009. – 26 с.
57. Курбанов Д. М. Осложнения лапароскопической холецистэктомии. /Д.М. Курбанов, Н. И. Расулов, А. С. Ашуров // Новости хирургии . – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 366-373.
58. Курбанов Ф.С. Видеоэндоскопическое хирургическое лечение желчнокаменной болезни у пациентов пожилого и старческого возраста. /Ф.С. Курбанов, С.Ф. Аббасова, С.Р. Добровольский, А.Н. Сушко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2011.- № 12. - С. 44 - 46.
59. Курбанов Ф.С. Результаты лапароскопической холецистэктомии у больных пожилого и старческого возраста. /Ф.С. Курбанов, Ю.Г. Алиев, С.Ф. Аббасова и др. //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. - № 10. – С. 22 - 24.
60. Курбанов Ф.С. Лапароскопическая холецистэктомия при остром холецистите. /Ф.С. Курбанов, Ю.Г. Алиев, М.А. Чинников и др. //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.- 2014. - № 2. - С. 16 - 18.
61. Курбанов Ф.С. Холецистэктомия из минилапаротомного доступа с использованием специального хирургического ретрактора-осветителя. /Ф.С. Курбанов, Ю.Г. Алиев, М.А. Чинников и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. - № 6. – С. 69 - 70.
62. Курникова И.А. К проблеме влияния дисплазии соединительной ткани на риск развития патологии желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом. /И.А. Курникова, Г.И. Климентьева, И.С. Маслова //Сибирский медицинский журнал. - 2011. – Т. 26, № 3. - Выпуск 2. – С.71 – 74.

63. Лазебник Л.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов – 2-я версия). /Л.Б. Лазебник, В.Г. Радченко, Е.В. Голованова и др. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 138, № 2. – С. 22 – 37.
64. Лебедев Д.Н. Модели и алгоритмы периоперационной лучевой визуализации желчевыводящих протоков у больных калькулёзным холециститом. /Д.Н. Лебедев //Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Воронеж, - 2008. - 24 с.
65. Левченко Н.В. Выполнение лапароскопической холецистэктомии через единый доступ. /Н.В. Левченко, В.В. Хрячков // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. - Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. - 2014. – С. 43 - 44.
66. Лимончиков С.В. Лечебно-диагностическая тактика при повреждении общего желчного протока. / С.В. Лимончиков, Г.А. Баранов, В.В. Налетов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2014. - № 6. – С. 67 - 68.
67. Майстренко Н.А. Гепатобилиарная хирургия. Руководство для врачей /Н. А. Майстренко, А. И. Нечай // СПб. Специальная литература. - 2002. – 268 с.
68. Майстренко Н.А. Диагностика и лечение ранних (свежих) ятрогенных повреждений желчевыводящих протоков. /Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, А.С. Прядко, А.К. Алиев // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ.- Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА им. ак.Е.А. Вагнера Минздрава России. - 2014. – С. 132 – 133.
69. Майстренко Н.А. Обоснование хирургической тактики при ятрогенных повреждениях желчевыводящих протоков. / Н.А. Майстренко,

- П.Н. Ромашенко, А.К. Алиев //Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 5. – С. 23 – 34.
70. Майстренко Н.А. Хирургическое лечение ятрогенного повреждения желчевыводящих протоков. / Н.А. Майстренко, П.Н. Ромашенко, А.К. Алиев и др. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2016. - Т. 175, № 6. – С. 83 – 89.
71. Макарова Ю.В. Частота диспептических расстройств у перенесших холецистэктомию больных по данным 10-летнего исследования. /Ю.В. Макарова, Н.В. Литвинова, М.Ф. Осипенко, и др. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 133, № 9. – С.48 – 51.
72. Макаренко Ю.И. Особенности течения желчнокаменной болезни в молодом возрасте. /Ю.И. Макаренко, М.И. Корскова //Pacific Medical J. – 2004, № 1. – P. 42 – 44.
73. Маринкин И.О. Холестаз у беременных. /И.О. Маринкин, Т.М. Соколова, Т.В. Киселёва, и др. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 133, № 11.– С. 81 – 85.
74. Мехтиева О.А. Алгоритм ведения пациентов с желчнокаменной болезнью /О.А. Мехтиева, Р.Н. Богданов, С.Н. Мехтиев //Лечащий врач. - 2011. - № 2. – С. 18 - 20.
75. Минушкин, О. Н. Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога. / О. Н. Минушкин // Лечащий врач. - 2015. - № 2. - С. 40-46.
76. Орехов Г.И. Место введения первого троакара при лапароскопической холецистэктомии. /Г.И. Орехов //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2008. - № 4. - С. 36 - 37.
77. Орлова Е.Г. Регуляция лептином и грелином экспрессии мембранных молекул и апоптоза лимфоцитов человека при беременности. /Е.Г. Орлова, С.В. Ширшев //Пробл. эндокринолог. - 2010.- № 3.- С. 26-30.

78. Осипенко М. Ф. Последствия оперативного лечения желчнокаменной болезни. /М.Ф. Осипенко, Н.Б. Волошина, Н.В. Литвинова// Практическая медицина. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 33-36.
79. Осмонбекова Н.С. Качество жизни у больных после холецистэктомии. /Н.С. Осмонбекова, В.К. Попович, М.А. Чинников и др. //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. - № 9. – С. 24 - 28.
80. Панков Ю.А. Революционные перемены в эндокринологии. /Ю.А. Панков //Пробл. эндокринол. – 2005.-Т. 51, № 6.- С.3-8.
81. Парфёнов А.И. Грелин и пептид YY – регуляторы аппетита и количества потребляемой пищи. Перспективы лечения кахексии и ожирения / А.И. Парфёнов //Тер. архив. - 2005. - Т. 77, № 2.- С. 92 - 94.
82. Погожева А.В. Основные нарушения пищевого поведения и их коррекция. /А.В. Погожева //Consilium medicum. - 2013. – Т. 15, № 4.- С. 87 – 90.
83. Помазкин В.И. Синдром «послеоперационной» усталости. /В.И. Помазкин //Вестн. Хирургии им. Грекова.- 2010. - Т. 169, № 3.- С. 117-119.
84. Попова И.Р. Распространённость заболеваний органов пищеварения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением (по данным поликлиники). /И.Р. Попова //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012.- № 5.- С. 24-30.
85. Прилепина Е.В. Хирургическая тактика при остром холецистите у больных старше 80 лет. /Е.В. Прилепина //Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Екатеринбург, 2011. - 21с.
86. Ребров А.П. Панкреатогенный сахарный диабет: актуальные проблемы патогенеза и лечения. /А.П. Ребров, М.А. Куницына, Е.И. Кашкина, Е.Е. Архангельская //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 862 – 867.
87. Ревякин В.И. Метод устранения осложнений, сопровождающих литоэкстракцию и литотрипсию. /В.И. Ревякин, С.Г. Гринёв, В.С. Проку-

- шев, К.В. Василенко //Эндоскопическая хирургия. - 2009. - № 5. - С.14 - 16.
88. Репин М.В. Алгоритм диагностики и лечения больных постхолецистэктомическим синдромом. /М.В. Репин, А.В. Попов, В.Ю. Микрюков, Т.Е. Вагнер // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т. 30, № 5. – С. 21 – 27.
89. Репин М.В. Дифференцированные подходы к коррекции дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии. /М.В. Репин, В.Ю. Микрюков //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 131, № 7. – С.62 – 65.
90. Савельев В.С. Влияние операции холецистэктомии на моторику органов желудочно-кишечного тракта. /В.С. Савельев, М.С. Магомедов, В.А. Петухов, В.И. Ревякин //Эндоскопическая хирургия. - 2007. - № 3. - С. 32 – 38.
91. Савельев В.С. Липидный дистресс-синдром. Руководство для врачей. 3-е издание доп. и перераб. /В.С. Савельев, В.А. Петухов //М.: МаксПресс, 2010. - 600 с.
92. Садигов И.А. Взаимосвязь заболеваний желчевыводящих путей с некоторыми хроническими заболеваниями среди сельских жителей. /И.А. Садигов, А.А. Гилятов //Світ медицини та біології. – 2012. - № 1. – С. 92 - 95.
93. Сажин В.П. Эндоскопическая абдоминальная хирургия. /В.П. Сажин, А.В. Фёдоров, А.В. Сажин // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 510 с.
94. Сажин В.П. Этиология «сложных» лапароскопических холецистэктомий. /В.П. Сажин, И.В. Сажин, И.А. Подъяблонская и др. //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. - № 1. – С. 61 - 66.
95. Самарцев В.А. Биомеханическое моделирование течения жёлчи в холедохе при холедохолитиазе в рамках проекта «Virtual physiological human». /В.А. Самарцев, А.Г. Кучумов, Ю.И. Няшин //Перм. Мед. журн. – 2015. - № 4. – С. 51 - 56.

96. Семенов Д. Ю. Факторы риска развития желчнокаменной болезни у женщин репродуктивного возраста. / Д. Ю. Семенов, Е. Н. Смолина, А. Н. Айламазян // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – Т. XX, № 3. – С. 41-44.
97. Стяжкина С. Н. Коморбидная патология при желчнокаменной болезни. / С.Н. Стяжкина, А.А. Плотникова, В.Д. Плотников //Научный альманах. – 2017. – Т. 29, № 3-3. – С. 364-366.
98. Стяжкина С. Н. Лечение желчекаменной болезни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. /С. Н. Стяжкина, Е. Ю. Брагина, Е. А. Захарова //Проблемы науки. – 2017. – Т. 16, №3. – С. 48-49.
99. Теремов С.Е. Результаты хирургического лечения холедохолитиаза и его осложнений. /С.Е. Теремов, А.С. Мухин //Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 51 - 58.
100. Тимербулатов В.М. Выбор метода хирургического лечения желчнокаменной болезни. /В.М. Тимербулатов, Д.И. Мехдиев, М.В. Тимербулатов и др. //Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2014. - Т. 173, № 2. – С. 27 – 32.
101. Тимербулатов В.М. Симультанные оперативные вмешательства на органах брюшной полости и забрюшинного пространства /В.М. Тимербулатов, Д.И. Мехдиев, М.В. Тимербулатов и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. - № 3. – С. 40 - 44.
102. Тимербулатов М.В. Хирургическая коррекция ранних послеоперационных осложнений лапароскопической холецистэктомии. /М.В. Тимербулатов, Т.Н. Хафизов, Е.И. Сендерович //Эндоскопическая хирургия. - 2010. - № 1. - С. 25 - 27.
103. Ткаченко Е.В. Гормоны пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома. /Е.В. Ткаченко, Г.Г. Варварина //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2008. - № 5. – С. 56 – 59.

104. Толстокоров И.Г. Видеолапароскопические холецистэктомии у гериатрических больных в отделениях ургентной хирургии. /И.Г. Толстокоров, А.М. Яцын, И.Н. Гонтарев, Е.С. Осипов //Эндоскопическая хирургия. - 2006. - № 1. - С. 12 - 13.
105. Третьяков А.А. Варианты хирургической коррекции рубцовых стриктур и интраоперационных повреждений внепечёночных желчных протоков. /А.А. Третьяков, И.И. Каган, А.Н. Неверов //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 131, № 7. – С. 76 – 82.
106. Тутельян В.А. Новые стратегии в лечебном питании. / В.А. Тутельян, Т.С. Попова // М.: Медицина, 2002. – 744 с.
107. Уханов А.П. Применение лапароскопической холецистэктомии в лечении желчнокаменной болезни и острого холецистита у больных сахарным диабетом. /А.П. Уханов, А.Н. Афанасьев, Г.Л. Чарчян, и др.// Вестник новгородского государственного университета им. Ярослава мудрого. – 2013. – Т. 71, № 1. – С. 56-59.
108. Фёдоров А.В. Лапароскопическая хирургия в регионах России: проблемы и пути развития. /А.В. Фёдоров, В.Е. Оловянный //Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. - 2011. - № 6. – С. 4 - 10.
109. Фёдоров В.Э. Состояние пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки после холецистэктомии. /В.Э. Фёдоров, И.В. Козлова, Е.В. Граушкина //Медицинский альманах. - 2010, - Т. 10, № 1. - С. 140 – 142.
110. Хадзиева М.И. Малоинвазивные вмешательства в хирургическое лечение желчнокаменной болезни. /М.И. Хадзиева //Московский медицинский журнал. – 2015. – Т. 43, № 3. – С. 12 - 15.
111. Хлебников Н.И. Холецистэктомия из мини-доступа в нестандартных ситуациях лечения калькулёзного холецистита. /Н.И. Хлебников //Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Курск, 2011. – 21 с.

112. Хохлачёва Н.А. Влияет ли холецистэктомия на литогенность желчи при желчнокаменной болезни? /Н.А. Хохлачёва Н.А., Я.М. Вахрушев, А.Ю. Горбунов //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. - № 4. – С. 31 - 33.
113. Хохлачёва Н.А. Возрастные и гендерные особенности развития желчнокаменной болезни. /Н.А. Хохлачёва, Н.Н. Сергеева, Я.М. Вахрушев //Архив внутренней медицины. – 2016. – Т.27, № 1. – С. 34 -39.
114. Черепанин А.И. Холецистэктомия из малотравматичных доступов в лечении острого холецистита. /А.И. Черепанин, Э.А. Галлямов, А.Ю. Бирюков и др. //Хирургия. – 2010. - № 12 .- С. 31 - 37.
115. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей. /Ш. Шерлок, Дж. Дули // М.: Изд. Дом ГЭОТАР-МЕД, 2002. - 859 с.
116. Юсупов А.А. Структурно-клинический анализ и результаты лечения больных пожилого и старческого возраста с госпитальными хирургическими заболеваниями в условиях районной хирургической службы. /А.А. Юсупов // Автореф. дисс.... канд. мед. наук. М., 2012. – 21 с.
117. Янин Е. Л. Алгоритм лечения желчнокаменной болезни у пациентов с морбидным ожирением. / Е. Л. Янин // Медицинская наука образование Урала. – 2013. – №3. – С. 151-153.
118. Abdelrahim W.E. Subtotal laparoscopic cholecystectomy influences the rate of conversion in patients with difficult laparoscopic cholecystectomy: Case series. /W.E. Abdelrahim, K. E. Elsiddig, A.A.Wahab, et al. // *Ann. Med. Surg. (Lond)*. – 2017. - Vol. 19. - P. 19 – 22.
119. Acar T. Laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis: comparison of results between early and late cholecystectomy /T. Acar, E. Kamer, N. Acar, et al. // *Pan. Afr. Med. J.* – 2017. – Vol. 26. – P. 49.
120. [Agunloye A.M.](#) Ultrasound prevalence of gallstone disease in diabetic patients at Ibadan, Nigeria. /A.M. [Agunloye](#), A.M. [Adebakin](#), J.O. [Adeleye](#),

- A.O. Ogunseyinde //Niger J. Clin. Pract. - 2013 . – Vol. 16, № 1. – P. 71 - 75.
121. Ahmed F. An observational study on the association of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome with gall stone disease requiring cholecystectomy /F. Ahmed, B. Qamaruddin, Z. A. Memon, I. Alib // Ann. Med. Surg. (Lond). – 2017. – № 17. – P. 7-13.
122. Ahn K.S. Long-term follow-up of non-operated patients with symptomatic gallbladder stones: a retrospective study evaluating the role of Hepatobiliary scanning. /K.S. Ahn, H. Han, J.Y. Cho, et al. //BMC Gastroenterol. – 2015. – Vol. 15. – P. 136.
123. Al-Bayati S. Gallstones in a group of Iraqi patients with type 2 diabetes mellitus. /S. Al-Bayati, S. Kodayer //Saudi Med. J. – 2012. – Vol. 33, № 4. - P. 412 - 417.
124. Arrese N.F. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? /N.F. Arrese //Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, № 6. – P. 959 – 961.
125. Bennett N.R. Impact of adiponectin and ghrelin on incident glucose intolerance and on weight change. /N.R. Bennett, M.S. Boyne, R.S. Cooper, et al. //Clin. Endocrinol. - 2009. - Vol. 70, № 3. - P. 408 - 414.
126. Bingener J. Laparoscopic cholecystectomy for elderly patients: gold standard for golden years? /J. Bingener, M.L. Richards, W.H. Schwesinger et al. //Arch. Surg. – 2003. - Vol. 138, № 5. - P. 531 - 535.
127. Bonfrate L. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis /L. Bonfrate, D.Q. Wang, G. Garruti, P. Portincasa //Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 623 - 635.
128. Borzellino G. Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results. /G. Borzellino, S. Sauerland, A.M. Minicozzi //Surg. Endosc. – 2008. - Vol. 22, № 1. - P.8-15.

129. Boselli C. Actuality and developments in the treatment of intrahepatic primary lithiasis. /C. Boselli, M. Gulla, F. d'Ajello et al. //Oncology – XXI century: Materials of VI (XV) international Conference .- 2011.- P.44-55.
130. Camilleri M. Actions and therapeutic pasways of ghrelin for gastrointestinal disorders. /M. Camilleri, A. Papathanasopoulos, S.T. Odunsi //Nat. Rev. Gastroenterol., Hepatol. – 2009. – Vol. 6, № 6. – P. 343 – 352.
131. Cengiz Y. Randomized trial of traditional dissection with electrocautery versus ultrasonic fundus-first dissection in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. /Y. Cengiz, A. Janes, A. Grelhn, L. Israelsson //Br. J. Surg. – 2005. - Vol. 92, № 3. - P. 810 - 813.
132. Cetinkaya Z. Changes in appetite hormone (ghrelin) levels of saliva and serum in acute appendicitis cases before and after operation. /Z. Cetinkaya, S. Aydin , Y.Z. Cerrahoglu et al. // Appetite Epub. - 2009. - Vol. 52, № 1. - P. 104 - 107.
133. **Chang W.T.** The impact of body mass index on laparoscopic cholecystectomy in Taiwan: an oriental experience. /W.T. **Chang**, K.T. **Lee**, M.C. **Huang** et al. //J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 648 - 654.
134. Chavez-Tapia N.C. Association between cholecystectomy for gallstone disease and risk factors for cardiovascular disease. / N.C. Chavez-Tapia, I.M. Kinney-Novelo, S.E. Sifuentes-Rentería, et al. // Annals of hepatology. – 2012. – Vol. 11, № 1. – P.85 - 89.
135. Chen J.Y. Clinical predictors of incident gallstone disease in a Chinese population in Taipei, Taiwan. / J.Y. Chen, C.T. Hsu, J.H. Liu, T.H. Tung // BMC Gastroenterol. – 2014. – № 14. – P. 83.
136. Chen L. Epidemiology, management, and economic evaluation of screening of gallstone disease among type 2 diabetics: A systematic review. / L. Chen, Y.T. Peng, F.L. Chen, T.H. Tung //World J Clin Cases. – 2015. – Vol. 3, № 7. – P. 599 –606.

137. Chiesa C. Circulating ghrelin in patients undergoing elective cholecystectomy. / C. Chiesa, J.F. Osborn, L. Pacifico et al. // Clin. Chem. – 2005. – Vol. 51, № 2. – P. 1258 – 1261.
138. Christoforidis E. A single center experience in minimally invasive treatment of postcholecystectomy bile leak, complicated with biloma formation. /E. Christoforidis //J. Surg. Res. - 2007. - Vol. 141, № 2. - P. 171.
139. Dezaki K. Ghrelin function in insulin release and glucose metabolism. /K. Dezaki //Endocr. Dev. – 2013. - Vol. 25. – P. 135 – 143.
140. Duca S. Laparoscopic cholecystectomy: incidents and complications. A retrospective analysis of 9542 consecutive laparoscopic operations. /S. Duca, O. Bălă, N. Al-Hajjar et al. // HPB (Oxford). – 2003. – Vol. 5, № 3. – P. 152 – 158.
141. **Duncan C.B.** Evidence-based current surgical practice: calculous gallbladder disease. /C.B. **Duncan**, T.S. **Riall** //J. **Gastrointest. Surg.** - 2012. – Vol. 16, № 11. – P. 2011 - 2025.
142. Elsiddig A.K. Subtotal laparoscopic cholecystectomy influences the rate of conversion in patients with difficult laparoscopic cholecystectomy: Case series. /A.K. Elsiddig, A.A. Wahab, H. Saad et al. //Ann. Med.Surg. (Lond.). – 2017. – Vol. 19. - P. 19 – 22.
143. Filip M. Postcholecystectomy syndrome - an algorithmic approach. /M. Filip, A. Saftoiu, C.J. Popescu et al. //Gastrointestin. Liver Dis. – 2009. – Vol. 18, № 1. – P. 67 - 71.
144. Fontana G. The endocrine function (anticholecystokinin) of the gallbladder in cholesterosis gallbladder calcinosis and chronic cholecystitis. Clinical and experimental studies. /G. Fontana, P. Vezzadini, P. Azzaroli //G. Clin. Med. – 1969. – Vol. 50, № 3. – P. 245 - 259.
145. **Fracanzani A. L.** Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. /A.L. **Fracanzani**, L. **Valenti**, M. **Russello** et al. // **PLoS One.** – 2012. – Vol.7, № 7. – P. 1183.

146. Fraquelli M. Gallbladder motility in obesity, diabetes mellitus and coeliac disease. /M. Fraquelli, M. Pagliarulo, A. Colucci et al. //Dig. Liver Dis. – 2003. – Vol. 35, Suppl 3. – P. 12 - 16.
147. Friedrich N. Known risk factors do not explain disparities in gallstone prevalence between Denmark and northeast Germany. /N. Friedrich, H. Volzkt, J.Yampe et al. //Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 1. – P. 89 - 95.
148. Ghazal A.H. Single-step treatment of gall bladder and bile duct stones: a combined endoscopic-laparoscopic technique. /A.H. Ghazal, M.A. Sourour, M. El-Riwini, H. El-Bahrawy //Int. J. Surg. 2009. – Vol. 7, № 4. – P. 338 - 346.
149. Glenn F. Epidemiology of gallstone disease. /F.Glenn //Gastroenterology. - 1978. – Vol. 79. – P. 76 - 80.
150. Grigor'eva I.N. Frequency combination of a gallstone disease and diabetes. /I.N. Grigor'eva, A.Iu. Iamlikhanova //Eksp. Klin. Gastroenterol. – 2011. - № 4. – P. 99 - 102.
151. Grigor'eva I.N. The role of feeding behavior hormones in the development of chole lithiasis. /I.N. Grigor'eva //Eksp. Klin. Gastroenterol. - 2012. - № 4. – P. 43 - 48.
152. Gulubov V.V. Endocrine cells in the human common bile duct in patients with obstructive jaundice. /V.V. Gulubov, P. Hadjipetkov, D. Sivrev, G.Ilieva // Hepatogastroenterology. - 2012. – Vol. 59, № 113. – P. 26 - 30.
153. Halbert C. Beyond the learning curve: incidence of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy normalize to open in the modern era. /C. Halbert, S. Pagkratis, J.Z. Yang, et al. //Surg. Endosc. – 2016. – Vol. 30. - :2239–2243.
154. Hall T.C. The diagnosis and management of Sphincter of Oddi dysfunction: a systematic review. /T.C. Hall, A.R. Dennison, G. Garcea // Langenbecks Arch. Surg. – 2012. – Vol. 397, № 6. – P. 889 - 898.

155. Henneman D. Laparoscopic partial cholecystectomy for the difficult gallbladder: a systematic review. /D. Henneman, W. da Costa, B.C. Vrouenraets, et al. // Surg. Endosc. – 2013. – Vol. 27. – P. 351–358.
156. Hill B. R. Ghrelin and peptide YY increase with weight loss during a 12-month intervention to reduce dietary energy density in obese women. /B.R. Hill, B.J. Rolls, L.S. Roe, et al. //Peptides. – 2013. - Vol. 49.- P.138 – 144.
157. **Ibrahim S.** Risk factors for conversion to open surgery in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. /S. **Ibrahim**, T.K. **Hean**, L.S. **Ho et al.** // **World j. Surg.** – 2006. – Vol. 30, № 9. – P. 1698 - 1704.
158. Kanat B.H. Significance of appetite hormone ghrelin and obestatin levels in the assessment of the severity of acute pancreatitis. /B.H. Kanat, R. Ayten, S. Aydin et al.// Turk. J. Gastroenterol. – 2014. Vol. 25. – P. 309 – 313.
159. Kanumakala S. Fasting ghrelin levels are not elevated in children with hypothalamic obesity. /S. Kanumakala, R. Greaves, C.C. Pedreira et al. //J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 5. – P. 2691 - 2695.
160. Khan M.H. Frequency of biliary complications after laparoscopic cholecystectomy detected by ERCP: experience at a large tertiary referral center. / M.H, Khan, T.J. Howard, E. L. **Fogel et al.** //Gastrointest. Endosc. – 2007. – Vol. 65, № 2. - P. 247 - 252.
161. **Khan M. K.** Oral contraceptives in gall stone diseases. /M.K. **Khan**, **M.A. Jalil**, M.S. **Khan** // **Mymensingh. Med. J.** – 2007. – Vol. 16, № 2 Suppl. – P. 40 - 45.
162. **Khan M.W.** Experience in laparoscopic cholecystectomy. /M.W. **Khan**, M.M. **Aziz** //**Mymensingh. Med J.** – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 77 - 84.
163. Khatib N. Ghrelin: ghrelin as a regulatory Peptide in growth hormone secretion. / N. Khatib, S. Gaidhane, A.M. Gaidhane, et al. //J. Clin. Diagn. Res. – 2014. – Vol. 8. – P. 13 – 17.

164. Kheradmand A. Antioxidant enzyme activity and MDA level in the rat testis following chronic administration of ghrelin. /A. Kheradmand, M. Ali-rezaei, P. Asadian et al. //Andrologia. - 2009. - Vol. 41, № 6. - P. 335 - 340.
165. Kim C. Potentiation of cholecystokinin and secretin-induced pancreatic exocrine secretion by endogenous insulin in humans. /C. Kim, K. Kim, H. Lee et al. //Pancreas.-1999. - Vol.18, № 4. - P. 410 – 414.
166. Kim J.H. Surgical outcomes of laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. / J.H. Kim, J.W. Kim, L.H. Jeong //J. Gastrointest. Surg. - 2008. - Vol. 12, № 5. - P. 829.
167. Kim Y S. Plasma levels of acylated ghrelin in patients with functional dyspepsia. / Y.S. Kim, J.S. Lee, T.H. Lee, et al. //World. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18 P. 2231 – 2237.
168. **Koebnick C.** Pediatric obesity and gallstone disease. /C. **Koebnick**, N. **Smith**, M.H. **Black et al.** // **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.** – 2012. - Vol. 5, № 3. - P. 328 - 333.
169. Kojima M. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. /M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date et al. //Nature. - 1999. Vol. 402. – P. 656 - 660.
170. Koller T. Holecithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. /T. Koller , J. Kollerova, T. Hlavaty, M. Huorka, J. Payer, J. Scandin // Gastroenter. – 2012. – Vol. 47, № 2. – P. 197-203.
171. Kontoravdis N. In search of acute surgical stress biomarkers: Is ghrelin a potential candidate? /N. Kontoravdis, G. Vassilikostas, E.E. Lagoudianakis et al. // J. Res. Med. Sci. – 2013. – Vol. 18, № 11. - P. 1016 – 1017.
172. Kwak M.S. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. / M.S. Kwak, D. Kim, G.

- E. Chung, et al. // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 20. – P. 6287–6295.
173. Kwon Y.J. What is the optimal time for laparoscopic cholecystectomy in gallbladder empyema? /Y.J. Kwon, B.K. Ahn, H.K. Park, et al. // *Surg. Endosc.* – 2013. – Vol. 27. – P. 3776 – 3780.
174. Lai H.C. Gallstones, a cholecystectomy, chronic pancreatitis, and the risk of subsequent pancreatic cancer in diabetic patients: a population-based cohort study. / H.C. Lai, I.J. Tsai, P.C. Chen // *Journal of gastroenterology.* – 2013. – Vol. 48, № 6. – P.721-727.
175. Langenberg C. Ghrelin and the metabolic syndrome in older adults. /C. Langenberg, J. Bergstrom, C.A. Laughlin et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 6448 - 6453.
176. Laura M. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. / M. Laura, Stinton, A. Eldon // *Gut Liver.* – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 172 –187.
177. **Leake P.** A case series of cholecystectomy in Jamaican sickle cell disease patients - The need for a new strategy. /P. Leake, M. Reid, J. Plummer // *Ann. Med. Surg. (Lond).* – 2017. – Vol. 15. – P. 37–42.
178. **Lee E.K.** Comparison of the outcomes of robotic cholecystectomy and laparoscopic cholecystectomy. /E.K. Lee, E. Park, W. Oh, N. Shin // *Ann. Surg. Treat. Res.* - 2017 - Vol. 93, № 1. – P. 27–34.
179. **Liew P. L.** Fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity. /P.L. Liew, W.J. Lee , W. Wang et al. // *Obes, Surg.* – 2008. – Vol. 18, № 7. - P. 847 - 853.
180. Liu C. A population-based cohort study of symptomatic gallstone disease in diabetic patients. /C. Liu, C. Hsu, C. Li, et al. // *World J. Gastroenter.* – 2012. – Vol. 18, № 14. – P. 1652 -1659.

181. Lyons H. Outcomes after laparoscopic cholecystectomy in children with biliary dyskinesia. /H. Lyons, K.H. Hagglund, Y. Smadi //Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2011. – Vol. 21, № 3. - P. 175 - 178.
182. Maruna P. Ghrelin as an acute-phase reactant during postoperative stress response /P. Maruna, R. Gurlich, M. Rosicka // Horm. Metab. Res. – 2008. – Vol. 40. - P. 404 – 409.
183. McConnell T.J. Vegetarian diet as a risk factor for symptomatic gallstone disease. /T.J. McConnell, P.N. Appleby, T.J. Key //Eur. J. Clin. Nutr. – 2017. – Vol. 71, № 6. – P. 731 – 735.
184. McGillicuddy J.W. Is cirrhosis a contraindication to laparoscopic cholecystectomy? /J.W. McGillicuddy, J.J. Villar, V.S. Rohan, et al. //Am. J. Surg. – 2015. – Vol. 81/ - P. 52–55.
185. **Menahem B.** Delayed laparoscopic cholecystectomy increases the total hospital stay compared to an early laparoscopic cholecystectomy after acute cholecystitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. /B. Menahem, A. Mulliri, A. Fohlen et al. // **HPB (Oxford)**. – 2015. – Vol. 17, № 10. – P. 857 - 862.
186. Mendez-Sanchez N. Low serum levels of ghrelin are associated with gallstone disease. /N. Mendez – Sanchez, G. Ponciano - Rodrigues, L. Bermegjo-Martines et al. // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 19. – P. 3096 - 3100.
187. Meyer C. Final answer: Ghrelin Can Suppress Insulin Secretion in Humans, but Is It Clinically Relevant? /C. Meyer //Diabetes. - 2010. – Vol. 59. – P. 2145 – 2151.
188. Muller T.D. Ghrelin. /T.D. Muller, R. Nogueiras, M. L. Andermann, et al. //Mol. Metab. – 2015. – Vol. 4, № 6. – P. 437 – 460.
189. **Pagliarulo M.** Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. /M. Pagliarulo, F. Fornari, M. Fraquelli et al. //Dig. Liver Dis. – 2004. – Vol. 36, № 2. – P. 130 - 134.

190. Parmeggiani D. Biliary tract injuries during laparoscopic cholecystectomy: three case reports and literature review. /D. Parmeggiani, G. Cimmino, D. Cerbone et al. //G. Chir. – 2010. – Vol. 31, № 1-2. – P. 16 - 19.
191. Pinkney J. The role of ghrelin in metabolic regulation. /J. Pinkney //Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2014. – Vol. 17, № 6. – P. 497-502.
192. Portincasa P. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. /P. Portincasa, A. Di Ciaula, L. Bonfrate, D. QH Wang //World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 7 - 20.
193. Pradhan G. Ghrelin: much more than a hunger hormone. /G. Pradhan, S.L. Samson, Y. Sun //Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2013. – Vol. 16, № 6. –P. 619 – 624.
194. Qin J. Study on the characteristics of inheritance and epidemiology in one pedigree with gallstone disease. /J. Qin, T.Q. Han , X.X. Cai et al. //Zhonghua Liu. Xing Bing Xue Za Zhi. – 2005. – Vol. 26, № 6. – P. 448 - 450.
195. Reshetnyak V. I. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. /V.I. Reshetnyak //World J. Hepatol. – 2012. – V. 4, № 2. – P. 18 – 34.
196. Scerif M. Ghrelin in obesity and endocrine diseases. / M. Scerif, A.P. Goldstone, M. Korbonits //Mol. Cell Endocrinol. – 2011. – Vol. 340. – P. 15–25.
197. Scollay J.M. Mortality associated with the treatment of gallstone disease: a 10- year contemporary national experience. /J.M. Scollay, R. Mullen, G. McPhilips, A.M. Tompson // World J. Surg. – 2011. – Vol. 35, № 3. – P. 643 - 647.
198. Sewefy A.M. Retroinfundibular laparoscopic cholecystectomy versus standard laparoscopic cholecystectomy in difficult cases. /A.M. Sewefy, A.M. Hassanen, A.M. Sewefy A.M. Atyia, A.M. Gaafar //Int. J. Surg. – 2017. - Vol. 43. – P. 75 – 80.

199. Sikora S.S. Postcholecystectomy benign biliary stricture surgery is the gold standard. /S.S. Sikora //G. Dig. Endosc. - 2012. - № 3. – P. 36 – 39.
200. Skouras C. Is early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis preferable to delayed surgery? Best evidence topic (BET). /C. Skouras, O. Jarral, R. Deshpande et al. // Int. J. Surg. – 2012. – Vol.10, № 5. – P. 250 - 258.
201. Sodhi J.S. Prevalence of gallstone disease in patients with type 2 diabetes and the risk factors in North Indian population: A case control study. /J.S. Sodhi, S.A. Zargar, S. Khateeb, et al. // Indian J. Gastroenterol. -2014. - Vol. 33, № 6. – P. 507- 511.
202. Sonne D.P. Bile acid sequestrants in type 2 diabetes: potential effects on GLP1 secretion. /D.P. Sonne, M. Hansen, F.K. Knop //European journal of endocrinology. – 2014. – 171, № 2. – P. 47 - 65.
203. Stinton L.M. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and cancer. /L.M. Stinton, E.A. Saffei // Gut Liver. – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 172 – 187.
204. Strasser F. Clinical application of ghrelin. /F. Strasser //Curr. Pharm. Des. – 2012. – Vol. 18, № 31. – P. 4800 - 4012.
205. Sulaberidze G. Dietary fiber's benefit for gallstone disease prevention during rapid weight loss in obese patients. /G. Sulaberidze, M. Okujava, K. Liluashvili et al. //Georgian Med. News. – 2014. – Vol. 231. – P. 95 - 99.
206. Tambyraja A.L. Outcome of laparoscopic cholecystectomy in patients 80 years and older. /A.L. Tambyraja, S. Kumar, S.J. Nixon //World. J. Surg. - 2004. - Vol. 28, № 8. - P. 745 - 748.
207. Tena-Sempere M. Roles of ghrelin and leptin in the control of reproductive function. /M. Tena-Sempere //Neuroendocrinol. – 2007. – Vol. 86. - 229 - 241.
208. Tong J.I. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. /J.I. Tong, R. I. Prigeon, H.W. Davis et al. // Diabetes. – 2010. – Vol. 59, № 9. – P. 2145 -2151.

209. Ukkola O. Ghrelin in Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. /O. Ukkola //Mol. Cell Endocrinol. 2011. – Vol. 340. – P. 26 – 28.
210. Van der Lely A.J. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. /A. J. Van der Lely, M. Tschop, M.I. Heiman, E. Ghigo // Endocr. Rev. -2004. – vol. 25, № 3. – P. 426 - 457.
211. Wang W. The Association of Gallstone Disease and Diabetes Mellitus. /W. Wang, N. Li //Saudi. Med. J. – 2014. – Vol. 35, № 9. – P. 1005-1012.
212. Wasseem T. Exogenous ghrelin modulates release of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophages through distinct signaling pathways. /T. Wasseem, M. Duxbury, H. Ito et al. //Surgery. – 2008. – Vol. 143. – P. 334 - 342.
213. Wu J.T. Ghrelin: integrative neuroendocrine peptide in health and disease. /J.T. Wu, J.G. Kral //Ann. Surg. – 2004. - Vol. 239. - 464 - 474.
214. Ye L. Endoscopic minimal invasive cholecystolithotomy vs laparoscopic cholecystectomy in treatment of cholecystolithiasis in China: a meta-analysis. /L.Ye, J.N. Liu, Y. Tang //Int. J. Surg. – 2015. – Vol. 13. – P. 227 – 238.
215. Yoo E.H. The prevalence and risk factors for gallstone disease. /E.H. Yoo, S.Y. Lee // Clin. Chem. Lab. Med. – 2009. – Vol. 47, № 7. – P. 795 - 807.
216. Zhang Y. Endoscopic-Laparoscopic cholecystolithotomy in treatment of cholecystolithiasis compared with traditional laparoscopic cholecystectomy. /Y. Zhang, J. Peng, X. Li, M. Liao //Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2016. – Vol. 26, № 5. - P. 377 – 380.
217. Zhu B. Comparison of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis within and beyond 72 h of symptom onset during emergency admissions. /B. Zhu, Z. Zhang, Y. Wang et al. //World J. Surg. – 2012. – Vol. 36, № 11. – P. 2654 - 3658.