

На правах рукописи

**ЁРОВ
ЁРМАХМАД БОБОЕВИЧ**

**ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТОПАНКРЕАТИТА**

3.1.9. Хирургия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Душанбе 2022

Работа выполнена на кафедре общей хирургии №1 Государственного образовательного учреждения «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино»

Научный руководитель: **Мухиддинов Нуриддин Давлаталиевич** – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Рахматуллаев Рахимджон** – доктор медицинских наук, директор лечебно-диагностического центра «Вароруд» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

Амонов Шухрат Шодиевич – доктор медицинских наук, научный сотрудник, отделение эндоскопической хирургии «Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России**

Защита состоится «__» _____ 2022 г. в __ ч на заседании диссертационного совета 73.2.009.01 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» (Республика Таджикистан, 734003, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» по адресу: 734003, г. Душанбе, пр. Рудаки 139 (www.tajmedun.tj).

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

**Учёный секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., доцент**

Назаров Ш.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Проблема острого холецистопанкреатита (ОХП) в медицине остается одной из важнейших. Безусловно, это связано с увеличением количества больных и высокой летальностью. Доля таких пациентов в отделениях неотложной абдоминальной хирургии составляет до 30% от общего числа больных [Васильев, Ю.В. и соавт. 2011; Хворостов Е.Д. и соавт. 2011; Vazoua G. et al. 2014]. Одной из ведущих причин панкреатита является желчнокаменная болезнь (ЖКБ), составляющая 90% и более (билиарный панкреатит), при которой возможно сочетанное воспаление поджелудочной железы и желчного пузыря (холецистопанкреатит) [Дмитриев А.В. 2014; Гудилин А.А. и соавт. 2014]. Анатомо-физиологической основой развития острого холецистопанкреатита является тесная связь между общим желчным протоком и главным протоком поджелудочной железы. По данным НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, острый холецистопанкреатит составляет по отношению к острому холециститу 11,6% и острому панкреатиту – 16%. Достаточно высокой (более 10%) остается летальность при данной патологии. У умерших от различных форм панкреатита холецистопанкреатит был выявлен более чем в 17% случаев [Дудченко М.А. и соавт. 2013; Мидленко И.И. 2009]. Острый холецистопанкреатит в 68,4% случаев протекает на фоне билиарной гипертензии [Германович Ч.С. и соавт. 2009; Панченков Д.Н. и соавт. 2014]. Причиной высокой летальности при ОХП являются тяжесть течения заболевания, отсутствие единого лечебно-тактического подхода и показаний к оперативному лечению [Ивашкин В.Т. и соавт. 2015; Кубачев, К.Г. и соавт. 2010]. В последние годы предпочтение отдается консервативным или миниинвазивным методам лечения ОХП [Данилов, М.В. и соавт. 2013; Хворостов Е.Д. и соавт. 2011; Planells R.M. 2013].

Многочисленные исследования доказывают преимущества лапароскопических вмешательств в различных областях хирургии, в том числе и в гепатопанкреатобилиарной. Однако до настоящего времени нам не встретились работы, которые доказывали их преимущества в комплексном лечении ОХП с акцентом на устранении важнейших компонентов гнойно-воспалительного процесса (купирование системных мембраностабилизирующих процессов и уменьшение выраженности эндогенной интоксикации) с применением современных антиоксидантов и антисекреторных препаратов, лежащих в основе их положительного эффекта [Локтионов А.Л. и соавт. 2011]. Решение проблемы ОХП возможно путем оптимизации хирургического лечения этой категории больных и комплексной консервативной терапии в раннем послеоперационном периоде, что послужило основанием для проведения исследования данной диссертационной работы.

Цель исследования. Улучшение непосредственных результатов комплексной диагностики и лечение острого холецистопанкреатита с применением миниинвазивных вмешательств.

Задачи исследования

1. Изучить выраженность изменений показателей перекисного окисления липидов, цитокинового профиля и эндотоксемии у больных с острым холецистопанкреатитом.
2. Оценить роль комплексных инструментальных методов в диагностике острого холецистопанкреатита.
3. Разработать и усовершенствовать дифференцированную хирургическую тактику при остром холецистопанкреатите с применением миниинвазивных вмешательств.
4. Оценить непосредственные результаты лечения больных с острым холецистопанкреатитом традиционным и миниинвазивным способами.

Научная новизна. Выявлена взаимосвязь между тяжестью структурных изменений желчного пузыря и поджелудочной железы. Доказана прямая корреляционная связь между клиническими проявлениями холецистопанкреатита, повышением эндотоксемии, уровнем цитокинового профиля и продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови и деструктивными изменениями в желчном пузыре и поджелудочной железе. Разработана и доказана эффективность локального введения лекарственных препаратов через круглую связку печени при комплексном консервативном лечении острого холецистопанкреатита (рац. удост. №3415/R406). Разработан и предложен способ интраоперационной холангиографии через пузырный проток при выполнении видеолaparоскопической холецистэктомии (рац. удост. №000311). Предложена дифференцированная хирургическая тактика при различных формах острого холецистопанкреатита.

Практическая значимость. Для клинической практики предложен алгоритм ранней диагностики острого холецистопанкреатита. Показано, что повышение уровней эндотоксемии, цитокинового профиля и продуктов перекисного окисления липидов является ранним диагностическим маркером острого холецистопанкреатита, что позволяет своевременно выбрать оптимальную хирургическую тактику. Разработанные и усовершенствованные методы консервативного и дифференцированного хирургического лечения острого холецистопанкреатита позволяют в значительной степени улучшить результаты лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Степень выраженности изменений показателей эндотоксемии, уровней цитокинового профиля и продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови при остром холецистопанкреатите зависит от характера деструктивных изменений в желчном пузыре и поджелудочной железе.

2. Применение современных методов инструментальной диагностики, в том числе ультразвукового исследования, фиброгастродуоденоскопии, эндоскопической ультрасонографии и компьютерной томографии в комплексной программе дооперационного обследования больных с острым холецистопанкреатитом даёт возможность всесторонне оценить развившийся патологический процесс в панкреатобилиарной зоне.

3. Результативность дифференцированной хирургической тактики с применением современных видеолапароскопических и пункционно-дренирующих технологий позволяет в существенной степени улучшить результаты лечения больных с острым холецистопанкреатитом.

4. Включение в комплекс консервативной терапии острого холецистопанкреатита локального ведения лекарственных веществ позволяет в значительной степени уменьшить частоту инфекционных осложнений за счет снижения уровня эндотоксемии и процессов липопероксидации.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанные положения и рекомендации внедрены и используются в клинической практике хирургических отделений ГУ ГМЦ №2 имени академика К.Таджиева г.Душанбе. Материалы научной работы используются для проведения теоретических и практических занятий с магистрами, интернами и ординаторами, обучающимися на кафедре общей хирургии №1 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», интернами, ординаторами и курсантами ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан».

Апробация материалов диссертации. Основные разделы диссертационной работы доложены и обсуждены: на конференции молодых ученых и студентов «Современная медицина в Таджикистане: проблемы, достижения и перспективы развития» ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященной 90-летию профессора С.И. Рахимова (Душанбе, 2012), 61-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Вклад медицинской науки в практическое здравоохранение» (Душанбе, 2013), 80-ой юбилейной Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» ГБОУ ВПО ИГМУ (Иркутск, 2013), годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Актуальные вопросы и проблемы медицинской науки» (Душанбе, 2013); IX годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Достижения и перспективы развития медицинской науки» (Душанбе, 2014); ежегодной XXI научно-практической конференции «Формирование здоровья населения: международный и национальный опыт» ГОУ «Институт

последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», посвященной «Году семьи» (Душанбе, 2015); на заседании межкафедральной комиссии по хирургическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (Душанбе, №12). практические рекомендации диссертационной работы заслушаны в 2021г. на заседании общества хирургов Таджикистана.

Личный вклад диссертанта. Автору диссертационной работы принадлежит анализ литературных данных по исследуемой проблеме, формирование цели, задач исследования, основных путей их решения. Автор лично участвовал в комплексном обследовании, оперативном лечении и курации 90% пациентов с острым холецистопанкреатитом. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов, написание всех глав диссертации.

Публикации. По материалам исследования опубликовано 11 научных работ, в том числе 5 в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Получены 2 удостоверения на рационализаторские предложения.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 120 листах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 175 источников, из которых 100 на русском и 75 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 25 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 130 пациентов с острым холецистопанкреатитом, проходивших обследование и оперированных в ГУ ГМЦ №2 имени академика К. Таджиева г. Душанбе, с 2010 по 2019 годы. Необходимо отметить, что у всех больных с ОХП был диагностирован сопутствующий калькулезный холецистопанкреатит. Все больные были нами разделены на 2 группы. Группу контроля (I группа) составили 70 (53,8%) больных, у которых выполнялись традиционные открытые хирургические вмешательства. У остальных 60 (46,2%) пациентов, составивших основную группу (II группа), проводились миниинвазивные хирургические вмешательства.

Общее количество пациентов мужского пола среди всех наблюдаемых нами больных было 52 (40,0%), пациентов женского пола было 78 (60,0%) человек. Было установлено, что в 77 (59,2%) случаях возраст больных относился к трудоспособному, т.е. до 60 лет. У остальных 53 (40,8%) больных, возраст превышал 60 лет. У больных имелась сопутствующая патология со стороны кардиоваскулярной,

респираторной и эндокринной систем, что влияло на общее состояние их здоровья.

Большинство пациентов с ОХП поступили в стационар спустя 24 часа от начала заболевания в среднетяжелом состоянии, что также оказывает большое влияние на результаты их лечения.

Необходимо отметить, что большое значение для определения тактики лечения больных ОХП имеют клиничко-морфологические формы холецистита и наличие осложнений. Согласно принятой в 1992 году классификации Атланта, развитие острого панкреатита легкой степени наблюдалось среди больных с флегмонозной и гангренозной формами острого холецистита. Случаев с панкреатитом средней тяжести и тяжелой степени среди наших больных при поступлении не наблюдалось (табл. 1).

Таблица 1. - Клинические формы холецистита и их осложнения (n=130)

Характер заболеваний	Контрольная группа (n=70)		Основная группа (n=60)		Всего (n=130)	
	абс	%	абс	%	кол.	%
ЖКБ. Острый катаральный холецистит. Отёчный панкреатит	23	32,8	20	33,3	43	33,1
ЖКБ. Острый флегмонозный холецистит. Отёчный панкреатит	13	18,6	8	13,3	21	16,1
ЖКБ. Острый гангренозный калькулёзный холецистит. Отёчный панкреатит.	16	22,8	15	25,0	31	23,8
ЖКБ. Острый флегмонозный холецистит. Холедохолитиаз. Отёчный панкреатит	14	20,0	12	20,0	26	20,1
ЖКБ. Острый гангренозный холецистит. Холедохолитиаз. Отёчный панкреатит	4	5,7	5	8,3	9	6,9

Примечание: $p < 0,05$ – при сравнении между группами (по критерию χ^2)

У всех пациентов как основной, так и контрольной группы были отмечены деструктивные формы калькулёзного холецистита. В том числе катаральная форма была отмечена у 33,8%, флегмонозная форма – 16,1% и гангренозная – 30,0% больных панкреатитом. В 36 (27,7%) наблюдениях острый калькулёзный холецистит осложнялся холедохолитиазом без явлений механической желтухи.

Большое значение для диагностики больных с ОХП и выбора наиболее обоснованного метода лечения имеют комплексные клинические и лабораторно-инструментальные обследования.

Методы исследования

Всем больным с ОХП было проведено всестороннее тщательное клиническое обследование.

У наблюдаемых нами больных изучались такие показатели системы гемостаза, как время свертывания крови по Ли-Уайту, время рекальцификации, протромбиновый индекс, тромботест, толерантность плазмы к гепарину, уровень содержания свободного гепарина, фибринолитическая активность крови и время ретракции кровяного сгустка. Также исследовались показатели уровня общего белка, содержание прямого билирубина в сывороточной крови, определяемое унифицированным способом Ендрасека-Грефа, а также уровень содержания мочевины в биологических жидкостях, определяемый с помощью диацетилинового способа.

Уровни содержания АсАт и АлАт в сывороточной крови вычисляли способом Райтнека-Френкеля путем оценки интенсивности окрашивания материала при соединении динитрофинилгидрозина с пировиноградной кислотой, образующейся вследствие реакции переаминирования. Выраженность эндогенной интоксикации определяли по уровню ЛИИ с использованием формулы Кальф-Калифа, а также по гематологическому показателю интоксикации (ГПИ), вычисляемому по следующей формуле:

$$\text{ГПИ} = \text{ЛИИ} \times \text{КЛХС}$$

где: КЛ - поправочный коэффициент для показателя СОЭ.

Показатели С-реактивного белка (СРБ) определяли турбодиаметрическим способом (средний показатель в норме составляет $3 \pm 3 \text{ мг/л}$) (диагностический кит фирмы «ORIONDIAGNOSTIKA», Финляндия). Определение уровней диеновых конъюгат (ДК) и малонового диальдегида (МДА) проводилось методом Стальной с использованием усовершенствованного способа Л.И. Андреевой. Уровень цитокинов определяли путем проведения трехфазного иммуоферментного анализа в системе бидетерминантного определения антигена с использованием пероксидазы в количестве индикаторного фермента с помощью стандартного набора «Цитокин» согласно рекомендациям разработчика. Определение уровня содержания в сывороточной крови ИЛ-6 и ФНО α проводилось способом ИФА. Микробиологическое исследование желчи, а также материала, взятого при биопсии стенок желчного пузыря, с изучением особенностей микрофлоры выполнялось на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

Для диагностики ОХП, а также при проведении пунктирно-дренирующих вмешательств на желчном пузыре эффективно применялось ультразвуковое оборудование фирм «Toshiba» и «Siemens»-CV-70 (производство ФРГ) с использованием линейных и секторальных датчиков частотой 3,5 и 5 МГц. При проведении пунктирных вмешательств на желчном пузыре использовались тонкие, гибкие иглы Chiba размерами 1520 мм и калибром 16-23G (1,66-0,64 мм). При дренирующих процедурах на желчном пузыре использовались специальные катетеры диаметром 67 Fr (French), что соответственно шкале Шарьера составляет 2,0-2,3 мм.

Эндоскопическая ультрасонография выполнялась с использованием эндоскопического УЗ-комплекса фирмы Olympus UM-20 (Япония), с частотой сканирования 7,5 - 12 МГц.

Рентгенологические исследования выполнялись с использованием рентгенологического оборудования фирмы «Rotade» E7843X (Китай).

Компьютерную томографию (КТ) органов гепатопанкреатобилиарной зоны по показаниям проводили в ГУ ГМЦ №2 на аппарате «NEUSOFT» Model: 14106771, Китай.

При видеолaparоскопических вмешательствах, проводимых для диагностики и хирургического лечения, использовался лапароскоп фирмы «Karl-Storz» (производство ФРГ).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Соответствие количественных выборок нормальному закону распределения оценивалось по критерию Шапиро-Уилка. В случае отклонения характера распределения от нормального применялись непараметрические критерии статистического анализа. Количественные величины представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки (m), качественные - в виде абсолютного значения и его доли. Для сравнения двух независимых групп исследования между собой применялся U-критерий Манна-Уитни, а для сравнения зависимых групп между собой использовался T-критерий Уилкоксона. Сравнение нескольких независимых выборок проводилось по H-критерию Крускала-Уоллиса. При сравнении качественных показателей использовался критерий χ^2 , включая точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучение динамики лабораторных анализов крови у больных с ОХП показало, что возникают незначительные сдвиги по мере прогрессирования деструктивных изменений в желчном пузыре и поджелудочной железе, а также развитие осложнений. Так, биохимические показатели крови при остром флегмонозном и

гангренозном холецистопанкреатите без сочетания с холедохолитазом оказались в пределах нормы, тогда как у пациентов с острым флегмонозным холецистито-панкреатитом, осложненным холедохолитиазом, уровень билирубина составил $22,1 \pm 0,9$ мкмоль/л, что относительно ниже, чем при остром гангренозном холецистито-панкреатите с холедохолитиазом - $24,3 \pm 0,7$ мкмоль/л. Из показателей цитолитических ферментов достоверные различия есть только по показателям АлАт $0,61 \pm 0,14$ ммоль/гл и $0,70 \pm 0,13$ ммоль/л соответственно.

Ощутимые сдвиги у больных в данной группе наблюдали в показателе амилазы крови $41,2 \pm 1,9$ г/л и $43,4 \pm 2,3$ г/л и диастазы мочи $259,3 \pm 4,6$ г/ч/л и $286,5 \pm 4,5$ г/ч/л.

При дальнейшем исследовании показателей гемостаза у больных с ОХП установлено, что чем выраженнее морфологические изменения в стенке желчного пузыря и в паренхиме поджелудочной железы, тем значительнее изменения в микроциркуляции стенок желчного пузыря и реологии крови. Необходимо отметить, что ощутимые сдвиги наблюдаются в показателях гемостаза у пациентов пожилого и старческого возраста.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при ОХП лабораторные биохимические данные лишь относительно доказывают факт развившихся деструктивных изменений в стенке желчного пузыря и в паренхиме поджелудочной железы, что подтверждает целесообразность дооперационного обследования больных.

С целью проведения микробиологического исследования у 60 пациентов с различными формами ОХП производили посев желчи после её взятия при холецистэктомии или во время проведения пункционно-дренирующих вмешательств, выполняемых под УЗ-контролем ($n=8$), а также производилась биопсия стенок удаленного желчного пузыря. При проведении данного исследования была обнаружена различная бактериальная флора.

При анализе результатов посева желчи, наличие бактериохоллии отмечали у всех 60 исследуемых больных, с различным ростом бактериальной флоры.

При микробиологическом исследовании материала, полученного при биопсии стенок желчного пузыря, было установлено, что рост числа бактерий повышается по мере нарастания деструктивных изменений в стенках желчного пузыря.

Полученные нами результаты бактериологического анализа желчи и биопсийного материала, взятого со стенок желчного пузыря, свидетельствуют об идентичности этиологических факторов возникновения деструктивных изменений при остром холецистопанкреатите, что, в свою очередь, говорит о наличии прямой

зависимости интенсивности бактериальной контаминации желчи и структур желчного пузыря от выраженности деструктивных изменений у больных с ОХП.

В дальнейшем для более всестороннего и глубокого понимания сущности выраженности интоксикационного синдрома у больных с различными формами ОХП нами были изучены некоторые показатели маркеров эндотоксемии.

Степень интенсивности эндогенной интоксикации при ОХП в первую очередь зависит от продолжительности течения патологии, характера воспалительных изменений в структурах желчного пузыря, а также от степени выраженности бактериальной контаминации желчи. У больных с катаральной формой холецистита наблюдались умеренные изменения в показателях ЛИИ ($3,5 \pm 0,2$ усл.ед.) и МСМ ($754,23 \pm 42,6$ мкг/л), в то время как в группах пациентов с флегмонозной и гангренозной формами холецистита данные изменения были более выраженными – уровень ЛИИ составил в среднем $4,7 \pm 0,4$ и $4,9 \pm 0,5$ усл.ед соответственно, а показатели МСМ составили в среднем $875,5 \pm 46,2$ и $1127,3 \pm 47,1$ мкг/мл соответственно. Данные показатели указывают на наличие значительных воспалительных изменений в структурах желчного пузыря.

Результаты исследования материала, полученного при биопсии стенок желчного пузыря, после холецистэктомии у больных с различными формами ОХП показали, что между интенсивностью эндогенной интоксикации, выраженностью бактериальной контаминации желчи и структур желчного пузыря имеется прямая зависимость - чем выше интенсивность эндогенной интоксикации и бактериальной контаминации, тем более выраженными являются патоморфологические изменения в структурах желчного пузыря.

При остром холецистопанкреатите продукты ПОЛ, являющиеся своеобразным «первичным медиатором» стресса, считаются ранними регуляторными метаболитами, которые способствуют повреждению мембран железистых тканей поджелудочной железы. Увеличение активности продуктов ПОЛ, возникающее вследствие воспалительных и ишемических процессов, прежде всего билиарного генеза, уменьшения числа природных антиоксидантов, приводит к поражению клеточных мембран поджелудочной железы.

Изучение выраженности процессов ПОЛ в плазме крови у больных с острым холецистопанкреатитом приведены в таблице 2.

Таблица 2. - Показатели ПОЛ плазмы крови при остром холецистопанкреатите (n=60)

Показатели ПОЛ	Катаральный холецистопанкреатит (n=20)	Флегмонозный холецистопанкреатит (n=20)	Гангренозный холецистопанкреатит (n=20)	p
ДК, ед.	0,91±0,08	1,42±0,03 p ₁₋₂ <0,001	1,82±0,07 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	<0,001
МДА, мкмоль/л	2,4±0,2	2,9±0,2 p ₁₋₂ <0,05	3,5±0,3 p ₁₋₃ <0,01 p ₂₋₃ <0,05	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁₋₂ - статистическая значимость различия показателей между катаральной и флегмонозной формами холецистопанкреатита, p₁₋₃ - между катаральной и гангренозной формами, p₂₋₃ - между флегмонозной и гангренозной формами (по U-критерию Манна-Уитни)

Из выше указанной таблицы видно, что в группе пациентов с флегмонозной и гангренозной формами холецистопанкреатита, в частности с сочетанием холедохолитиаза, дисфункцией сфинктера Одди и явлениями холангита, в сыворотке крови наблюдается достоверное повышение уровней цитокинов ИЛ-6 и ФНО α . Так, содержание ИЛ-6 и ФНО α в сывороточной крови у данных пациентов составило от 136,6±8,4пг/мл до 173,5±9,3пг/мл и 28,3±1,7 до 43,7±1,6пг/м соответственно.

В дальнейшем для более детального исследования механизмов возникновения морфофункциональных изменений в паренхиме поджелудочной железы у больных с различными формами ОХП в 60 случаях изучались показатели цитокинового профиля, т.е. медиаторов воспаления в сыворотке крови (табл. 3).

Таблица 3. - Некоторые показатели уровней цитокинов в сыворотке крови при остром холецистопанкреатите (n=60)

Показатели	Катаральный холецистопанкреатит (n=20)	Флегмонозный холецистопанкреатит (n=20)	Гангренозный холецистопанкреатит (n=20)	p
ИЛ-6, пг/мл	103,4±7,2	136,6±8,4 p ₁₋₂ <0,01	173,5±9,3 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,01	<0,001
ФНО α , пг/мл	16,4±1,5	28,3±1,7 p ₁₋₂ <0,001	43,7±2,6 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁₋₂ - статистическая

значимость различия показателей между катаральной и флегмонозной формами холецистопанкреатита, p_{1-3} - между катаральной и гангренозной формами, p_{2-3} - между флегмонозной и гангренозной формами (по U-критерию Манна-Уитни).

Было установлено, что особенно у больных с флегмонозными и гангренозными формами холецистопанкреатита, в частности в сочетании с холедохолитиазом, с дисфункцией сфинктера Одди и с явлениями холангита, в сыворотке крови наблюдается достоверное повышение содержания цитокинов ИЛ-6 и ФНО α . Так, уровни ИЛ-6 и ФНО α в сыворотке крови у пациентов с флегмонозным и гангренозным холецистопанкреатитом составили $136,6 \pm 8,4$ пг/мл и $173,5 \pm 9,3$ пг/мл и $28,3 \pm 1,7$ и $43,7 \pm 1,6$ пг/м соответственно.

Всем больным при поступлении выполнялось ультразвуковое исследование органов гепатопанкреабилиарной зоны.

УЗИ позволило выявить наличие камней, количество и их размеры в просвете желчного пузыря (рис. 3).

При проведении УЗ исследования большое значение имеет оценка степени возникающих в структурах желчного пузыря таких изменений, как слоистость и увеличение размеров его стенок более 3 мм. При ультрасонографии можно обнаружить заметное увеличение толщины стенок желчного пузыря его размеров, а также наличие деформационных изменений в стенах органа. В 18 случаях при УЗ-исследовании у пациентов были обнаружены конкременты в просвете экстрапеченочной протоковой системы, которые визуализируются в виде гиперэхогенных включений с наличием акустической дорожки. Стоит отметить, что с помощью УЗИ можно определить повышение давления в желчных протоках, оценить состояние интра- и экстрапеченочных желчных протоков и произвести дифференциацию с другой патологией желчевыводящих путей.

При УЗИ у больных с ОХП, кроме наличия изменений в желчном пузыре и желчных протоках, также определяли увеличенные размеры поджелудочной железы (чаще в области её головки, нечеткую структуру контуров, увеличение эхогенности) и наличие жидкостных образований вокруг.

На сегодняшний день для диагностики ОХП широкое распространение получила эзофагогастродуоденоскопия, выполненная всем больным, которая позволяет выявить поражения желудка и двенадцатиперстной кишки по наличию косвенных признаков (явления дуоденальногастрального рефлюкса, лимфангиоэктазии на слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, наличие отека выраженного характера в области медиальных участков нисходящей части дуоденума, смещение большого сосочка ДПК вниз, симптом «манной крупы») ($n=12$). При сочетании данной патологии с холедохолитиазом ($n=6$) обнаруживаются признаки папиллита (гиперемия большого сосочка ДПК,

наличие геморрагий, отечность и увеличение ворсин в области устья большого дуоденального сосочка), а также признаки повышения давления в желчевыводящих протоках (наличие уплотнений в зоне интрамуральных участков общего желчного протока, смещение большого сосочка ДПК вниз, аритмичность/отсутствие оттока желчи).

Нами для дифференцированной диагностики, наряду с другими лучевыми методами, при необходимости, в 12 наблюдениях эффективно использована эндоскопическая ультрасонография. Это позволило разрешить сомнительные данные, полученные при других диагностических исследованиях, полноценно изучить структуру поджелудочной железы и расположенных вокруг неё тканей, оценить состояние билиарной проточной системы и поджелудочной железы, а также провести дифференциацию с другой патологией панкреатобилиарной системы.

У 10 пациентов, у которых наблюдались трудности при обнаружении камней в билиарной проточной системе с помощью УЗИ, при выявлении у них признаков билиарной гипертензии, деформационных изменений и увеличения диаметра Вирсунгова протока выполнялась компьютерная томография, которая считается наиболее информативным методом исследования.

На основании проведенных нами исследований анализа клинических проявлений, общего состояния больных, наличия сопутствующей патологии в различные сроки были проведены различные способы и методы оперативных вмешательств у больных с ОХП (табл. 4).

Таблица 4. - Характер оперативных вмешательств у больных с ОХП в зависимости от сроков их выполнения (n=130)

По срокам выполнения	Контрольная группа (n=70)	Основная группа (n=60)	p
Экстренные	34 (48,6%)	29 (48,3%)	>0,05
Отсроченные	36 (51,4%)	31 (54,7%)	>0,05
Всего	70 (100,0%)	60 (100,0%)	

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

Экстренные оперативные вмешательства были выполнены у 34 (48,6%) пациентов из контрольной группы и у 29 (48,3%) пациентов из основной группы, а отсроченные операции выполнялись у 36 (51,4%) больных контрольной группы (n=36) и у 31 (54,7%) больного из основной группы.

Нами в клинике разработана методика локальной медикаментозной терапии острого холецистопанкреатита (рац. удост. №3415/R406).

Суть данного способа заключается в следующем: после завершения лапароскопической холецистэктомии параумбиликальная троакарная рана расширяется, производится кожный разрез длиной 2-3 см с рассечением

подкожной клетчатки. По окончании этапа выделения круглой печеночной связки и определения пупочной вены выполняется её реканализация с использованием пуговчатого зонда, по которому проводится подключичный катетер, вплоть до проксимальных участков портальной вены, после чего катетер фиксируется с помощью капроновой нити.

В послеоперационном периоде через установленный катетер в кровеносное русло вводят антибиотики широкого спектра действия: цефалоспорины – цефтриаксон 1,0 + препараты, подавляющие функцию поджелудочной железы – сандостатин 300-600мкг + антиоксиданты – мексидол 200 мг - в течение до 7 суток. По мере снижения показателей эндотоксемии, цитокинового статуса и показателей перекисного окисления липидов в крови и улучшения общего состояния больного (7-8 сутки) катетер удаляется.

На 3-5-е сутки после введения препаратов через круглую печеночную связку у больных с ОХП наблюдалось снижение показателей эндотоксемии: уровень СРБ снизился до $113,1 \pm 11,8$ мг/л, количество лейкоцитов уменьшилось до $4,3 \pm 0,7 \times 10^9$ /л, показатели ЛИИ в среднем составили $3,5 \pm 0,2$ усл.ед, МСМ - $654,23 \pm 40,2$ мкг/мл, перекисного окисления липидов - ДК - $0,84 \pm 0,23$ ед., МДА - $2,1 \pm 0,2$ мкмоль/л, цитокинового профиля - ИЛ-6 - $102,4 \pm 8,2$ пг/мл и ФНО α - $14,3 \pm 1,6$ пг/мл. Необходимо отметить, что вышеуказанные показатели после обычного, традиционного внутривенного и внутримышечного введения лекарственных средств у больных с ОХП были значительно хуже.

При выполнении видеолaparоскопической холецистэктомии, когда возникает необходимость проведения интраоперационной холангиографии с целью подтверждения или исключения наличия конкрементов в желчевыводящих путях, выяснения состояния терминального отдела холедоха и для исключения патологии этой области, нами разработан видеолaparоскопический интраоперационный пункционный способ холангиографии через пузырный проток, который облегчает проведение манипуляции (рац. удост. №№000311).

Необходимо отметить, что немаловажную роль для эффективности лечения пациентов с ОХП играет выбор наиболее оптимального способа хирургического вмешательства. У наблюдаемых нами пациентов с ОХП производились различные хирургические вмешательства (табл. 5).

Таблица 5. - Характер оперативных вмешательств при ОХП у больных основной группы (n=60)

Название операции	Основная группа (n=60)	
	abc	%
Лапароскопическая холецистэктомия. Дренирование подпеченочного пространства	34	56,6

Продолжение таблицы 5		
Лапароскопическая холецистэктомия. Дренирование холедоха по Керу. Дренирование подпеченочного пространства	7	11,7
Лапароскопическая холецистэктомия + ЭПСТ. Дренирование подпеченочного пространства	10	16,7
Пункция с дренированием желчного пузыря под УЗ-контролем с последующей лапароскопической холецистэктомией. Дренирование подпеченочного пространства	9	16
Всего	60	100

Как видно из представленной таблицы, лапароскопическая холецистэктомия, дренирование подпеченочного пространства выполнено в 34 (56,6%) случаях у больных с ОХП; лапароскопическая холецистэктомия, холедохолитотомия с дренированием холедоха по Керу – в 7 (11,7%) наблюдениях и лапароскопическая холецистэктомия + ЭПСТ с дренированием подпеченочного пространства – в 10 случаях при ОХП, сочетанном с холедохолитиазом. В 9 (16%) случаях при ОХП у больных с сопутствующими соматическими заболеваниями и у больных пожилого и старческого возраста на первом этапе выполнялись пункционные вмешательства с дренированием желчного пузыря под визуальным УЗ-контролем, далее на втором этапе после улучшения общего состояния больных и показателей эндотоксемии, а также адекватной предоперационной подготовки производилась лапароскопическая холецистэктомия с дренированием подпеченочного пространства.

Принимая во внимание воздействие операционного стресса на исход заболевания, в 9 (15,0%) наблюдениях основной группы выставлены показания для неотложных чрескожно-дренирующих вмешательств. Все пациенты находились в зоне риска по таким критериям, как возраст старше 60 лет, госпитализация более 24 часов от момента приступов ОХП, деструктивные изменения стенки желчного пузыря, наличие тяжелой сопутствующей патологии (ИБС, сахарный диабет, гипертоническая болезнь). Эти пациенты были включены в группу «высокого» риска. При этом в первые 6 часов от момента госпитализации у 3 (33,3%) больных во время УЗ-сонографии по вышеуказанным критериям, совместным решением с реаниматологами диагностическая процедура была трансформирована в лечебную, т.к. из-за выраженной картины ОХП имелись показания к наложению холецистостомы под УЗ-контролем.

Необходимо отметить, что после выполнения чрескожно-дренирующих вмешательств на желчном пузыре под УЗ – контролем отмечается заметное улучшение общего состояния пациентов на фоне снижения показателей эндотоксемии.

Так, спустя 2-3 суток после проведения чрескожно-дренирующих процедур на желчном пузыре под визуальным УЗ-контролем отмечалось снижение основных показателей эндотоксемии: уровень ЛИИ в среднем составил $2,37 \pm 0,10$ ед, показатели МСМ - $644,15 \pm 45,3$ мкг/мл, а средний уровень лейкоцитов - $6,2 \pm 0,4 \times 10^9$ /л.

Пункционно-дренирующие методы хирургического вмешательства, выполняемые под УЗ-контролем, в последующем позволили после улучшения общего состояния пациентов производить радикальные хирургические вмешательства, т.е. лапароскопическую холецистэктомию.

У больных контрольной группы традиционная открытая холецистэктомия, дренирование подпеченочного пространства выполнены в 52 (74,3%) наблюдениях. В 13 (18,6%) случаях произведена традиционная холецистэктомия открытыми методами, холедохолитотомия, дренирование общего желчного протока по Робсону, дренирование подпеченочного пространства и у 5 (7,1%) пациентов выполнялась традиционная открытая холецистэктомия с ХДА по Юрашу-Виноградову, дренирование подпеченочного пространства.

На основании проведенного исследования нами разработан алгоритм диагностики и хирургического лечения больных с ОХП (рис. 1).

Суть разработанного алгоритма заключается в том, что чем тяжелее состояние пациента с ОХП, тем меньше его надо подвергать хирургической агрессии. Для это в стадии диагностики, наряду с жалобами, анамнезом заболевания, объективными и клиническими проявлениями заболевания, необходимо анализировать результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Вместе с тем, этапы диагностического алгоритма должны охватывать такие важные показатели, как уровни продуктов ПОЛ и цитокинового профиля. Для определения выбора тактики хирургического лечения важную роль играют лучевые (УЗИ, КТ) и эндоскопические (ФГДС, ЭУС) методы исследования.

Закономерно, что при неосложненных формах ОХП предпочтение следует отдавать ЛХЭ. ОХП, сопровождающийся картиной холедохолитиаза, с учётом тяжести состояния больных, подлежит ЛХЭ с дренированием холедоха, а в тяжёлых случаях предпочтительна двухэтапная тактика: ЛХЭ + ЭПСТ.

Особый контингент пациентов составляют лица «высокого» риска, где хирургическая агрессия чревата летальным исходом. В таких ситуациях мы настоятельно рекомендуем миниинвазивные декомпрессивные вмешательства (холецисто/холангиостомия) под УЗ-

контролем. После стабилизации состояния больных вторым этапом производится ЛХЭ.



Рисунок 1. - Алгоритм диагностики и хирургического лечения острого холецистопанкреатита

Большое значение при изучении пациентов с ОХП имели непосредственные результаты их хирургического лечения. В таблице 7 приведен анализ возникших в послеоперационном периоде осложнений у наблюдаемых нами больных.

Таблица 7. - Послеоперационные осложнения у больных с острым холецистопанкреатитом

Характер осложнения	Контрольная группа (n=70)		Основная группа (n=60)		p
	абс.	%	абс.	%	
Нагноение раны	3	4,3	-	-	
Нагноение троакарной раны	-	-	1	1,7	
Послеоперационные кровотечения	2 (1)	2,9 (1,4)	1	1,7	>0,05
Послеоперационные желчеистечения	2	2,9	1	1,7	>0,05
Подпеченочный абсцесс	1	1,4	-	-	
Острый инфаркт миокарда	1 (1)	1,4 (1,4)	1 (1)	1,7 (1,7)	>0,05
Послеоперационная пневмония	3 (1)	4,3 (1,4)	-	-	
Панкреонекроз	2 (1)	(2,9) (1,4)	-	-	
Всего	14 (4)	20,0 (5,7)	4 (1)	6,7 (1,7)	<0,05 <0,05

Примечание: в скобках указано количество летальных исходов; p - статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Среди 70 больных контрольной группы развитие осложнений после хирургических вмешательств в ближайшем послеоперационном периоде наблюдалось у 14 (20,0%) пациентов. При этом нагноение лапаротомной раны возникло у 3 (4,3%) больных, послеоперационное желчеистечение - у 2 (2,9%), кровотечение - у 2 (2,9%), подпеченочный абсцесс - у 1 (1,4%), острый инфаркт миокарда - у 1 (1,4%), послеоперационная пневмония - у 3 (4,3%) пациентов и ещё у 2 (2,9%) больных развился панкреонекроз. Летальный исход при этом в данной группе больных наблюдался в 4 (5,7%) случаях, причинами которого в 2-х случаях являлось развитие множественной органной недостаточности, в одном случае - развитие интоксикации и ещё в одном случае - острый инфаркт миокарда. В остальных 8 (11,4%) случаях комплексное консервативное лечение оказалось эффективным.

После выполнения различных хирургических вмешательств у пациентов основной группы развитие осложнений в ближайшем послеоперационном периоде наблюдалось в 4 (6,7%) случаях, при этом в одном случае возникло нагноение троакарной раны, также в одном случае развилось послеоперационное кровотечение и ещё у одного больного - послеоперационное желчеистечение. У 1 (1,7%) пациента

развился острый инфаркт миокарда, что стало причиной летального исхода.

Рассматривая результаты лечения у больных обеих групп с ОХП, пришли к заключению, что холецистэктомия лапароскопическим способом, а также применение пункционно-дренирующих вмешательств под визуальным УЗ-мониторингом на желчном пузыре, т.е. миниинвазивных вмешательств, у больных с отягощенным соматическим статусом в ближайшем послеоперационном периоде показали лучшие результаты, чем при выполнении открытой традиционной холецистэктомии.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали, что применение у больных с ОХП миниинвазивных оперативных вмешательств в сочетании с разработанными и усовершенствованными методами хирургического лечения острого холецистопанкреатита, а также с локальным введением лекарственных препаратов через круглую связку печени способствуют снижению интенсивности воспалительных изменений в панкреатобилиарной зоне после холецистэктомии, а также повышают эффективность профилактики прогрессирования острого панкреатита. Кроме того, у таких больных отмечается более гладкое течение послеоперационного периода, наблюдается подавление возникших системных мембранодестабилизирующих процессов и снижение интенсивности эндотоксемии и процессов ПОЛ, которые относятся к числу наиболее значимых факторов развития и прогрессирования острого воспалительного поражения поджелудочной железы и других гнойно-воспалительных процессов в гепатопанкреатобилиарной зоне.

ВЫВОДЫ

1. На самых ранних сроках острого холецистопанкреатита отмечается заметное повышение показателей продуктов перекисного окисления липидов, эндотоксемии и цитокинового статуса, связанных с функциональным статусом желчного пузыря и поджелудочной железы.
2. Эффективными инструментальными методами диагностики клинических форм острого холецистопанкреатита являются комплексное ультразвуковое исследование, эзофагогастродуоденоскопия, эндоскопическая ультрасонография, а также компьютерная томография.
3. Лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с разработанными и усовершенствованными методами хирургического лечения острого холецистопанкреатита – локальным подведением лекарственных средств через круглую связку печени - позволяют в значительной степени улучшить функциональное состояние поджелудочной железы и результаты лечения больных острым холецистопанкреатитом.

4. Пункционно-дренирующие вмешательства под УЗ-контролем при ОХП у больных с сопутствующими соматическими заболеваниями, пожилого и старческого возраста являются эффективным методом лечения острого холецистопанкреатита, позволяют выполнить радикальное оперативное вмешательство в благоприятных условиях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения различных клинических форм и ранней диагностики острого деструктивного (флегмонозного и гангренозного) холецистопанкреатита целесообразно изучить показатели уровней перекисного окисления липидов, эндогенной интоксикации и цитокинового профиля в сыворотке крови.
2. Для улучшения непосредственных результатов лечения острого холецистопанкреатита всем пациентам рекомендуется посев желчи для определения степени выраженности её обсеменения микроорганизмами, а в раннем послеоперационном периоде - проведение антибактериальной терапии, согласно их чувствительности.
3. Лапароскопическая холецистэктомия является безопасной и вполне выполнимой операцией при отсутствии тяжелой соматической патологии и после нормализации показателей эндотоксемии. Проведение интраоперационного лапароскопического пункционного способа холангиографии через пузырный проток является целесообразным при сомнительных ситуациях для исключения наличия конкрементов в холедохе и другой патологии.
4. В комплексе терапии острого холецистопанкреатита после холецистэктомии целесообразно введение лекарственных веществ в локальный воспалительный очаг и паренхиму поджелудочной железы по разработанной методике с использованием антиоксиданта, антибиотика и препарата, подавляющего функцию поджелудочной железы, в течение 5-7 суток.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Ёров, Ё.Б. Диагностика и лечение острого холецистопанкреатита / Ё.Б. Ёров, Н.Д. Мухиддинов, К.Х. Болтуев // Годичная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященная 90-летию профессора С. И. Рахимова. Душанбе, 2012.-С.-200-201.
2. Ёров, Ё.Б. Усули чаррохии холетсистопанкреатити шадид / Ё.Б. Ёров, Н.Д. Мухиддинов, К.Х. Болтуев // Авчи Зухал. – 2012. - №2.-С.9-11.
3. Ёров, Ё.Б. Малоинвазивная технология в лечении больных с острым калькулезным холециститом на фоне сахарного диабета / Ё.Б. Ёров, Н.Д.Мухиддинов, А.Д. Сангинов, З.Х. Газиев // «Актуальные вопросы современной медицины». Апрель 2013г., г. Иркутск - С.433.

4. Ёров, Ё.Б. Лапароскопическая холецистэктомия у больных с острым холецистопанкреатитом калькулезного генеза / Ё.Б. Ёров, Н.Д. Мухиддинов, К.Х. Болтуев // Сборник научных статей 61-ой годичной научно-практических конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. Душанбе 29-30 ноября.- 2013 г.-С.347-348.
5. Ёров, Ё.Б. **Острый холецистопанкреатит: этиопатогенез, клиника диагностика и лечение** / Ё.Б. Ёров, Н.Д. Мухиддинов // **Здравоохранение Таджикистана. – 2014. - № 3. – С. 70-77.**
6. Ёров, Ё.Б. Оптимизация диагностики острого холецистопанкреатита / Ё.Б. Ёров, Н.Д. Мухиддинов, У.У.Джабборов, Х.К.Рустамов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения, Душанбе. - 2015. - С. 163-164.
7. Ёров, Ё.Б. **Лечение острого холецистопанкреатита конюляцией круглой связки печени** / Ё.Б. Ёров, Н.Д. Мухиддинов // **Вестник Авиценны. - 2015. - №1. - С-29-32.**
8. Ёров, Ё.Б. Эндовидеохирургические вмешательства при холецистохоледохолитиазе / Ё.Б. Ёров, Н.Д. Мухиддинов, Н.Г.Курбонов // «Новые направления развития медицинской науки и образования». Материалы ежегодной 26-й научно-практической конференции. г. Душанбе – 2020, С. 84-85.
9. Ёров, Ё.Б. **Видеолапароскопическая холецистэктомия с холедолитотомией при желчекаменной болезни, осложнённой механической желтухой** / Ё.Б. Ёров, Н.Д. Мухиддинов, Х.Р. Рабиев, // **Проблемы гастроэнтерологии. - 2020. - №3-4. С-21-26.**
10. Ёров, Ё.Б. **Дифференцированная хирургическая тактика при остром холецистопанкреатите** / Ё.Б. Ёров, Х.Р. Рабиев // **Вестник постдипломного образования в сфере здравоохранения. - 2021. - №4. - С.5-13.**
11. Ёров, Ё.Б. **Особенности биохимических изменений у больных с острым холецистопанкреатитом** / Ё.Б. Ёров // **Вестник постдипломного образования в сфере здравоохранения. – 2022. - №1. – С.12-19.**

Рационализаторское предложение

1. Ёров Ё.Б., Мухиддинов Н.Д., Курбонов Н.Г., Рабиев Х. «Видеолапароскопический интраоперационный пункционный способ холангиографии через пузырный проток». Рац.удост. № 000311, выданное ГОУ ИПО в СЗ РТ от 20.04.2020г.
2. Ёров Ё.Б., Мухиддинов Н.Д., Болтуев К.Х. «Способ медикаментозной терапии путем введения препаратов в круглую связку печени при остром холецистопанкреатите» Рац.удост. № 3415/R406, выданное ТГМУ им. Абуали ибни Сино от 04.02.2021г.

СПИСОК СОКРАЩЕННЫХ СЛОВ

ДК- диеновый конъюгат
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ИЛ – интерлейкин
КТ – компьютерная томография
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия
МДА – малоновый диальдегид
МСМ – молекулы средней массы
ОХП – острый холецистопанкреатит
ПОЛ – перекисное окисление липидов
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФНО α – фактор некроза опухоли
ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

Сдано в печать 22.04. 2022 г.
Подписано в печать 23.04. 2022г.
Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии
Министерства образования и науки РТ
г. Душанбе, ул. Лахути 6, 1 проезд