

На правах рукописи

Абрамов Евгений Игоревич

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ
ЖЕЛТУХОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ**

14.01.17 – Хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: **Михайлова Светлана Александровна** доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Официальные оппоненты: **Онищенко Сергей Вальдемарович** доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»

Гарипов Рим Мухарямович доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « 24 » апреля 2020 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 999.053.03 на базе на заседании диссертационного совета Д 999.053.03 на базе ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет» по адресу: 625023 г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 625023, г. Тюмень, улица Одесская, д. 54, www.tyumsmu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 года.

Ученый секретарь
Совета по защите диссертаций
на соискание ученой степени
кандидата наук, доктора наук
кандидат медицинских наук



Ефанов Андрей Владиславович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Ежегодно в мире регистрируется постоянный прирост заболеваемости онкопатологией (Давыдов М.И., 2014; Каприн А.Д., 2016; Torre L.A., 2015; Brunot A., 2016). Среди онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта злокачественные опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны составляют до 15% и имеют тенденцию к увеличению (Шабунин А.В., 2014; Каприн А.Д., 2016; Siegel R.L., 2015). При этом в 70-95% случаях они осложняются развитием механической желтухи (Ившин В.Г., 2003; Патютко Ю.И., 2011; Huc1 T., 2016).

Лечение больных с механической желтухой опухолевой этиологии остается одной из сложнейших проблем хирургии ввиду высокого уровня послеоперационных осложнений и летальности (Алексейцев А.В., 2012; Гальперин Э.И., 2014). Для улучшения непосредственных результатов хирургического лечения данной группы пациентов многие авторы предлагают применять двухэтапную тактику лечения с выполнением наружного или внутреннего дренирования билиарного тракта (Гальперин Э.И., 2011; Griffin J.F., 2015; Abdullah S.A., [et al.], 2017). Для определения необходимости применения двухэтапного лечения рекомендуют использовать как эмпирические временные периоды (Kawarada Y., 1995), так и лабораторное исследование сыворотки крови, в первую очередь уровня общего билирубина (Шахбазян О.Г., 2013; Lin S.C. [et al.], 2010). Однако в литературе нет единого мнения о критическом уровне билирубина, при котором необходима декомпрессия (Гальперин Э.И., 2011; Патютко Ю.И., 2011; Van der Gaag N.A. 2010).

Желчь, являясь непосредственным продуктом жизнедеятельности гепатоцитов, является маркером их состояния. Учитывая легкость забора материала при наружном дренировании желчных протоков, а также повсеместную возможность биохимического исследования, оценка состава желчи может являться ценным диагностическим методом (Kimura Y. [et al.] 2007). В литературе данному вопросу посвящены отдельные публикации (Арипова Н.У., 2010; Соснин Д.Ю., 2012; Тарасенко С.В., 2013). Остается неисследованным вопрос оценки активности ферментов цитолиза и холестаза в желчи, изменения концентрации биохимических параметров желчи в процессе декомпрессии, оптимального времени начала реинфузии желчи в ЖКТ.

Недостаток сведений по вопросу показаний для декомпрессии желчных протоков перед радикальными и паллиативными операциями, отсутствие данных об изменении биохимических параметров желчи в процессе декомпрессии, неудовлетворенность хирургов результатами лечения больных данной категории послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования: Улучшение результатов хирургического лечения больных с механической желтухой злокачественного генеза путем снижения уровня ранних послеоперационных осложнений и летальности за счет разработки оптимального тактического лечебного алгоритма, основанного на определении точных показаний для осуществления декомпрессии, определения оптимальной

длительности декомпрессии, сроков начала реинфузии желчи в ЖКТ и выявления факторов, увеличивающих вероятность послеоперационных осложнений.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ различных способов желчной декомпрессии при механической желтухе опухолевой этиологии и определить наиболее оптимальный для предварительного и окончательно дренирования.

2. Изучить диагностическую ценность биохимического исследования желчи в процессе желчной декомпрессии.

3. Определить оптимальные сроки начала реинфузии желчи в ЖКТ после наружного дренирования билиарного тракта.

4. Выявить максимально допустимые уровни концентрации общего билирубина сыворотки крови для применения одноэтапной тактики хирургического лечения при паллиативных и радикальных операциях.

5. Провести анализ факторов, влияющих на течение раннего послеоперационного периода, разработать математическую модель для определения риска развития неблагоприятных исходов лечения.

Научная новизна исследования. Впервые установлена диагностическая ценность исследования биохимического состава желчи после наружных дренирующих вмешательств у больных с механической желтухой злокачественной этиологии, доказана возможность использования динамики изменения концентрации холестерина и активности щелочной фосфатазы желчи в качестве нового метода диагностики развития печеночной недостаточности в периоперационном периоде. Уточнены показания для применения одно- и двухэтапных хирургических вмешательств с учетом определения уровня общего билирубина сыворотки крови, определены оптимальные сроки билиарной декомпрессии по комплексу биохимических маркеров крови и желчи. Разработана математическая модель, позволяющая с высокой достоверностью прогнозировать риск развития послеоперационных осложнений.

На основании новых полученных данных о закономерностях, определяющих показания и сроки дренирования билиарной системы у больных с механической желтухой злокачественной этиологии, разработаны тактические подходы к хирургическому лечению, позволяющие уменьшить количество послеоперационных осложнений и снизить послеоперационную летальность.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Проведенное исследование позволяет предложить рекомендации для практического здравоохранения по выбору оптимальной тактики лечения больных с механической желтухой опухолевой этиологии. Выявлены факторы риска развития послеоперационных осложнений и летальных исходов. Определены сроки дренирующего этапа хирургического лечения, что важно для планирования повторной госпитализации, минимизации прогрессирования опухолевого процесса за время лечения. Показана возможность и ценность исследования желчи после наружных дренирующих вмешательств, простота забора материала и проведения данных исследований, возможность широкого тиражирования данной методики. Результаты исследования позволяют повысить качество лечения пациентов с опухолями ГПДЗ, осложненными обтурационной желтухой.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры Госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №1 от 30.08.2018).

Практические рекомендации, основанные на результатах научного исследования, внедрены в практическую работу отделения хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница (акт о внедрении от 03.04.2019); внедрены в практическую работу хирургического отделения ГБУЗ Областная клиническая больница № 2 (акт о внедрении от 06.03.2019), внедрены в работу отделения абдоминальной онкологии Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (акт о внедрении от 05.03.2019).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При индивидуальном планировании паллиативной операции определяющим уровнем концентрации общего билирубина крови, при котором необходимо проведение декомпрессии билиарного тракта является 120 мкмоль/л ($p=0,006$), при планировании радикальной операции – 50 мкмоль/л ($p=0,040$).
2. На основе биохимического исследования желчи после наружного дренирования желчных протоков установлено, что динамика изменения концентрации холестерина желчи может являться диагностическим критерием развития печеночной недостаточности в послеоперационном периоде.
3. В ходе исследования установлено, что начало реинфузии желчи в ЖКТ после наружного желчеотведения на 4-е сутки после дренирования позволяет снизить на 11,7% количество и тяжесть диспепсических симптомов, на 15,0% частоту печеночной энцефалопатии и приводит к более быстрой нормализации концентрации общего билирубина желчи, чем при реинфузии желчи с 1-х суток декомпрессии.
4. Применение разработанной тактики лечения с использованием математической модели на основе дискриминантного анализа для прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений позволяет снизить с 34,5% до 14,7% количество осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных механической желтухой опухолевой этиологии.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Диссертация написана автором. Достоверность результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций основаны на достаточном числе клинических наблюдений, использовании современных методов лабораторной и инструментальной диагностики. Статистическая обработка полученных данных произведена на персональном компьютере с помощью лицензированного пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistics», версия 17, с применением непараметрических методов. Проведенная 09.04.2019 комиссией ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России проверка первичной документации и материалов кандидатской диссертации подтвердила достоверность полученных данных, личное участие автора и правомочность основных положений, выводов и практических рекомендаций, вытекающих из полученных результатов.

Апробация работы.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на IV международной (IX итоговой) научно-практической конференции молодых ученых, Челябинск 2013; межрегиональной научно-практической конференции, выездном пленуме Научного общества гастроэнтерологов России, г. Челябинск, 2014; конференции специалистов хирургического профиля клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ министерства здравоохранения РФ, Челябинск 2019. Предварительная экспертиза диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры Госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России и проблемной комиссии № 3 ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России 18 апреля 2019 года.

Публикации по материалам диссертации.

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 4 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 3 в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science (Russian Science Citation Index – RSCI), PubMed, Scopus, Ulrich's Periodicals Directory).

Личный вклад автора

Диссертант осуществил сбор и обработку данных по историям болезни, разработал и заполнил карты обработки медицинских данных. Соискатель непосредственно участвовал в проведении хирургических вмешательств, самостоятельно выполнял дренирующие и паллиативные операции, ассистировал при радикальных операциях. Статистический анализ полученных данных с использованием статистических программ, подготовка публикаций и докладов по теме диссертационного исследования выполнены лично автором.

Объем и структура диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, объемом 154 страниц машинописного текста, и состоит из оглавления, введения, обзора научной литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка сокращений и списка литературы, содержащего 193 источника: 103 отечественных и 90 зарубежных. Работа иллюстрирована 31 таблицей, 16 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа была выполнена с учетом поставленных цели и задач на клинической базе кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в ГБУЗ «Челябинская Областная Клиническая Больница», в период с 2009 по 2014 годы. Вся медицинская часть научного исследования осуществлялась в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации". Этическим комитетом проведена этическая экспертиза диссертационного исследования (выписка №11 из протокола заседания Этического комитета ЮУГМУ от 09.11.2013 г.). Клинические исследования были нерандомизированными, когортными, проспективными с историческим контролем, контролируруемыми.

Критерии включения пациентов:

1. Наличие механической желтухи, вызванной опухолями БПДЗ.
2. Письменное согласие пациента на участие в научном исследовании и обработку персональных данных.

Критерии исключения пациентов:

1. Наличие при поступлении в клинику гнойно-септических осложнений, требующих экстренного хирургического вмешательства;
2. Терминальная стадия онкологического процесса с быстрым прогрессированием;
3. Общесоматические противопоказания к хирургическому лечению;
4. Отказ больного от лечения и участия в исследовании.

Диссертационное исследование состояло из четырех этапов. Всего в исследовании принимали участие 271 человек. Возраст пациентов колебался от 26 до 87 лет. Большую часть больных составили лица старше 60 лет - 161 (59,4%). Среди нозологических форм опухолей ГПДЗ встречались: РПЖ – 176 (64,9%) случаев; опухоль Клацкина - 22 (8,1%); рак БДС – 22 (8,1%); рак терминального отдела холедоха – 23 (8,5%); рак желчного пузыря – 14 (5,2%); сдавление желчных протоков другими ЗНО и метастазами в печень опухолей других локализаций – 14 (5,2%). Большую часть больных составили лица с запущенными формами ЗНО, при госпитализации имеющие III или IV стадию онкологического процесса – 193 (71,2%). У большинства пациентов - 221 (81,5%) - имелось одно или несколько сопутствующих заболеваний на момент поступления в клинику. При этом наиболее часто встречалась патология сердечно-сосудистой системы (ССС), а также заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Первым этапом проводилось исследование по выявлению факторов риска развития послеоперационных осложнений и построению на полученных данных математической модели прогнозирования неблагоприятных исходов хирургического вмешательства. За основу взяты данные историй болезни 237 пациентов, перенесших различные хирургические вмешательства (группы сравнения). Среди больных было 117 (49,4%) мужчин и 120 (50,6%) женщин. Нозологические формы были представлены: РПЖ – 151 (63,7%), опухоль Клацкина – 22 (9,3%), рак терминального отдела холедоха – 20 (8,4%), рак БДС – 16 (6,8%), рак желчного пузыря – 14 (5,9%), другие опухоли и их метастазы – 14 (5,9%). Из всего многообразия данных было выделено 15 переменных величин, которые могут оказывать влияние на риск развития послеоперационных осложнений. Изменение переменных соотнесено с исходами лечения. На основе изучения влияния наиболее значимых переменных с использованием дискриминантного анализа были сформированы функции зависимости риска развития послеоперационных осложнений от данных предоперационного обследования.

Вторым этапом из общего числа пациентов, подвергшихся хирургическим вмешательствам, выделена группа пациентов, перенесших паллиативные либо радикальные операции (общая группа сравнения). В данную группу вошло 145 пациентов, из них в 23 (15,9%) случаях применялась одноэтапная тактика хирургического лечения – группа сравнения 3, в 122 (84,1%) случаях – группа

сравнения 2 - использовалось предварительное дренирование билиарного тракта. В каждой группе больные были разделены в соответствии с характером операции, а также исходя из уровня общего билирубина крови на момент начала лечения. В группе сравнения 2 в 25 случаях (20,5%) выполнены радикальные операции, в 97 случаях (79,5%) паллиативные хирургические вмешательства. В группе сравнения 3 выполнено 3 (13%) радикальных вмешательства и 20 (87%) паллиативных операций. Проводилась оценка уровня послеоперационных осложнений и летальности в каждой группе в зависимости от исходной гипербилирубинемии и применения предоперационного дренирования. Средний возраст в группе сравнения 2 составил $M=62,3\pm 10,6$ лет, в группе сравнения 3 варьировался от 48 до 76 лет, $M=62,2\pm 9,7$ лет. При ступенчатом сопоставлении пациентов различных групп по результатам хирургических вмешательств в зависимости от уровня исходной гипербилирубинемии были вычислены допустимые значения концентрации общего билирубина сыворотки крови перед радикальными и паллиативными операциями, при которых нет необходимости в предоперационном дренировании билиарного тракта.

Третья часть исследования включала в себя биохимическое исследование желчи после наружного дренирования билиарного тракта. Согласно дизайну исследования в группу по исследованию желчи отнесены 221 пациент, которым выполнено наружное дренирование билиарного тракта. Из них у 78(35,3%) больных дренирование явилось окончательным методом лечения, 109(49,3%) пациентов группы сравнения и 34(15,4%) больных основной группы перенесли дренирование билиарного тракта как первый этап лечения. 27 пациентов с внутренним дренированием билиарного тракта в исследование биохимического состава желчи не включены. Среди пациентов было 117 (52,9%) мужчин и 104 (47,1%) женщин. Возраст больных составил $64,2\pm 12,3$ лет. Среди нозологических форм преобладал рак головки поджелудочной железы – 153 (69,2%), рак терминального отдела холедоха – 17 (7,7%), рак Клацкина – 15 (6,8%), рак БДС – 13 (5,9%), метастатическое поражение печени – 13 (5,9%), рак желчного пузыря – 10 (4,5%). В исследуемой группе пациентов наиболее часто диагностирована IV стадия ЗНО – 98 наблюдений (44,3%), III стадия встречалась у 61 пациента (27,6%), II стадия у 57 (25,8%) больных и I стадия у 5(2,3%) больных. Исследование биохимического состава желчи проводилось у больных после декомпрессии желчных протоков на протяжении 10-14 дней с интервалом забора материала у каждого больного 1-3 дня. Проведены вычисления средних значений на различных сроках дренирования, динамика изменения концентрации различных компонентов, а также проведена оценка корреляционных связей показателей концентрации исследуемых параметров в желчи и сыворотке крови. На различных этапах декомпрессии и реинфузии желчи оценивались гастроэнтерологические синдромы по опроснику качества жизни GSRS (русскоязычная версия): AP – синдром абдоминальной боли, RS – рефлюксный синдром, IS – диспепсический синдром, DS – диарейный синдром, CS – констипационный синдром и суммарный результат. Степень выраженности симптомов колебалась от 0 баллов – не беспокоит, до 7 баллов - очень сильный дискомфорт. Оценивалась тяжесть симптомов энцефалопатии с помощью описательной шкалы

симптомов (оценка сознания, интеллекта, поведения, нейромышечных расстройств).

Заключительным этапом проведено сравнение результатов лечения основной группы (N=34) и группы сравнения (N=145). В основную (проспективную) группу вошли пациенты, тактика ведения которых определялась с учетом данных биохимического исследования желчи. Лечение выполнялось в 2 этапа, возврат желчи в ЖКТ начинался на 4 сутки после дренирования и критериями окончания разгрузочного этапа в основной группе являлось:

1. Снижение концентрации общего билирубина сыворотки крови перед радикальной операцией менее 50 мкмоль/л, перед паллиативной – менее 120 мкмоль/л;

2. Значение дискриминантных функций соответствовали требованию $DF1 > DF2$, что означало низкий риск развития послеоперационных осложнений.

Для оценки необходимого минимального объема выборки проведен расчет выборки для сравнения двух частот. Расчет проведен по формуле:

$$n = [A+B]2 * [(p1*(1-p1)+(p2*(1-p2)))] / [p1-p2]2$$

где n=размер выборки для группы; p1=первая частота - в нашем исследовании 0,372; p2=вторая частота – 0,1; p1-p2=клинически значимые различия (0,272); A - зависит от уровня значимости - при значимости 5% равно 1,96; B - при мощности 90% - 1,28.

$$N = (1,96+1,28)2 * [(0,372*(1-0,372)+(0,1*(1-0,1)))] / [0,372-0,1]2 = 34,29$$

Основную группу составили 34 больных. Разгрузочный этап в данной группе пациентов выполнялся у всех больных и длился в среднем $13,1 \pm 2,3$ суток. В основной группе возраст больных составил от 41 до 87 лет. Среди опухолей, вызвавших механическую желтуху, диагностированы: рак головки поджелудочной железы – 25 (73,5%), рак ТОХ – 3 (8,8%), рак БДС – 6 (17,6%). Ранние стадии (I-II) зарегистрированы у 7 больных (20,6%), у остальных имелись местно-распространенные и генерализованные формы злокачественных новообразований (ЗНО). Радикальные операции выполнены у 7 (20,6%) больных, обходные билиодигестивные анастомозы - у 27 (79,4%).

Методы диагностики. У всех больных определялись уровень общего и прямого билирубина крови, концентрация АлАТ, АсАТ, ЩФ сыворотки крови, а также уровень общего белка. Аналогичные показатели оценивались в желчи. Оценка лабораторных показателей проводилась на аппаратах Cobas Integra 400 (Германия) и Roche Diagnostic (Швейцария). Определение уровня АсАТ и АлАТ проводилось кинетическим методом с набором реагентов JFCC, without P5P (метод без перидоксальфосфата), определение ЩФ кинетическим методом с образованием паранитрофенола, общий белок определялся диуретановым методом, показатели общего и прямого билирубина с помощью диазометода. Уровень креатинина оценивался реакцией Яффе без депротенинизации, концентрация мочевины определялась в кинетической реакции с уреазой. Рентгенологические исследования выполнялись на оборудовании фирмы «Siemens» (Германия), для проведения ЧЧХС применялась С-дуга ОЕС 9900 Elite (General Electric, США). Ультразвуковые исследования проводились на аппаратах экспертного класса: Aplio 500, Toshiba (Япония); УЗД Pro Focus 2202, Medical

(Дания). Топическая диагностика осуществлялась с помощью различных компьютерных и магниторезонансных томографов: компьютерный томограф 64-спиральный Light Speed (General Electric, США); компьютерный томограф SOMATOM Definition AS (Германия); магниторезонансный томограф MAGNETOM Avanto (Германия). Эндоскопические исследования проводились на базе отделения эндоскопии с применением эндоскопов фирмы «Olympus» (Япония).

Методы статистической обработки клинического материала. Общая электронная база данных создана в программе Microsoft Excel 2010 для Windows 7. Математическая обработка результатов выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 17.0. Для сравнения по качественным признакам применялся критерий χ^2 Пирсона, сравнительный анализ по количественным признакам проведен с использованием t- критерия при нормальном распределении. При малых объемах выборки и ненормальном распределении применялся U-критерий Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязи признаков проводился расчет коэффициента корреляции Спирмена. При сравнении групп по одному количественному признаку использован Z-критерий различий по долям. Оценка факторов риска производилась путем дискриминантного анализа. Статистически достоверными различия принимались при значении $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дренирование билиарного тракта. Биохимическое исследование желчи.

Большинству пациентов с механической желтухой злокачественного генеза - 248 (91,5%) - выполнялись дренирующие вмешательства (таблица 1).

Таблица 1.

Виды дренирования билиарного тракта

Метод дренирования	Количество больных	Количество осложнений	Летальность
ЭПСТ, стентирование	27	10(37%)	-
ЧЧХС	82	27(32,9%)	4(4,9%)
ХС лапароскопически	56	3(5,4%)	1(1,8%)
ХС мини доступ	53	6(11,3%)	-
Лапаротомия, дренирования ОПП	30	9(30,0%)	2(6,7%)
Итого:	248	55(22,2%)	7(2,8%)

У большинства больных 221(89,1%) декомпрессия билиарного тракта была осуществлена одним из видов наружного дренирования. В данной выборке 34(15,4%) больных входили в основную группу, 187(84,6%) пациентов в группу сравнения. У всех больных с наружным дренированием билиарного тракта осуществлялось биохимическое исследование желчи.

Из группы сравнения лечение 78(35,3%) больных ограничивалось декомпрессионным вмешательством, в 109(49,3%) наблюдениях наружные методы декомпрессии являлись первым этапом хирургического лечения.

Наиболее часто наружное дренирование осуществлялось путем ЧЧХС – 82(37,1%) больных (Таблица 2).

Из данных таблицы 2 следует, что наиболее эффективным и безопасным способом ЧЧХС является наружное дренирование ОПП. Наиболее опасным и неэффективным способом было наружно-внутреннее дренирование ($p=0,006$).

Таблица 2.

Виды ЧЧХС и осложнения вмешательств

Осложнения	ЧЧХС наружное, n=46	ЧЧХС наружно-внутреннее, n=12	ЧЧХС долевого протока, n=5
Гемобилия	3(6,5%)	2(16,7%)	-
Гемоперитонеум	2(4,3%)	-	-
Холангит	3(6,5%)	2(16,7%)	1(20,0%)
Миграция дренажа, дисфункция	2(4,3%)	1(8,3%)	1(20,0%)
Миграция дренажа, желчный перитонит	4(8,7%)	2(16,7%)	-
Абсцессы брюшной полости	1(2,2%)	-	-
Всего ($\chi^2=2,675$; $p=0,102$)	15(32,6%)	7(58,3%)	2(40,0%)
Летальность ($\chi^2=7,723$; $p=0,006$)	1(2,2%)	3(25,0%)	-

В основной группе методики наружного дренирования билиарного были применены у всех пациентов. Наиболее часто применялась ЧЧХС -19(55,9%); реже – холецистостомия лапароскопическим доступом – 13(38,2%); у 2(5,9%) больных выполнена холецистостомия с использованием мини лапаротомного доступа. Осложнения отмечены у 3(8,8%).

Таким образом, в основной группе количество осложнений после дренирующих вмешательств было на 13,8% ниже, чем в группе сравнения, однако различия не достоверны ($\chi^2 = 3,299$; Критическое значение χ^2 при $p<0,05$ составляет 3,841; $p=0,070$).

Были исследованы образцы желчи 221 больного. Забор материала осуществлялся на первые, третьи, 5-6, 8-9 и 15-18 сутки после декомпрессии. Средняя концентрация общего билирубина и щелочной фосфатазы выше в образцах желчи, а средние значения АсАТ, АлАТ, общего холестерина выше в сыворотке крови. В данных литературы нами не обнаружено общепризнанных норм концентрации АсАТ, АлАТ, ЩФ в желчи. Для установления данных показателей нами вычислены концентрации обозначенных биохимических показателей в желчи при отсутствии механической желтухи. Забор желчи осуществлен у 96 больных, поступивших для второго этапа хирургического лечения на фоне полной нормализации биохимических маркеров сыворотки крови в среднем на $19\pm 4,4$ сутки дренирования (таблица 3).

При сопоставлении динамики изменения биохимических показателей сыворотки крови и желчи с использованием коэффициента корреляции Спирмена выявлена обратно пропорциональная связь концентрации ЩФ сыворотки крови и желчи с высокой степенью корреляции ($r_s = -0,800$; ρ набл. $> \rho$ крит.; $p < 0,05$).

Таблица 3.

Нормальные значения биохимических показателей желчи

Исследованные биохимические показатели	Диапазон значений, при отсутствии механической желтухи
АсАТ	2,5 - 10,9 ЕД/л
АлАТ	1,4 - 11,2 ЕД/л
ЩФ	868-2134 ЕД/л

Из представленных данных следует, что в процессе желчной декомпрессии концентрации АсАТ, АлАТ и общего билирубина снижаются, а концентрация ЩФ и холестерина имеет тенденцию к увеличению в корреляции от срока дренирования (таблица 4).

Таблица 4.

Средняя концентрация изучаемых параметров в желчи на различных сроках дренирования

Показатель	1 сутки	3 сутки	5-6 сутки	8-9 сутки	U критерий
Общий билирубин, мкмоль/л	993,1±52,7	1227,1±65,3	748,0±41,1	500,0±22,9	($U_{эмп} = 1479$; $p < 0,05$)
ЩФ, МЕ/л	900,4±59,3	1047,1±67,3	1238,1±82,8	1055,1±47,9	($U_{эмп} = 331$; $p > 0,05$)
АсАТ, ЕД/л	15,9±1,1	16,6±1,2	12,7±0,9	8,0±0,5	($U_{эмп} = 541,5$; $p > 0,05$)
АлАТ, ЕД/л	10,0±0,9	9,2±0,8	6,8±0,7	5,1±0,7	($U_{эмп} = 462$; $p > 0,05$)
Холестерин, ммоль/л	2,9±0,1	3,1±0,1	3,6±0,1	4,1±0,2	($U_{эмп} = 264$; $p < 0,05$)

В 13(5,9%) наблюдениях отмечено отсутствие нарастания концентрации общего холестерина желчи на 3-и сутки после декомпрессии, у 11(84,6%) больных в дальнейшем диагностирована печеночная недостаточность от латентной до 2 стадии: 0(латентная стадия) – 6(54,5%) больных; I стадия – 3(27,3%) пациента; II стадия – 2(18,2%) пациента. У пациентов с нарастающей концентрацией холестерина желчи печеночной недостаточности не зафиксировано. Таким образом, снижение концентрации холестерина желчи в динамике в процессе декомпрессии может являться ранним признаком развития печеночной недостаточности. Чувствительность данного показателя, по нашим данным, составила 84,6%.

После декомпрессии снижение концентрации общего билирубина крови имело линейный вид, в желчи же с 1-х по 3-и сутки концентрация общего

билирубина нарастала. При этом на 5-е сутки декомпрессии значение концентрации общего билирубина желчи снижалось. Нормализация данного показателя происходила на $16 \pm 1,3$ сутки (рисунок 1). Для проверки гипотезы о токсичности желчи в первые трое суток после разгрузки на различных этапах декомпрессии и реинфузии желчи оценивалось наличие диспептических явлений и токсической энцефалопатии.

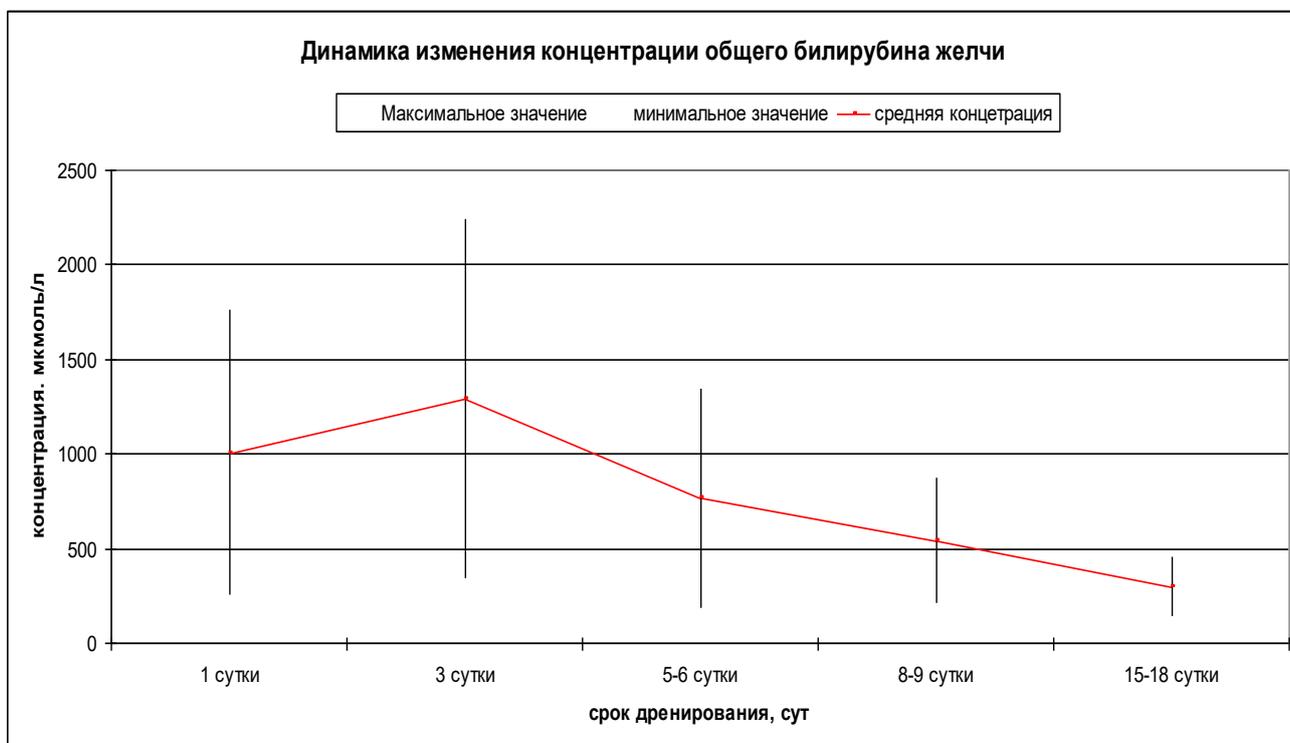


Рисунок 1. Динамика изменения концентрации общего билирубина желчи

При раннем введении желчи в ЖКТ (1-2-е сутки), 44 (23,5%) больных отмечали от умеренного (2 балла), до сильного дискомфорта (5 баллов) по синдрому абдоминальной боли, диспепсическому и диарейному синдромам шкалы GRS. Медиана по шкале AP составила 3,0 балла; по шкале IS – 4,0; DS – 4,0. При введении желчи после начала снижения уровня общего билирубина желчи (основная группа), на наличие таких симптомов указывали 4 (11,8%) больных, при этом уровень дискомфорта оценивался пациентами от 1 балла (незначительный) до 3 (средний) (Me AP = 1,0; Me IS = 2,0; Me DS = 2,0) ($p=0,031$). По рефлюксному и констипационному синдромам достоверных различий в группах не выявлено ($p>0,05$).

У 39 (20,9%) пациентов в группе сравнения отмечались признаки токсического поражения ЦНС, в 24 (12,8%) наблюдениях латентная стадия энцефалопатии, в 11 (5,9%) наблюдениях – I стадия и у 4 (2,1%) пациентов – II стадия. При введении желчи после начала снижения уровня общего билирубина желчи, наличие симптомов отмечено у 2 (5,9%) больных: латентная стадия у 1 (2,9%) больных, у 1 (2,9%) пациента I стадия ($p=0,039$).

Паллиативные операции. У 144 (53,1%) больных были выполнены паллиативные операции – обходные билиодигестивные анастомозы (Таблица 5). При этом у 20 (13,9%) больных операция выполнена на высоте желтухи, а у 124 (86,1%) пациентов после разгрузки билиарного тракта и нормализации показателей гомеостаза.

Таблица 5.

Послеоперационные осложнения и летальность после паллиативных операций в исследуемых группах

Осложнения	Группа сравнения 2, n=97	Группа сравнения 3, n=20	Основная группа, n=27
Нагноение послеоперационной раны	5	1	1
Внутрибрюшные абсцессы	4	1	1
Несостоятельность анастомоза, перитонит	4	-	1
Кровотечение	2	3	-
Печеночная недостаточность	4	1	-
Почечная недостаточность	2	-	-
Гнойный холангит, сепсис	2	1	1
Эвентрация	2	-	-
Пневмония	1	1	-
ОИМ	1	-	-
Итого (p=0,011)	27(27,8%)	8(40,0%)	4(14,8%)
Летальность (p=0,942)	3(3,1%)	1(5,0%)	1(3,7%)

Паллиативные операции выполнялись у пациентов, входящих в три группы согласно дизайну исследования. При сопоставлении групп по видам хирургических вмешательств с использованием χ^2 получено значение 2,503. Критическое значение $\chi^2 = 5,991$, связь между факторным и результативным признаками статистически не значима (p=0,287). Анализ данных таблицы 5 показывает, что наибольшее количество осложнений возникало после операций без предварительной декомпрессии (группа сравнения 3).

Таким образом, в группах сравнения зафиксировано 35(29,9%) осложнений, а в основной группе – 4 (14,8%) - (p=0,011). Уровень летальности в основной группе составил 3,7%, в группе сравнения – 3,4%, достоверных различий не получено (p=0,942). Имело место значительное расхождение уровня послеоперационных осложнений и летальности в группах 2 и 3. При этом различия были выявлены у пациентов начиная с интервала концентрации общего билирубина сыворотки крови 121-160 мкмоль/л (Таблица 6).

Для установления достоверности полученных различий выборки были сопоставлены с использованием U-критерия Манна-Уитни. В случае паллиативных операций получено $U_{\text{эмп}} = 4,5$, при $p \leq 0.05$ $U_{\text{кр}} = 6$, значение располагается в зоне значимости.

Таблица 6.

Уровень послеоперационных осложнений и летальности после паллиативных операций в зависимости от концентрации общего билирубина крови при поступлении в клинику

Концентрация Бил-на, мкмоль/л	Группа сравнения 3 (без разгрузки) (N=20)			Группа сравнения 2 (с разгрузкой) (N=117)		
	Кол-во больных	Осл.	Лет.	Кол-во	Осл.	Лет.
41-80	4	0	-	2	0	-
81-120	2	0	-	3	0	-
121-160	5	2(40%)	-	22	3(13,6%)	-
161-200	2	1(50%)	-	14	4(28,6%)	-
201-240	2	1(50%)	-	11	3(27,3%)	-
241-280	3	2(66,7%)	1(50%)	10	2(20%)	-
281-320	1	1(100%)	-	9	2(22,2%)	1(11,1%)
Более 321	1	1(100%)	-	26	13(50,0%)	2(7,7%)

Радикальные операции. В нашем исследовании радикальные операции были выполнены у 35(12,9%) больных, осложнения зафиксированы у 16(45,7%) больных, летальные исходы - у 2 (5,7%) пациентов. В обоих наблюдениях у пациентов после выполнения ПДР развился острый некротизирующий панкреатит, несостоятельность панкреато-гастроанастомоза, перитонит и сепсис.

По количеству послеоперационных осложнений выявлены достоверные различия как в группах 2 и 3 ($p < 0,001$), так в основной группе и группе сравнения ($p = 0,040$). Для выявления критического уровня гипербилирубинемии, после которого необходимо применение двухэтапной тактики лечения сопоставлены группы сравнения 2 и 3 Больные в группах ранжированы по уровню исходной концентрации общего билирубина сыворотки крови с шагом 40 мкмоль/л, в каждой группе проведена оценка уровня послеоперационных осложнений и летальности (Таблица 7). При выполнении радикальных операций различия в уровне послеоперационных осложнений в группах 2 и 3 формировались с концентрации общего билирубина сыворотки крови 41-80 мкмоль/л ($p < 0,001$).

В данном интервале средняя концентрация общего билирубина сыворотки крови составила $67,5 \pm 16,26$ мкмоль/л. Таким образом, критичным уровнем общего билирубина для планирования предоперационной декомпрессии желчного тракта перед радикальными операциями следует считать уровень 50 мкмоль/л.

Таблица 7.

Количество осложнений после радикальных операций в зависимости от концентрации общего билирубина сыворотки крови в группах сравнения 2 и 3

Концентрация Бил-на, мкмоль/л	Группа сравнения 3 (N=3)			Группа сравнения 2 (N=25)		
	Кол-во больных	Осл.	Лет.	Кол-во	Осл.	Лет.
	Радикальные операции					
41-80	1	1(100,0%)	0	1	0	0
81-120	1	1(100,0%)	0	4	1(25,0%)	0
121-160	1	1(100,0%)	1(100,0%)	6	3(50,0%)	0
161-200	-	-	-	4	2(50,0%)	1(14,3%)
Более 201	-	-	-	10	6(60,0%)	0

Анализ факторов риска развития неблагоприятных исходов лечения.

Были выделены 3 подгруппы по объему хирургических операций: пациенты, перенесшие только декомпрессионное вмешательство – 92 (38,8%) больных; пациенты, которым выполнен один из вариантов билиодигестивного шунтирования, без удаления опухоли – 117 (49,4%); больные, перенесшие объемные радикальные операции R0 – 28 (11,8%). В каждой из исследуемых подгрупп проведен подсчет послеоперационных осложнений и летальности. Нами были выбраны 15 переменных величин предоперационного обследования. Для всех переменных проведена процедура перекодирования для приведения к виду стандартизованных данных. Составлена матрица классификации переменных и оценена значимость каждой переменной. Далее определены дискриминантные коэффициенты и составлены дискриминантные функции. С помощью пакета статистических программ проведена оценка адекватности модели, то есть соответствие опытным данным.

Для радикальных операций были получены следующие статистические данные: число переменных модели – 14; аппроксимация $F(14,13) = 2,309671$; Лямбда Уилкса = 0,2867516; $p = 0,007$. Дискриминантные функции для радикальных операций имели вид:

$$DF1 = - 2,09976 - 1,15990 * \text{возраст} + 0,58720 * \text{диагноз} - 0,09103 * \text{пол} - 0,21121 * \text{стадия} - 1,07573 * \text{количество сопутствующих заболеваний} - 1,91022 * \text{билирубин} - 0,60107 * \text{белок} - 0,54282 * \text{АсАТ} + 0,19670 * \text{мочевина} - 0,47928 * \text{альбумин} - 0,24107 * \text{креатинин} - 1,31779 * \text{лейкоциты} + 0,68198 * \text{тромбоциты} - 0,13789 * \text{ПТИ}.$$

$$DF2 = - 1,62501 + 1,00525 * \text{возраст} - 0,50890 * \text{диагноз} + 0,0789 * \text{пол} + 0,18305 * \text{стадия} + 0,93230 * \text{количество сопутствующих заболеваний} + 1,65552 * \text{билирубин} + 0,52093 * \text{белок} + 0,47044 * \text{АсАТ} - 0,17047 * \text{мочевина} + 0,41538 * \text{альбумин} + 0,20893 * \text{креатинин} + 1,14209 * \text{лейкоциты} - 0,59105 * \text{тромбоциты} + 0,11950 * \text{ПТИ}$$

Для каждого пациента были вычислены обе функции и исход отнесен к тому классу, у которого больше значение дискриминантной функции. Значение $DF1 > DF2$ - прогноз благоприятный - нет осложнений. При $DF1 < DF2$ прогноз -

есть осложнение. В модели радикальных операций ошибочная классификация зафиксирована у 2 пациентов. Применение математической модели на основе решения дискриминантных функций для радикальных операций привело к неверному решению в 7,1% наблюдений. Чувствительность метода составила 92,9%.

Аналогично формировалась математическая модель прогноза течения послеоперационного периода для паллиативных операций. На основании полученных в исследовании данных и применения математической модели прогнозирования риска развития осложнений в послеоперационном периоде разработан новый тактический алгоритм хирургического лечения больных с механической желтухой злокачественной этиологии (рисунок 2). Тактический алгоритм применен в основной группе больных. Четкое следование предложенной тактике позволило снизить частоту послеоперационных осложнений на 19,8%.

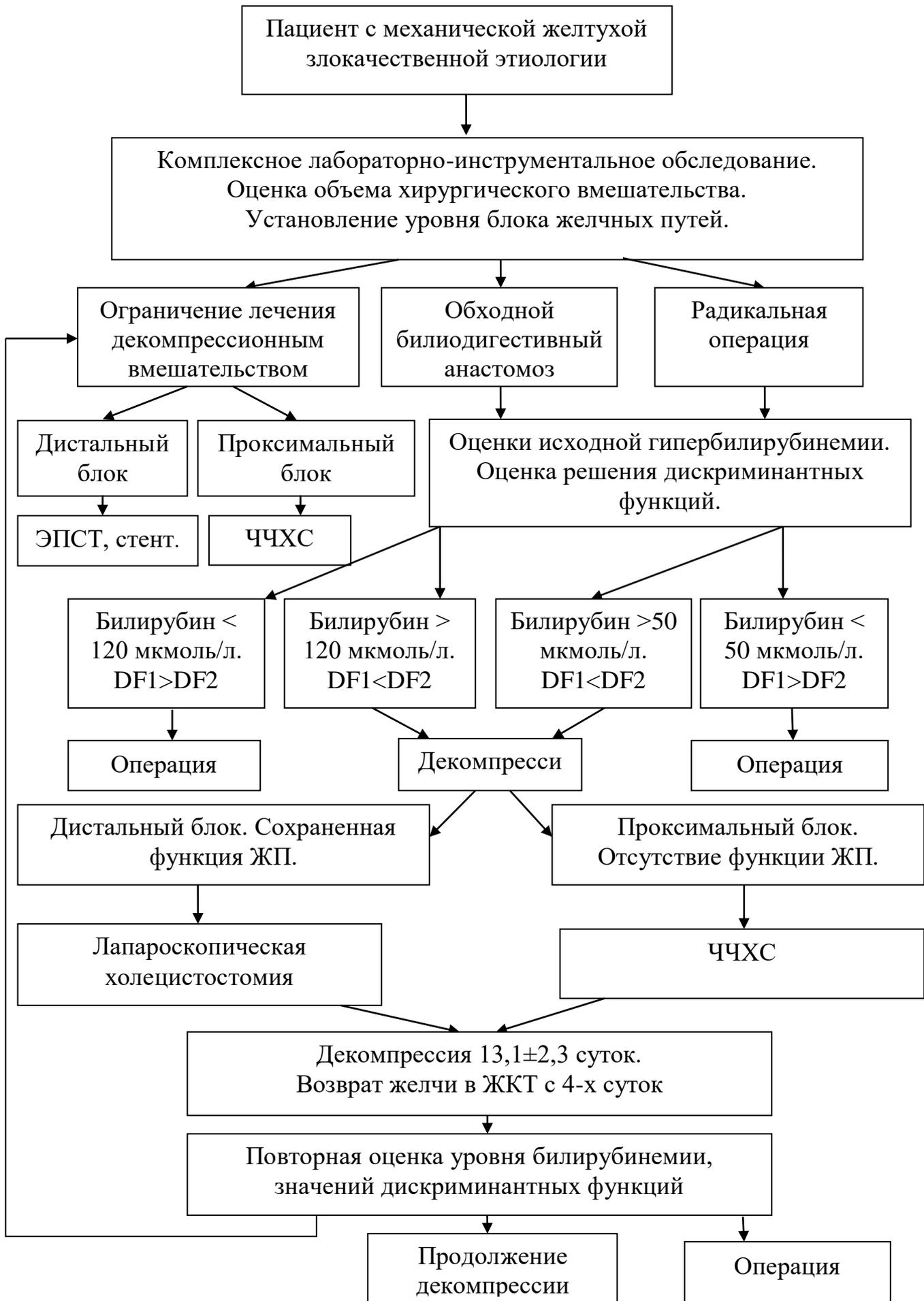


Рисунок 2. Алгоритм тактики лечения.

ВЫВОДЫ

1. При окончательном варианте дренирования билиарного тракта у больных механической желтухой злокачественного генеза с дистальным уровнем блока предпочтительным методом является эндоскопическая папиллосфинктеротомия со стентированием общего печеночного протока, при предварительной желчной декомпрессии – методом выбора при сохраненной функции желчного пузыря рекомендуется наружное дренирование желчных путей путем лапароскопической холецистостомии ввиду минимального числа осложнений (7,0%) ($p=0,002$).

2. Биохимическое исследование желчи при наружном дренировании билиарного тракта является ценным диагностическим методом, не требующим дополнительных инвазивных процедур и специального оборудования. Активность щелочной фосфатазы и концентрация холестерина желчи и динамика их изменения может служить диагностическим критерием риска развития печеночной недостаточности в послеоперационном периоде (чувствительность 84,6%).

3. Возврат желчи после наружного дренирования желчных протоков с 4-х суток декомпрессии позволяет ускорить лечение синдрома механической желтухи, снизить количество и тяжесть диспепсических симптомов ($p=0,031$) и печеночной энцефалопатии ($p=0,039$), тем самым улучшив качество жизни пациентов после наружного дренирования билиарного тракта.

4. Проведение операций у больных с механической желтухой опухолевой этиологии без предварительной декомпрессии билиарного тракта сопровождается достоверно большим количеством послеоперационных осложнений и летальности, чем при выполнении операции после дренирования желчных протоков при концентрации общего билирубина сыворотки крови более 50 мкмоль/л перед радикальными операциями и более 120 мкмоль/л перед паллиативными вмешательствами.

5. Применение разработанной тактики лечения с использованием дискриминантных функций для прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений позволяет снизить с 34,5% до 14,7% количество осложнений в раннем послеоперационном периоде ($p=0,025$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении в клинику больного с механической желтухой злокачественного генеза и уровнем общего билирубина сыворотки крови более 120 мкмоль/л при предполагаемой паллиативной операции и более 50 мкмоль/л при предполагаемой радикальной операции лечение следует начинать с минимально инвазивной декомпрессии билиарного тракта.

2. При наружном дренировании билиарного тракта возврат желчи в ЖКТ следует начинать не ранее 4-х суток после дренирования.

3. Отсутствие нарастания активности ЩФ и концентрации общего холестерина желчи на 3-и сутки дренирования следует расценивать как признак печеночной недостаточности и является показанием для интенсивной терапии.

4. Вероятность развития послеоперационных осложнений у больных с механической желтухой, вызванной опухолевым поражением ГПДЗ, можно оценить с помощью математической модели. Расчет дискриминантных функций в программе MS Excel на персональном компьютере при первичном обследовании больного позволяет получить дополнительные данные о необходимости желчной декомпрессии. При высокой вероятности развития осложнений лечение следует начинать с разгрузки билиарного тракта.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шестопалов, С.С. Тактика хирурга у больных с механической желтухой опухолевого генеза в зависимости от уровня билирубинемии / С.С. Шестопалов, С.А. Михайлова, Е.И. Абрамов // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2013. – № 1 (73). – С. 63-66.

2. Абрамов, Е.И. Лечение больных с механической желтухой злокачественного генеза / Е.И. Абрамов // *Материалы IV международной (IX итоговой) научно-практической конференции молодых ученых*. – Челябинск: Изд-во ЮУГМУ, 2013. – С. 35-37.

3. Абрамов, Е.И. Миниинвазивные желчеотводящие вмешательства при злокачественных опухолях гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой / Е.И. Абрамов // *Актуальные проблемы хирургической гепатологии: материалы XX международного конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ*. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2013. – С. 225.

4. Абрамов, Е.И. Тактика хирурга при выполнении паллиативных операций у больных с механической желтухой опухолевого генеза в зависимости от уровня общего билирубина крови / Е.И. Абрамов // *Актуальные проблемы хирургической гепатологии: материалы XX международного конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ*. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2013. – С. 225-226.

5. Абрамов, Е.И. Хирургическое лечение опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой / Е.И. Абрамов // *Актуальные проблемы хирургической гепатологии: материалы XX международного конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ*. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2013. – С. 226-227.

6. Абрамов, Е.И. Выбор оперативного пособия у больных с механической желтухой опухолевой этиологии в зависимости от уровня билирубинемии / Е.И. Абрамов, С.С. Шестопалов // *Материалы пленума правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ*. - Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2014. – С. 90-91.

7. Шестопалов, С.С. Оценка функционального состояния печени и риска послеоперационных осложнений у больных с механической желтухой опухолевого генеза / С.С. Шестопалов, Е.И. Абрамов // *Материалы пленума*

правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. - Тюмень: РИЦ «Айввекс», 2014. – С. 102-103.

8. Тарасов, А.Н. Протокол хирургического лечения злокачественных новообразований гепатопанкреатодуоденальной области / А.Н. Тарасов, С.С. Шестопалов, М.А. Силаев и др. // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера, 2014. – С. 65-66.

9. Тарасов, А.Н. Тактика хирургического лечения и особенности предоперационной подготовки больных со злокачественными опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны / А.Н. Тарасов, С.С. Шестопалов, М.А. Силаев и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 11 (111). – С. 51-56.

10. Тарасов, А.Н. Особенности тактики хирургического лечения опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой / А.Н. Тарасов, С.С. Шестопалов, Е.И. Абрамов и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 11 (111). – С. 103-104.

11. Абрамов, Е.И. Оптимизация предоперационной подготовки больных с опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненными механической желтухой / Е.И. Абрамов // Материалы пленума правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ при участии Главных внештатных специалистов-хирургов регионов России. – Челябинск, 2016. – С. 12-13.

12. Михайлова, С.А. Результаты исследования желчи при обтурационной желтухе опухолевой этиологии / С.А. Михайлова, Е.И. Абрамов // Вестник хирургии Казахстана. Материалы XXV Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии», Алматы, 2018. – Спецвыпуск № 1. – С. 118-119.

13. Шестопалов, С.С. Оптимизация лечения больных механической желтухой злокачественного генеза на основе результатов исследования желчи / С.С. Шестопалов, С.А. Михайлова, Е.И. Абрамов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 2. – С. 40-46.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ	– аланинаминотрансфераза
АсАТ	– аспартатаминотрансфераза
БДС	– большой дуоденальный сосочек
ГПДЗ	– гепатопанкреатодуоденальная зона
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОПП	- общий печеночный проток
ПДР	– панкреатодуоденальная резекция
ССС	- сердечно-сосудистая система
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФГДС	– фиброэзофагогастродуоденоскопия
ЧЧХС	– чрескожная чреспеченочная холангиостомия
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭПСТ	– эндоскопическая папиллосфинктеротомия

Абрамов Евгений Игоревич

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ
ЖЕЛТУХОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ**

14.01.17 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 07.02.2020 г.

Формат 60x80/16. Печ.л.1,0 Печать ризограф.

Тираж 100. Заказ №__.

Типография «Полярная звезда» ИП Вотинов В.С.

Ноябрьск, ул. Энтузиастов, 20а.

Тел. 8(3496) 32-00-15, E-mail: dp320015@mail.ru