

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
«Уральский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Алексейцев Андрей Владимирович**

**АНТЕГРАДНАЯ ЭНДОБИЛИАРНАЯ ЩИПЦОВАЯ БИОПСИЯ ПОД  
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ,  
ОСЛОЖНЁННЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Мейлах Борис Львович

Екатеринбург – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
<b>Глава 1. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЁННЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ (обзор литературы)</b>	
1.1. Актуальность проблемы дифференциальной диагностики механической желтухи.....	13
1.2. Современные методы хирургического лечения механической желтухи.....	15
1.3. Место чрескожных навигационных методик в лечении заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны, осложнённых механической желтухой.....	18
1.4. Диагностика заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны, осложнённых механической желтухой.....	21
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Дизайн исследования.....	28
2.2. Материалы и методы экспериментальной части исследования.....	39
2.3. Материалы и методы клинической части исследования.....	31
2.4. Статистическая обработка полученных данных.....	46
<b>Глава 3. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ.....</b>	
	48
<b>Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЁННЫМИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ</b>	
4.1. Изучение эффективности эндобилиарной биопсии	

(результаты экспериментальной части исследования).....	56
4.2. Результаты антеградной эндобилиарной щипцовой биопсии под рентгенологическим контролем (группа №1).....	58
4.3. Результаты паллиативного хирургического лечения пациентов с опухолевым поражением органов панкреатодуоденальной зоны, осложнённым механической желтухой (группа №2).....	73
4.4. Результаты транскутанной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем (группа №3).....	77
4.5. Анализ отдалённых результатов диагностики и лечения больных с заболеваниями органов панкреатодуоденальной зоны, осложнёнными обструкцией желчных протоков.....	81
<b>Глава 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>	
<b>ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ</b>	
<b>ОРГАНОВ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ,</b>	
<b>ОСЛОЖНЁННЫМИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ</b>	
(обсуждение результатов).....	89
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	102
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	109
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	110
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	111

**СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АД артериальное давление

АЛТ аланинаминотрансфераза

АСТ аспартатаминотрансфераза

АЭБ антеградная эндобилиарная биопсия

БСДК большой сосочек двенадцатиперстной кишки

ГГТП гаммаглутаминтранспептидаза

ДПК двенадцатиперстная кишки

ЖКБ желчнокаменная болезнь

ИБС ишемическая болезнь сердца

КТ компьютерная томография

МРТ магнитно-резонансная томография

ПДЗ панкреатодуоденальная зона

ПГДР панкреатогастродуоденальная резекция

ПТИ протромбиновый индекс

СООД Свердловский областной онкологический диспансер

ТАБ транскутанная аспирационная биопсия

ТЭЛА тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ ультразвуковое исследование

ФГДС фиброгастродуоденоскопия

ЧЧХГ чрескожная чреспеченочная холангиография

ЧЧХС чрескожная чреспеченочная холангиостомия

ЩФ щелочная фосфатаза

ЭКГ электрокардиография

ЭПСТ эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ЭРХПГ эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Диагностика и лечение заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны (ПДЗ), осложнённых обструкцией желчных протоков, остаётся актуальной проблемой медицины [13,20,26,109,11,132]. Несмотря на внушительный арсенал современных методов исследования, дифференциальная диагностика механической желтухи сложна, а позднее выявление истинной ее причины приводит к значительной задержке необходимого хирургического вмешательства. При этом обструкция желчных протоков может быть обусловлена как доброкачественным процессом, так и злокачественным образованием, локализуемым в ПДЗ [22,34,43,131,156].

В подавляющем большинстве случаев пациенты с механической желтухой поступают в хирургические стационары различного уровня, нередко располагающие ограниченными диагностическими возможностями. К тому же, учитывая urgentный характер заболевания, хирург оказывается существенно лимитированным в сроках диагностики основного заболевания, а первостепенной задачей становится осуществление билиарной декомпрессии. Диагностические ошибки при этом, в том числе и лучевых методов исследования, допускаются в 10–60% случаев. Вследствие данного обстоятельства окончательная причина билиарной обструкции зачастую остаётся невыявленной, что в 14–27% наблюдений приводит к летальному исходу, а также обуславливает неадекватную дальнейшую маршрутизацию пациентов, что, соответственно, ведёт к затягиванию сроков проведения специфической терапии [57,75,85,93].

Наиболее достоверно определить характер поражения органов ПДЗ позволяет морфологическая верификация процесса [21,26,34,37,110,134,149]. Для решения данной задачи наибольшее распространение получила методика транскутанной навигационной пункционной биопсии. Однако, несмотря на малую травматичность, её клиническое применение имеет ряд существенных

лимитирующих факторов. Так, использование методики ограничено при наличии механической желтухи. Двухэтапная тактика, подразумевающая билиарную декомпрессию на первом этапе и выполнение биопсии после купирования явлений холестаза, приводит к затягиванию сроков диагностики заболевания, а соответственно – к ухудшению результатов лечения. К тому же её применение сопряжено с риском развития серьёзных интраабдоминальных осложнений, встречающихся с частотой 1,2–12,8% [2,9,11,41,77,101,117,118,126,130,126,].

Учитывая возрастающую популярность малоинвазивных транскутанных методов дренирования желчных протоков, особую актуальность приобретают различные способы выполнения антеградной чресфистульной эндобилиарной биопсии. Однако данные методики имеют целый ряд клинических ограничений, что лимитирует их широкое распространение в лечебных учреждениях [9,26,38,122,134,150,162,163].

Следует обратить внимание, что в связи с трудностью морфологической верификации в 40–60% случаев радикальные хирургические вмешательства, предпринятые по поводу указанной патологии, выполняются без предоперационного гистологического подтверждения характера поражения. Срочная интраоперационная биопсия также далеко не всегда даёт однозначный результат, так как её чувствительность составляет 33,3–60,8%. Это приводит к тому, что хирургу нередко приходится решать непростую задачу: расценивать данный патологический процесс как злокачественное поражение, или заболевание имеет доброкачественный характер. В первом случае необходимо выполнять обширную, инвалидизирующую операцию, во втором – достаточно ограничиться более щадящим вмешательством. В результате этого в 5% случаев, после выполненных резекционных операций, предпринятых по поводу рака ПДЗ, опухолевый процесс не подтверждается впоследствии при гистологическом исследовании удалённого препарата [28,30,149,152,173].

### **Степень разработанности темы исследования**

На определении лечебной тактики у пациентов с механической желтухой принципиальное влияние имеет причина заболевания [25,32,39,48]. Существует широкий спектр современных методик, позволяющих осуществлять дифференциальную диагностику патологического процесса [26,28,54,73,156,186]. В тех случаях, где билиарная обструкция обусловлена наличием холелитиаза, верификация заболевания, как правило, не вызывает затруднений. Между тем, выявление причины бескаменной механической желтухи зачастую становится сложной задачей и является основанием для онкологической настороженности [9,21,23,39,91,123,128,145]. Наиболее достоверно определить характер патологического процесса позволяет морфологическое исследование, однако существующие способы биопсии при заболеваниях органов ПДЗ имеют существенный разброс показателей информативности (21-98%), значительно зависят от локализации процесса и сопровождаются высоким риском развития серьезных интраабдоминальных осложнений (1,2%-12,8%). Данные обстоятельства лимитируют использование метода в широкой клинической практике [1,2,32,55,90,92,157,159,173,191].

Таким образом, усовершенствование способа морфологической диагностики заболеваний органов ПДЗ, осложнённых механической желтухой, является актуальной проблемой современной медицины и требует поиска дополнительных путей решения.

### **Связь темы диссертации с планом основных научных работ**

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

## **Цель работы**

Улучшение результатов диагностики заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны, осложнённых механической желтухой.

## **Задачи исследования**

1. Проанализировать эффективность инструментальных методов дифференциальной диагностики механической желтухи в зависимости от причины заболевания.

2. Изучить эффективность использования биопсийных щипцов различного диаметра при выполнении эндобилиарной биопсии.

3. Усовершенствовать методику антеградной эндобилиарной биопсии при морфологической диагностике заболеваний органов ПДЗ, осложнённых механической желтухой.

4. Вычислить показатели информативности антеградной эндобилиарной щипцовой биопсии под рентгенологическим контролем.

## **Научная новизна**

Впервые предложена усовершенствованная методика антеградной щипцовой эндобилиарной биопсии под рентгенологическим контролем при диагностике заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны, осложнённых обструкцией желчных протоков (патент на изобретение № 2533047).

Впервые разработан и клинически апробирован катетер для антеградной эндобилиарной щипцовой биопсии под рентгенологическим контролем (патент на полезную модель №154301).

Установлено, что чувствительность и специфичность усовершенствованной методики антеградной эндобилиарной биопсии под рентгенологическим контролем составляет 50% и 89% соответственно.



Обосновано, что при эктазии внутривенных желчных протоков более 5 мм при ЧЧХС с целью билиарной декомпрессии предпочтительно использовать катетер диаметром 12 Френчей (3,96 мм) и эндобилиарную биопсию выполнять щипцами диаметром 2,4 мм.

Доказано, что клиническое применение методики антеградной эндобилиарной биопсии, сокращая сроки морфологической диагностики патологического процесса, способствует увеличению продолжительности жизни пациентов, страдающих заболеваниями органов ПДЗ, осложнёнными обструкцией желчных протоков, за счёт своевременного назначения специфической терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Впервые внедрена усовершенствованная методика антеградной эндобилиарной щипцовой биопсии под рентгенологическим контролем одновременно с ЧЧХС.

За период с 2010 по 2013 гг. с помощью предложенной методики была произведена морфологическая верификация патологического процесса у 34 пациентов, страдающих различными заболеваниями органов ПДЗ, осложнёнными механической желтухой. Это позволило эффективно осуществить дифференциальную диагностику заболевания, ускорить проведение специфической терапии и, в конечном итоге, увеличить продолжительность жизни пациентов.

Разработан и активно используется в практическом здравоохранении катетер для антеградной эндобилиарной биопсии под рентгенологическим контролем. Указанный катетер предложен к промышленному производству.

### **Методология и методы исследования**

В диссертационном исследовании использованы современные клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы обследования. Объект исследования – больные с заболеваниями органов ПДЗ, осложнёнными

механической желтухой. Предмет исследования – усовершенствование и оценка эффективности методики антеградной эндобилиарной щипцовой биопсии, применяющейся с целью морфологической верификации заболеваний органов ПДЗ, осложнённых обструкцией желчных протоков в составе комплекса инструментальных методов обследования при дифференциальной диагностике заболевания.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Дифференциальная диагностика бескаменной механической желтухи требует последовательного применения нескольких инструментальных методов исследования, а их чувствительность колеблется от 50% до 100%.

2. Эффективность эндобилиарной щипцовой биопсии в условиях секционной повышается с увеличением диаметра используемых биопсийных щипцов.

3. Усовершенствованная методика антеградной эндобилиарной биопсии при морфологической диагностике заболеваний органов ПДЗ, осложнённых механической желтухой, подразумевает использование биопсийных щипцов диаметром от 1,8 мм до 3,2 мм без увеличения количества осложнений.

4. Чувствительность антеградной эндобилиарной биопсии при морфологической предоперационной диагностике заболеваний органов ПДЗ составляет 50%, специфичность – 89%. Данная методика наиболее предпочтительна при опухолях Клацкина, общего желчного протока, и при недостоверном результате транскутанной аспирационной биопсии.

### **Личный вклад автора в проведённое исследование**

Личный вклад автора в проведённое исследование выразился в предложении основной идеи и цели исследования, в разработке необходимых методологических подходов. Автор лично выполнял чрескожные чреспечёчные

вмешательства у всех пациентов групп №1 и №2, принимал участие в секционном эксперименте, производил антеградную эндобилиарную биопсию, собирал весь необходимый фактический и архивный материал. В едином целом автор представил клинические и инструментальные методы диагностики, сформулировал положения, выносимые на защиту, и выводы.

### **Внедрение результатов исследования**

Разработанная методика антеградной эндобилиарной биопсии под рентгенологическим контролем при диагностике заболеваний органов ПДЗ внедрена в практику работы МАУ ГKB №40, МАУ ЦГБ№20 г. Екатеринбурга.

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры хирургических болезней ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные положения работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием «Вопросы онкологии» в апреле 2014 года (г. Екатеринбург), на XVIII Российском онкологическом конгрессе в ноябре 2014 года (г. Москва).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры хирургических болезней ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (06.05.2015), на заседании проблемной комиссии по хирургии ГБОУ ВПО УГМУ (29.06.2015), на заседании научно-координационного совета по хирургии ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера (28.09.2015).

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 6 в реферируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией. Получено 2 патента на изобретение №2533047, №154301.

## **Структура и объём диссертации**

Диссертация представляет из себя рукопись на русском языке, объёмом 133 страницы машинописного текста, состоит из списка сокращений, введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 199 источника (95 отечественных и 104 иностранных). Работа иллюстрирована 31 таблицами и 20 рисунками.

## ГЛАВА 1

# ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Актуальность проблемы лечения и диагностики механической желтухи

В последнее время отмечается тенденция к увеличению количества пациентов с заболеваниями органов панкреатодуоденальной зоны (ПДЗ), сопровождающимися развитием механической желтухи [23,106].

Причиной билиарной обструкции может быть как доброкачественное заболевание, так и злокачественный процесс, локализующийся в ПДЗ. При этом в понятие ПДЗ включают следующие локализации патологического процесса: поджелудочная железа, большой сосочек двенадцатиперстной кишки (БСДК), внепечёночные желчные протоки, желчный пузырь, двенадцатиперстная кишка (ДПК), а также гепатодуоденальная связка и ворота печени [24,33,37,39].

Среди доброкачественных заболеваний, причиной билиарной обструкцией, в большинстве случаев является желчнокаменная болезнь 29% – 77%. В 11% – 30% случаях выявляются заболевания поджелудочной железы, вызывающие внешнюю компрессию желчных протоков. И в 9% случаев диагностируются различные доброкачественные заболевания желчных протоков [22,23,63,67,106,162].

Среди органов ПДЗ опухолью наиболее часто поражается поджелудочная железа – 63–86%, при этом более 60% новообразований приходится на головку поджелудочной железы [34,60,156]. Второе место по частоте встречаемости среди опухолей ПДЗ (8–26%) занимает рак БСДК. Его доля составляет 1,6–2,3% среди всех злокачественных новообразований [34,101,165,198]. Рак внепеченочных желчных протоков составляет 1–3% всех злокачественных опухолей и занимает третье место по частоте встречаемости среди новообразований органов ПДЗ, при

этом в 8,6% случаев поражается терминальный отдел общего желчного протока [25,24,34,80,86,164,170,171].

Первичные злокачественные опухоли двенадцатиперстной кишки встречаются крайне редко (0,6 – 5,7% от опухолей ПДЗ) и составляют 0,3% всех опухолей пищеварительного тракта [14,34]. Злокачественные новообразования желчного пузыря обнаруживаются в 10% случаев от общего числа опухолей ПДЗ. Метастатическое поражение лимфатических узлов гепатодуоденальной связки и ворот печени, сопровождающееся механической желтухой, выявляется у 9–12% больных данной категории [17,24,33].

Несмотря на появление большого количества новых информативных и высокотехнологичных методик, проблема диагностики и лечения механической желтухи остаётся одним из актуальных вопросов современной медицины во всём мире [86,128].

Особенности анатомии ПДЗ объясняют причину частого развития механической желтухи при заболеваниях данной локализации (75–95%). В связи с этим даже при небольших размерах патологического очага поражаться могут сразу несколько анатомических структур, а механическая желтуха в большинстве случаев является первым признаком заболевания и нередко свидетельствует о его запущенности [18,100,185,190,194].

Сама по себе механическая желтуха вызывает тяжёлые гемодинамические, метаболические, коагуляционные и иммунные изменения в организме, приводящие к функциональным и морфологическим нарушениям печени и других жизненно важных органов [16,20,84,174].

Выполнение радикальных оперативных вмешательств при наличии гипербилирубинемии увеличивает риск интра- и послеоперационных осложнений до 79–86% [42,85,99,103,124] и сопровождается высокой послеоперационной летальностью, достигающей 40–57% [52,124,152,164,179]. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев первостепенной задачей при лечении пациентов, страдающих заболеваниями органов ПДЗ, осложнёнными

механической желтухой, является купирование явлений холестаза путём декомпрессии желчных путей [42,47,112,150,178,180].

## **1.2. Современные методы хирургического лечения механической желтухи**

Лечение пациентов, с механической желтухой, остаётся актуальной проблемой современной медицины. Несмотря на то, что при доброкачественных заболеваниях традиционная хирургическая тактика демонстрирует хорошие результаты, эффективность лечение опухолей ПДЗ остаётся неудовлетворительной. Единственным методом, дающим шанс на относительно благоприятный исход лечения у пациентов данной категории, является радикальная хирургическая операция [31,53,79,80,116,126,130,188]. Однако резектабельность новообразований ПДЗ остаётся крайне низкой: при раке головки поджелудочной железы – 10–15%, при раке внепечёночных желчных протоков – 15–30%, при раке БСДК – 40–90%, ДПК – около 50%. Это связано в большей степени с трудностью ранней диагностики заболевания [33,34,57,144,189].

По данным ряда авторов, выполнение радикальных оперативных вмешательств на фоне механической желтухи приводит к увеличению летальности и риска развития осложнений. В связи с этим активно применяется двухэтапная тактика лечения, подразумевающая купирование холестаза путём малотравматичных вмешательств и выполнение радикальной операции после регрессии билирубинемии. Наиболее актуальна данная схема для пациентов с опухолевым характером заболевания, у которых паллиативные способы желчеотведения в 39 – 73% случаев являются окончательной хирургической манипуляцией [12,105,121,129,135,139,145,151,175].

Все методы дренирования желчных протоков можно разделить на традиционные хирургические, чрескожные эндобилиарные и эндоскопические. Единого мнения в отношении выбора оптимального способа и типа желчеотведения в литературе не существует [24,42,70].

Холецистостомия является одним из вариантов временного, а зачастую и окончательного способа наружного желчеотведения. Простота технического выполнения, большое количество малоинвазивных методик холецистостомии обуславливают актуальность данной операции на современном этапе [58].

В зависимости от уровня поражения желчных путей и их анатомических особенностей для обеспечения билиарной декомпрессии могут использоваться различные виды билиодигестивных анастомозов. Различают холецистодуодено-, холецистогastro-, холецистоеюно-, холедоходуодено-, холедохоеюно-, гепатикоеюноанастомозы, которые формируют из лапаротомного, минилапаротомного или лапароскопического доступов [64,155,180].

Наиболее оптимальным видом соустья для внутреннего желчеотведения является гепатикоэнтероанастомоз. При этом для анастомозирования с тощей кишкой может использоваться как общий печёночный проток, так и печёночные протоки более мелкого калибра. В настоящее время хирургическое лечение с использованием внутреннего желчеотведения путём формирования билиодигестивных анастомозов сопровождается развитием осложнений с частотой 9,3–30%, летальностью 2,5–6,5% [7,57,155,180].

Большой популярностью при лечении пациентов с механической желтухой пользуются эндоскопические ретроградные методики, самыми распространёнными из которых являются эндоскопическая ретроградная папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) и эндоскопическое ретроградное эндобилиарное стентирование [119,120,167].

ЭПСТ является наиболее эффективным методом лечения холедохолитиаза и стеноза БСДК. Методика позволяет не только обеспечить адекватное внутреннее желчеотведение, но также осуществить полноценную санацию желчных протоков [22,23,27,65,93]. При опухолевом поражении ЭПСТ может являться как самостоятельным вмешательством при дистальной локализации опухоли, так и средством эндохирургического доступа при высоком блоке желчных протоков. Основным недостатком данного вмешательства является небольшой срок функционирования соустья в связи с продолженным опухолевым ростом. К тому



же некоторые авторы утверждают, что ЭПСТ способствует диссеминации опухолевых клеток по лимфатическим и кровеносным сосудам [3,53,198].

Очень широко в мировой практике паллиативного лечения заболеваний органов ПДЗ, осложнённых механической желтухой, применяется ретроградное транспапиллярное эндобилиарное стентирование [45,102,109]. Эндопротезирование общего желчного протока у пациента с механической желтухой, обусловленной раком поджелудочной железы, впервые выполнил в 1978 году N. Soehendra [182]. С этого времени очень активно начинает выполняться эндопротезирование желчных протоков с помощью полимерных эндопротезов, безусловными достоинствами которых являются простота конструкции, невысокая стоимость и возможность их замены в случае дисфункции. По мнению ряда авторов, эндоскопическое эндопротезирование в связи с низкой смертностью и малым числом осложнений является наиболее легким и щадящим видом лечения при билиарной обструкции [77,88]. Основным недостатком данного вмешательства, актуальным по сегодняшний день, является короткий срок функционирования стента (4–8 месяцев) [89]. В рандомизированном исследовании, проведенном Амстердамским медицинским центром, у пациентов с нерезектабельным раком головки поджелудочной железы, подвергнутых эндоскопическому стентированию полимерными стентами, средняя выживаемость составила 116 дней, а средний срок функционирования эндопротеза – 94 дня [15,74,143]. Однако сторонники малоинвазивных методов поздние осложнения стентирования и перспективу замены стента оправдывают серьезными осложнениями после хирургических методов декомпрессии [183].

С конца 80-х годов прошлого века для клинического использования были предложены саморасширяющиеся металлические стенты. Главным их преимуществом является большой диаметр, сравнимый с диаметром общего желчного протока в норме, что обеспечивает хорошую эффективность внутреннего дренирования. Большинство авторов считают, что стентирование саморасширяющимися стентами является операцией выбора у пациентов с билиарной обструкцией опухолевой этиологии [15,115,162].

### **1.3. Место чрескожных навигационных методик в лечении заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны, осложнённых механической желтухой**

В настоящее время очень широкое применение при лечении механической желтухи получили различные навигационные эндобилиарные вмешательства. Особую актуальность они имеют при проксимальном уровне обструкции и в тех ситуациях, когда эндоскопические ретроградные манипуляции невыполнимы [96,98,114,146,158,177,187,199].

Началом эры рентгенэндобилиарных перкутаных вмешательств можно считать 1921год, когда Н. Burkhard и W. Muller впервые выполнили чрескожную холангиографию. Первое сообщение о выполнении чрескожной холангиостомии принадлежит J. Remolar в 1956 году, а в 1957году S. I. Seldinger подробно описал метод чрескожной чреспечёночной холангиографии с последующим дренированием печёночных протоков [5,84].

В 1978 году в качестве навигации при первичной пункции желчного протока М. Макиучи предложил использовать ультразвуграфию. С тех пор чрескожные вмешательства под ультразвуковым контролем получили очень большую популярность [110,157,188].

В настоящее время чрескожные эндобилиарные вмешательства осуществляются одинаково широко как под рентгенологической визуализацией, так и под ультразвуковой. Обе методики имеют свои достоинства и недостатки. Так, безусловным преимуществом холангиостомии с применением только рентгенологического контроля является независимость от степени расширения желчных протоков и их визуализации [113,133]. Однако многократные «слепые» пункции печени при поиске желчных протоков, необходимость тугого контрастирования печёночного дерева чреваты развитием серьёзных осложнений [108,133].

Применение ультразвукового контроля с целью визуализации на этапе первичной пункции желчного протока, безусловно, значительно снижает лучевую

нагрузку на хирургическую бригаду и пациента, но, в то же время, малоэффективно при незначительном расширении желчных протоков [113,114].

Транскутаные эндобилиарные вмешательства являются малотравматичными по сравнению с традиционными хирургическими операциями, позволяют определить характер желтухи, уровень и протяженность обструкции желчных путей, а также обеспечить временное или постоянное желчеотведение [6,83]. Сформированный антеградный транспечёночный доступ в желчные протоки позволяет выполнить эндобилиарное протезирование, что значительно улучшает качество жизни пациентов [4,50,120]. Однако применение сложных технических средств, необходимость выполнения манипуляций, требующих высокой квалификации хирурга, большое количество неудач (1,7–24%), осложнений (5,4–74%), в том числе тяжелых (2,7–11%), высокие показатели летальности от осложнений (0,8–15,5%) ограничивают использование навигационных транскутанных методик в широкой сети лечебных учреждений [48,66,84,125,166,192].

За почти вековой период развития малоинвазивных способов декомпрессии желчных путей многие проблемы были решены благодаря совершенствованию медицинских технологий и появлению нового, более современного инструментария и оборудования. Однако по-прежнему остаются вопросы, по которым среди специалистов нет единого мнения [5,71].

Какой принцип желчеотведения более предпочтителен: наружное, внутреннее или наружно-внутреннее дренирование? Основным недостатком наружного дренирования является постоянная потеря желчи. Установка назоинтестинального зонда для возврата желчи позволяет решить эту проблему, но существенно ухудшает качество жизни пациентов [5,133].

Наружно-внутреннее билиарное дренирование позволяет сохранить антеградный доступ в желчные протоки и обеспечить пассаж желчи в ДПК. Недостатками являются вероятность развития острого панкреатита, обусловленного травматизацией БСДК транспапиллярным дренажом,

невозможность оценки дебита желчи, высокий риск развития рефлюкс-холангита [5,107].

С целью внутреннего дренирования применяются различные варианты стентирования желчных протоков [44,49,51,94,111]. Используются пластиковые и металлические саморасширяющиеся стенты в различных модификациях. Основным недостатком первых является непродолжительный срок функционирования в связи с относительно малым диаметром. Металлические стенты имеют существенно больший диаметр, обеспечивающий их адекватное длительное функционирование, однако основным их недостатком является высокая стоимость. Также имеется риск развития острого холецистита и панкреатита в связи с обтурацией стентом устья пузырного и главного панкреатического протоков [5,62,176,181,].

По-прежнему идут дискуссии касательно целесообразности дозированной декомпрессии желчных протоков. Одни авторы настаивают на том, что быстрая ликвидация желтухи при длительном её существовании ведёт к нарастанию печёночной недостаточности [42,84]. Другие авторы считают, что необходимо обеспечивать полный отток желчи с первых часов после операции для профилактики инфекционных осложнений и желчеистечения в брюшную полость [133].

Проблема билиарной декомпрессии при механической желтухе по-прежнему остаётся злободневной [27,40,153]. Постоянно идёт поиск и разработка новых методик. В литературе появились публикации о применении компрессионных магнитных билиодигестивных анастомозов [5,147]. Описаны способы лапароскопического стентирования [74,142], предложены методики использования радиоактивных эндобилиарных стентов [3]. Опыт выполнения подобных манипуляций ещё не достаточно велик, чтобы делать однозначные выводы относительно их эффективности.

Таким образом, в настоящее время в арсенале современной медицины имеется широкий спектр различных вмешательств, использующихся при хирургическом лечении механической желтухи. Зачастую выбор той или иной

методики зависит от предпочтений хирурга. Но, несмотря на это, определяющую роль играет точность и своевременность диагностики патологического процесса.

#### **1.4. Диагностика заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны, осложнённых механической желтухой**

Проблема диагностики механической желтухи продолжает сохранять свою актуальность. Диагностические ошибки, допускаемые в 10–42% наблюдений, ведут к развитию тяжелых осложнений, что в 14–27% наблюдений приводит к летальному исходу. Правильная оценка всех проявлений патологического процесса влияет на выбор тактики лечения, и, соответственно, на его результаты [22,34,43,131].

При диагностике механической желтухи используется комплекс лабораторно-инструментальных методов исследования [22,23,34,54,156].

В результатах лабораторных исследований, как правило, выявляются следующие специфические изменения: повышение концентрации билирубина в крови (за счёт прямой его фракции), повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТП). При наличии печёночной недостаточности возможно повышение активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ). Практически у всех больных с механической желтухой выявляются изменения в свёртывающей системе крови [75,117,130].

Традиционно, самым доступным инструментальным методом диагностики при механической желтухе является УЗИ. Этот метод позволяет определить наличие патологического очага, его характер, локализацию, форму, размеры, контур, структуру и распространенность на прилежащие органы. УЗИ дает возможность исследовать уровень васкуляризации опухолевых образований с применением режима энергетического и цветного доплеровского картирования и оценить взаимоотношение с магистральными сосудами. По данным ряда авторов, чувствительность УЗИ в определении уровня и характера обструкции составляет

70–90%, а специфичность – 80–85%. Однако некоторые источники демонстрируют диагностическую эффективность исследования лишь 38,4% [22,26,162,186]. Значительно повышает предел метода, а соответственно и информативность, применение таких современных методик как, интраоперационное УЗИ, эндоскопическая ультрасонография, чресфистульная эхосонаграфия. При их использовании удаётся визуализировать образования размером от 5 мм. Однако, по мнению ряда авторов, чувствительность эндосонаграфии может колебаться от 67% до 100% [22,91,123,134,136,156].

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) считается одним из наиболее информативных методов диагностики механической желтухи [11,28,34,73,148]. Достоинством методики является возможность выявления связи патологического очага с прилежащими сосудами и органами. С помощью КТ удаётся достаточно подробно оценить состояние внепеченочных желчных протоков, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, перипанкреатической жировой клетчатки и регионарных лимфатических узлов. КТ с последующей 3D-реконструкцией изображения является наиболее оптимальным методом для определения резектабельности опухоли. В этой ситуации её информативность составляет, по мнению ряда авторов, 90–99%. При диагностике холангиокарциномы небольших размеров эффективность метода может снижаться до 40 % [11,28,34]. Большое влияние на информативность исследования оказывает субъективный фактор, обусловленный уровнем квалификации врача, описывающего полученные изображения. Так, по данным О. П. Захаровой, при анализе одних и тех же протоколов исследования в 11% случаев врачи дали разные заключения о характере патологического процесса [29].

Очень широко в клинической практике используется магнитно-резонансная томография (МРТ). Высокая разрешающая способность современных высокопольных томографов (1,5 Тл и более), существенное сокращение времени исследования (до десятков секунд), синхронизация с дыханием и пульсом обеспечивают превосходную визуализацию внутренних органов и окружающих

их тканевых структур. При использовании внутривенного контрастного «усиления» информативность диагностики при выявлении причины механической желтухи составляет 86–95,2% [12,33,34,87,97,117].

Позитронно-эмиссионная томография – быстро развивающаяся функциональная методика, которая позволяет провести дооперационное стадирование опухолевого процесса ПДЗ. Некоторые исследования продемонстрировали, что чувствительность и специфичность в диагностике холангиокарцином более 90%. Однако при инфильтративных формах рака информативность метода значительно снижается и может составлять 18%. Наибольшую ценность исследование имеет при выявлении метастатического процесса, в данном случае чувствительность метода составляет 78% [69,81,98,140,195].

Наиболее информативными в диагностике уровня блока магистральных желчных протоков являются прямые методы контрастирования – чрескожная чреспечёночная холангиография (ЧЧХГ) и эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ), при которых топический диагноз удаётся установить в 97% случаев. Однако чаще всего эти вмешательства выполняются как этап хирургического лечения, поэтому, учитывая инвазивность манипуляций и риск серьёзных осложнений, их применение только с диагностической целью не рекомендуется [3,34,36,61,88,114,127,169,196].

При дифференциальной диагностике механической желтухи одним из методов является определение уровня онкомаркёров. Широко используется скрининг альфафетопротеина (АФП), СЕА, СА19.9, СА125, а также забор панкреатического сока на теломеразу и K-ras-мутации. Исследование уровня онкомаркёров важно для определения прогноза, а также для динамического контроля с целью раннего выявления рецидивов заболевания. Следует подчеркнуть, что уровень опухолевых маркёров коррелирует со стадией опухолевого процесса, а чувствительность их возрастает при поздних стадиях рака [38,42,56,72,95].

Таким образом, подводя итог вышесказанному, можно констатировать тот факт, что, несмотря на огромный выбор диагностических методик, ни одна из них не позволяет однозначно определить характер патологического процесса при механической желтухе. В связи с этим, особую значимость приобретает морфологическая верификация поражения [41,48,59,149].

Существует широкий спектр методик получения морфологического материала при патологии органов ПДЗ. Дуоденоскопия с эндоскопической трансдуоденальной щипцовой биопсией, как правило, является окончательным методом диагностики при раке БСДК и ДПК. Морфологически подтвердить злокачественный характер поражения удаётся в 70% случаев, причём информативность исследования существенно возрастает после папиллотомии [3]. Вместе с тем другие литературные источники демонстрируют чувствительность методики 21% и 37% до и после папиллотомии соответственно [1,32].

При локализации патологического процесса в области головки поджелудочной железы возможно выполнение эндоскопической трансдуоденальной пункционной аспирационной биопсии, которая осуществляется через просвет двенадцатиперстной кишки под эндоскопической визуализацией [8,46]. Существенно повышает информативность использование при трансдуоденальной пункции эндосонографической навигации. Некоторые авторы утверждают, что чувствительность и специфичность исследования достигает 98% [90].

Из эндоскопических методик следует также упомянуть ретроградную транспапиллярную эндобилиарную щипцовую либо браш-биопсию. Чувствительность метода, по данным различных авторов, колеблется от 30% до 95% и существенно зависит от локализации патологического процесса [10,191].

Очень широко с целью морфологической верификации заболевания при поражении органов ПДЗ применяется транскутанная аспирационная биопсия (ТАБ) под ультразвуковой или КТ-визуализацией [69,184]. Используются тонкие коаксиальные иглы Chiba, форма которых позволяет выполнять в тканях разрезы полулунной формы, захлопывающиеся после извлечения инструмента. В данном



случае осуществляется тонкоигольная мультифокальная пункция с последующим цитологическим исследованием морфологического материала. Диагностическая ценность метода варьирует, по данным ряда авторов, от 47,9% до 90%. При использовании пункционной иглы большего диаметра возможно получение трепан-биоптата, что позволяет проводить не только цитологическую оценку материала, но также изучить архитектонику ткани, при этом чувствительность методики может возрастать до 91% [8,19,77]. Однако, несмотря на высокую информативность и малую травматичность исследования, данная методика имеет ряд таких существенных недостатков, как высокая вероятность развития серьёзных осложнений (1,2–12,8%), зависимость от диагностических возможностей метода ультрасонографии и уровня квалификации врача [2,55]. К тому же имеется опасность имплантационного метастазирования по ходу пункционного канала и опухолевого обсеменения брюшной полости [157,173]. При локализации опухоли в проксимальных отделах желчных путей гистологические исследования с применением УЗ и КТ-управляемой пункции в большинстве своем дают отрицательный результат, что связано с трудностью визуализации самого образования [68].

Среди чресфистульных методов получения морфологического материала при заболеваниях ПДЗ наибольшее распространение получила антеградная холангиоскопия с эндобилиарной щипцовой или браш-биопсией. Впервые о выполнении чресфистульной эндобилиарной биопсии сообщили Palayew and Stein в 1978 году. [118,154]. Чувствительность прицельной биопсии при опухоли желчных протоков достигает 95,7% [191], но при экстрадуктальном расположении образования информативность снижается до 47% [141]. Недостатком методики является необходимость адаптации транспечёночного свищевого хода под диаметр эндоскопа, что требует длительного времени, увеличивает потенциальный риск кровотечения, к тому же велика вероятность «потери» свища при дилатации канала [92,159]. Имеются немногочисленные публикации о выполнении пероральной холангиоскопии [21].

В литературе описываются различные чрескатетерные методики антеградной эндобилиарной биопсии [6,82,159,160,161]. Биопсийные щипцы или браш-щёточка вводятся в желчные протоки по стандартизированному шлюз-катетеру либо по телескопическому дренажу, подобранному в соответствии с диаметром инструмента. Визуализация билиарной обструкции осуществляется при помощи рентгенологической навигации. Учитывая тот факт, что лимитирующим фактором является диаметр просвета транспечёночного катетера, размер используемых инструментов минимален, в связи с чем, количество получаемого морфологического материала невелико, что обуславливает низкую эффективность исследования. Так, по данным ряда авторов, частота получения информативного результата составляет 20–89%. Большой разброс показателей чувствительности обуславливает скептическое отношение к методике и направленность приоритета в сторону транскutánной аспирационной биопсии [76,122,134,137,197,198].

Ряд авторов описывает еще и другие способы получения морфологического материала при заболевании органов ПДЗ, однако они требуют дополнительного исследования и анализа результатов [8,9].

На основании выше изложенного можно констатировать, что только часть вопросов диагностики и лечения пациентов с механической желтухой можно считать решёнными. Так, отработаны методики хирургического лечения данной категории больных. При купировании urgentных осложнений заболевания определена перманентная направленность на приоритетное использование малоинвазивных вмешательств. Разработаны высокочувствительные методы диагностики заболевания, позволяющие выявлять процесс в короткие сроки. Однако одной из актуальных проблем остаётся предоперационная морфологическая верификация опухолевого поражения ПДЗ. Даже срочная интраоперационная биопсия далеко не всегда даёт однозначный результат и имеет чувствительность 33,3–60,8% [30]. Это приводит к тому, что в 5% случаев после обширных резекционных операций, предпринятых по поводу рака ПДЗ,

опухолевый характер поражения не подтверждается данными гистологического исследования удалённого препарата [12,78].

При использовании многих широко распространённых методик имеется возможность получения лишь цитологического материала, что не позволяет провести полноценное морфологическое исследование биоптата. Хотя в распоряжении современной медицины имеется большой спектр различных способов морфологической верификации патологического процесса ПДЗ, большинство методик имеют не очень высокие показатели информативности и требуют дополнительного изучения и усовершенствования.

Актуальной проблемой на сегодняшний день является срок морфологической верификации заболевания. Так, зачастую получить подтверждение злокачественного характера поражения удаётся далеко не сразу после выявления заболевания, что затягивает сроки проведения адекватной специфической терапии и негативно сказывается на эффективности лечения. Информативность используемых методик биопсии зависит от локализации процесса. В ряде случаев неверно выбранный способ диагностического исследования приводит к получению ложноотрицательного результата [49,55,169,170,173].

Отсутствие морфологического подтверждения злокачественного процесса затрудняет проведение экспертизы трудоспособности. А между тем, до 80% больных раком ПДЗ составляют пациенты трудоспособного возраста. Гистологическое подтверждение опухоли требуется также и для назначения наркотических анальгетиков при выраженном болевом синдроме [59].

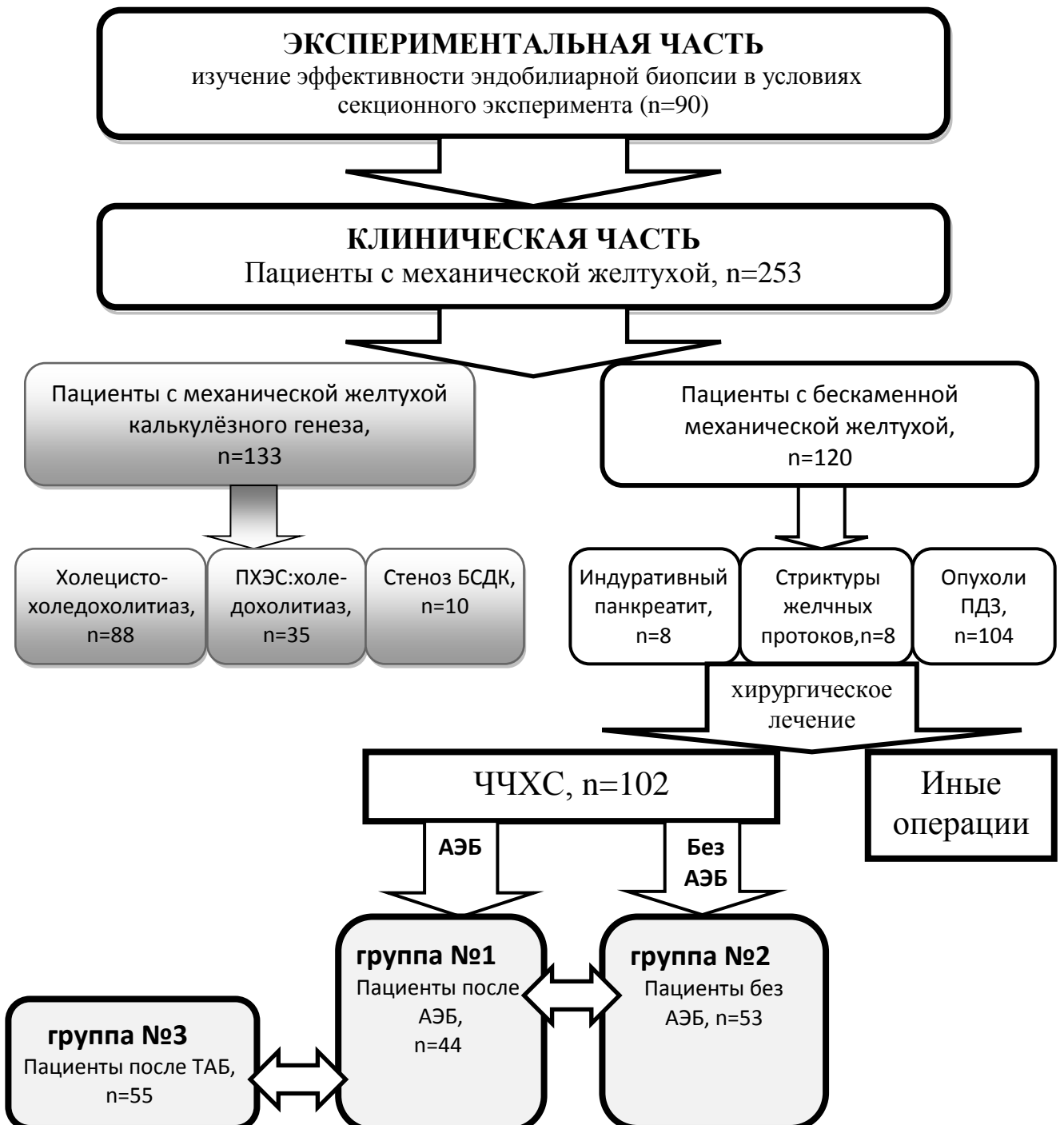
Таким образом, учитывая не только клинические, но и социальные аспекты данного вопроса считаем целесообразным поиск дополнительных путей решения представленной проблемы.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Дизайн исследования

Работа является когортным ретроспективно-проспективным исследованием и состоит из экспериментальной и клинической частей (рисунок 2.1.1).



**Рис. 2.1.1** Дизайн исследования

Работа выполнена на кафедре хирургических болезней ФПК и ПП Уральского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Прудков М. И.) на базе МАУ «ГКБ № 40» города Екатеринбурга (главный врач – Прудков А. И.), при содействии кафедры онкологии и медицинской радиологии Уральского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Демидов С. М.) на базе ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (главный врач – Шаманский В. Б.).

## **2.2. Материалы и методы экспериментальной части исследования**

Эндобилиарная антеградная биопсия может использоваться при морфологической верификации патологического процесса ПДЗ, осложнённого обструкцией желчных путей. Важным фактором эффективности биопсии является использование наиболее оптимальных инструментов, позволяющих осуществлять забор морфологического материала. В экспериментальной части своей работы мы изучили эффективности использования биопсийных щипцов различного диаметра при выполнении эндобилиарной биопсии.

Были апробированы три типа биопсийных щипцов. Использовались гибкие эндоскопические щипцы фирмы Olympus (Япония) с эллипсоидными чашечками без иглы с наружным диаметром 1,8 мм, 2,4 мм и 3,2 мм. Были выбраны 10 трупов пациентов, находившихся на стационарном лечении и умерших в различных отделениях ГКБ№40. В ходе эксперимента оценивалась глубина проникновения биопсийных щипцов в стенку желчного протока в зависимости от диаметра используемых инструментов. Исходя из этого, подбирались пациенты с отсутствием патологии гепатобилиарной системы, и, соответственно, с неизменённой стенкой желчных протоков.

Критерии включения:

1. Пациенты, получавшие лечение и умершие в отделениях ГКБ № 40.

2. Мужчины и женщины старше 15 лет.

3. Пациенты с отсутствием заболеваний гепатобилиарной системы и патологических изменений в стенке внепечёночных желчных протоков.

Критерии исключения:

1. Пациенты с патологией гепатобилиарной системы и наличием изменений в стенке внепечёночных желчных протоков.

У четырёх пациентов причиной смерти явился инфаркт миокарда, у четырёх – пневмония, у двух – тяжёлый сепсис на фоне обширной некротической флегмоны. Средний возраст умерших пациентов составил  $76 \pm 6$  лет. Из них количество женщин составило 6(60%), мужчин – 4(40%).

Через вскрытый просвет общего желчного и печёночного протоков методом щипцовой биопсии были взяты по три серии фрагментов стенки внепечёночных желчных протоков щипцами 1,8 мм, 2,4 мм, 3,2 мм. Каждая серия состояла из трёх биоптатов, причем каждыми щипцами было получено по 30 фрагментов, а всего изучено 90 препаратов. Следует отметить, что все биопсии всякий раз выполняли из различных участков внепечёночных желчных протоков. Полученный гистологический материал был подвергнут световой микроскопии с окраской препаратов основными и кислыми красителями. После этого оценивали количество полученного гистологического материала, а также наличие в препаратах различных клеточных и тканевых элементов, позволяющих судить о глубине проникновения инструментов в стенку протока. Следует отметить, что секционный эксперимент, а также морфологическое исследование полученных фрагментов выполнялись совместно с врачом-патологоанатомом. В связи с этим выражаем благодарность за содействие в проведении нашего диссертационного исследования заведующей патологоанатомическим отделением МАУ ГКБ №40 Истоминой Ольге Юрьевне.

### 2.3. Материалы и методы клинической части исследования

В основу клинической части исследования лёг анализ результатов лечения и диагностики 306 пациентов с различными заболеваниями органов ПДЗ, осложнёнными обструкцией желчных протоков и развитием механической желтухи. Из них 253 пациента были пролечены на базе хирургических отделений МАУ ГKB № 40 за период с 2010 по 2013 годы, 55 пациентов получали медицинскую помощь в Свердловском областном онкологическом диспансере за период с 2011 по 2013 годы (рисунок 2.1.1).

Всем пациентам, поступавшим в ГKB №40 с подозрением на механическую желтуху, на догоспитальном этапе выполнялась скрининговая диагностика, состоявшая из комплекса физикальных и лабораторных методов исследования, а также трансабдоминального УЗИ. При подтверждении наличия обструкции желчных протоков и выявлении предположительной причины заболевания, формулировалась хирургическая концепция, и определялся перечень дополнительных инструментальных исследований для дифференциальной диагностики заболевания. Подробное описание методов диагностики пациентов изложено далее.

Средний возраст пациентов составил  $61 \pm 7$  год. Из них 33% – представители мужского пола, 67% – женского. Средний показатель концентрации билирубина сыворотки крови пациентов при поступлении составил  $87 \pm 21$  мкмоль/л. Первым этапом исследования был произведён анализ эффективности комплекса инструментальных методов исследования при дифференциальной диагностике механической желтухи, включающий в себя трансабдоминальное УЗИ, ИХГ, ЭРХГ, ЧЧХГ, КТ и МРТ.

Основываясь на результатах обследования, всем пациентам в зависимости от причины заболевания, выполнялись различные оперативные вмешательства, направленные на купирование явлений холестаза. Следует отметить, что при подозрении на бескаменный характер механической желтухи у 102 пациентов в качестве метода билиарного дренирования применялась ЧЧХС. Из них у 97

пациентов причиной билиарной обструкции явился опухолевый процесс ПДЗ, у 5 пациентов – доброкачественные заболевания.

У 49 пациентов для уточнения характера поражения одновременно с ЧЧХС выполнялась антеградная эндобилиарная щипцовая биопсия под рентгенологическим контролем. У 53 больных морфологическая диагностика на данном этапе лечения не проводилась. Причинами отказа от выполнения манипуляции явились: отсутствие навыков выполнения биопсии у оперирующих хирургов, отсутствие инструментария, опасность повышения риска интраоперационных осложнений и усугубления тяжести состояния пациента в связи с увеличением продолжительности вмешательства.

Учитывая тот факт, что ЧЧХС является предпочтительной методикой паллиативного лечения опухолевой желтухи, у подавляющего большинства представленных пациентов в последующем подтвердился неопластический характер поражения. Однако у 5 пациентов, которым выполнялась эндобилиарная биопсия совместно с ЧЧХС, в результате дальнейшей диагностики был верифицирован доброкачественный характер заболевания. В связи с тем, что у данных пациентов опухолевый характер заболевания не был обнаружен, для сохранения однородности сформированных клинических групп указанные пациенты не вошли в их состав, а были изучены и проанализированы отдельно. На основании результатов морфологического исследования у данных больных были рассчитаны показатели информативности предложенной методики, которые требуют наличия пациентов с истинным отсутствием диагностируемого заболевания (специфичность, предсказательная ценность отрицательного результата, диагностическая эффективность теста).

Помимо этого в клиническую часть исследования были включены 55 пациентов, страдающих опухолевым поражением органов ПДЗ, осложнённым обструкцией желчных путей. С целью билиарной декомпрессии им были выполнены различные паллиативные вмешательства по месту жительства в хирургических стационарах Свердловской области и города Екатеринбурга. После купирования явлений механической желтухи данным пациентам с целью



морфологической верификации процесса в условиях Свердловского областного онкологического диспансера была выполнена транскутанная аспирационная биопсия.

Таким образом, для реализации сформулированных задач, были сформированы три клинические группы пациентов.

**Группа №1** представлена 44 пациентами со злокачественными новообразованиями ПДЗ, осложненными механической желтухой, пролеченными в МАУ ГKB № 40 за период с 01.01.2010 по 01.10.2013 года, которым с целью морфологической верификации опухолевого процесса выполнялась антеградная эндобилиарная биопсия. Критериями включения в данную группу явились следующие факторы:

1. Мужчины и женщины старше 15 лет.
2. Наличие опухолевого поражения органов ПДЗ, осложненного механической желтухой.
3. Выполнение с целью дренирования билиарной системы ЧЧХС за период с 01.01.2010 года по 01.10.2013 года.
4. Выполнение с целью морфологической верификации опухолевого процесса антеградной эндобилиарной биопсии под рентгенологическим контролем.

В исследование не включались (критерии исключения):

1. Пациенты младше 15 лет.
2. Пациенты, отказавшиеся от предложенного оперативного лечения.
3. Пациенты, которым были выполнены иные оперативные вмешательства с целью дренирования желчных путей (эндоскопические, лапароскопические, из открытых доступов).
4. В исследование не включались больные, которым ЧЧХС не выполнялась в связи с наличием абсолютных и относительных противопоказаний к данному вмешательству: наличие обширного метастатического поражения печени, асцита, нарушения свёртывающей системы крови (ПТИ менее 70% и МНО более 1,2), отсутствие безопасной траектории для пункции желчных протоков.

5. Также в исследование не включались пациенты, у которых причиной обструкции желчных протоков явился метастатический процесс гепатодуоденальной связки, а первичный опухолевый очаг находился вне указанной зоны.

**Группу №2** составили 53 пациента

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины старше 15 лет.
2. Наличие опухолевого поражения органов ПДЗ, осложненного механической желтухой.

3. Выполнение ЧЧХС с целью дренирования желчных протоков за период с 01.01.2010 года по 01.10.2013 года на базе ГKB №40.

Критерии исключения для пациентов второй группы идентичны с таковыми в первой группе.

**Группу №3** составили 55 пациентов, которым с целью морфологической верификации опухолевого процесса выполнялась транскутанная аспирационная биопсия под ультрасонографическим контролем на базе Свердловского областного онкологического диспансера (СООД).

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины старше 15 лет.
2. Наличие опухолевого поражения органов ПДЗ, сопровождавшегося развитием механической желтухой.

3. Выполнение различных паллиативных операций с целью дренирования желчных протоков.

4. С целью морфологической верификации процесса выполнялась чрескожная пункционная аспирационная биопсия под ультрасонографическим контролем в СООД за период с 2011 по 2013 годы.

Критериями исключения явились:

- отсутствие визуализации опухоли при ультрасонографии.
- отказ пациентов от манипуляции.

- наличие противопоказаний к выполнению манипуляции (асцит, декомпенсированные нарушения свёртывающей системы крови (ПТИ менее 70%, МНО более 1,2), наличие механической желтухи).

На следующем этапе исследования была произведена сравнительная оценка течения послеоперационного периода, анализ летальности, осложнений и эффективности паллиативной терапии у пациентов групп №1 и №2. Также была изучена информативность методики антеградной эндобилиарной щипцовой биопсии под рентгенологическим контролем. На данном этапе группа №3 не включалась в сравнение в связи с тем, что большинству пациентов транскутанная аспирационная биопсия выполнялась в амбулаторном порядке при условии отсутствия явлений механической желтухи. Таким образом, изучить параметры, интересующие нас в данном разделе работы, у пациентов третьей группы не представляется возможным.

В ходе следующего этапа клинической части исследования был произведён сравнительный анализ информативности методик антеградной эндобилиарной биопсии под рентгенологическим контролем (группа №1) и транскутанной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвукографическим контролем, как эталонного метода морфологической диагностики опухолевого процесса ПДЗ (группа №3).

Заключительным этапом исследования был произведён анализ отдалённых результатов лечения и диагностики трёх групп пациентов. Была изучена эффективность специфической терапии, а также показатели выживаемости изучаемых групп пациентов.

### **Общая характеристика исследуемых групп пациентов**

По полу и возрасту пациенты распределились следующим образом (таблица 2.3.1.)

**Таблица 2.3.1. Распределение больных по полу и возрасту**

<b>Пол, возраст</b>	<b>Группа №1 (n=44)</b>	<b>Группа №2 (n=53)</b>	<b>Группа №3 (n=55)</b>	<b>p</b>
мужской, n(%)	20(45%) <sup>1,2</sup>	28(53%) <sup>1,3</sup>	21(38%) <sup>2,3</sup>	p(1)= 0,6035 p(2)=0,5998 p(3)=0,1818
женский, n(%)	24(55%) <sup>1,2</sup>	25(47%) <sup>1,3</sup>	34(62%) <sup>2,3</sup>	p(1)=0,6035 p(2)=0,5998 p(3)=0,1818
возраст, лет M±σ	71±5 <sup>1,2</sup>	76±4 <sup>1,3</sup>	64±8 <sup>2,3</sup>	p(1)=0,8473 p(2)=0,4103 p(3)=0,0945

Согласно полученным данным, наибольшее число пациентов приходилось на возрастную группу 70–89 лет, что обуславливало тяжесть течения основного заболевания. Различий в частоте заболеваемости раком ПДЗ в зависимости от пола выявить не удалось. Следует отметить тот факт, что мужчины заболевают данной патологией в более раннем возрасте, чем женщины. Так, у 50,7% мужчин рак выявлен в возрасте до 60 лет, среди женщин в этом возрасте заболевание обнаружено лишь у 16,8%. Данный факт можно объяснить наличием различных факторов риска, таких как алкоголь и курение, преобладающих среди мужского населения. Также следует обратить внимание на то, что у 28% больных заболевание было выявлено в трудоспособном возрасте, что иллюстрирует социальную значимость изучаемой проблемы.

Результаты распределения больных в зависимости от локализации опухолевого процесса, вызвавшего обструкцию желчных путей, представлены в таблице 2.3.2.

**Таблица 2.3.2. Распределение больных в зависимости от локализации опухолевого процесса**

Локализация	Группа №1 (n=44)	Группа №2 (n=53)	Группа №3 (n=55)	p
Рак головки поджелудочной железы, n(%)	29(66%) <sup>1,2</sup>	37(70%) <sup>1,3</sup>	39(71%) <sup>2,3</sup>	p(1)=0,8440 p(2)=0,7528 p(3)=0,9316
Рак БСДК, n(%)	6(13,6%) <sup>1,2</sup>	2(4%) <sup>1,3</sup>	6(11%) <sup>2,3</sup>	p(1)=0,1356 p(2)=0,9177 p(3)=0,2709
Рак общего желчного протока, n(%)	5(11,4%) <sup>1,2</sup>	7(13%) <sup>1,3</sup>	3(5%) <sup>2,3</sup>	p(1)=0,9720 p(2)=0,4834 p(3)=0,2018
Рак области ворот печени, n(%)	4(9%) <sup>1,2</sup>	7(13%) <sup>1,3</sup>	7(13%) <sup>2,3</sup>	p(1)=0,7493 p(2)=0,7502 p(3)=0,8319

Как видно из представленной таблицы, во всех группах существенно преобладают больные с поражением головки поджелудочной железы, что соответствует данным литературы, описывающим структуру заболеваемости раком ПДЗ.

Распределение больных в зависимости от стадии опухолевого процесса, вызвавшего обструкцию желчных путей, представлено в таблице 2.3.3. Данные приведены в соответствии с четырёхступенной клинической классификацией стадирования опухолей по системе TNM 7-го пересмотра от 2009 года.

**Таблица 2.3.3. Стадии опухолевого процесса**

Стадия опухолевого процесса	Группа №1 (n=44)	Группа №2 (n=53)	Группа №3 (n=55)	p
II, n(%)	1(2,2%) <sup>1,2</sup>	0 <sup>1,3</sup>	1(2%) <sup>2,3</sup>	p(1)=0,4536 p(2)=0,5761 p(3)=0,9852
III, n(%)	20(45,5%) <sup>1,2</sup>	26(49%) <sup>1,3</sup>	25(45%) <sup>2,3</sup>	p(1)=0,8812 p(2)=0,8391 p(3)=0,8555
IV, n(%)	23(52,3%) <sup>1,2</sup>	27(51%) <sup>1,3</sup>	29(53%) <sup>2,3</sup>	p(1)=0,9413 p(2)=0,8748 p(3)=0,9943

Представленные данные демонстрируют, что онкологический процесс в большинстве случаев был выявлен уже в запущенной стадии, что лимитировало возможность выполнения радикальной операции и определяло хирургическую тактику в пользу малоинвазивных вмешательств.

Длительность желтухи до обращения пациентов в стационар представлена в таблице 2.3.4.

**Таблица 2.3.4. Длительность желтухи у пациентов до обращения в стационар**

Длительность желтухи	Группа №1 (n=44)	Группа №2 (n=53)	p
До 7 суток, n	22	31	0,5278
8-14 суток, n	16	13	0,2961
15-28 суток, n	3	5	0,9239
Более 28 суток, n	3	4	0,7980
Средний срок, суток Me (95%ДИ)	10(7-12)	8(6-14)	0,8138

Учитывая тот факт, что группу №3 составили пациенты, которым биопсия выполнялась в амбулаторных условиях, после предварительной билиарной декомпрессии, произведённой в других клиниках, оценить экспозицию механической желтухи у больных данной группы не представлялось возможным. В связи с этим сравнению по данному критерию мы подвергли лишь группы №1 и №2.

Из представленных данных видно, что значительное количество пациентов в обеих группах имели длительность механической желтухи более 7 суток, что способствовало развитию органной дисфункции и усугубляло тяжесть течения основного заболевания. Видно также, что 7 пациентов (7,2%) не обращались за медицинской помощью более месяца. Это были больные, проживающие в отдалённых районах Свердловской области и направленные в ГКБ №40 из СООД для билиарной декомпрессии.

У пяти пациентов с бескаменной механической желтухой были диагностированы доброкачественные заболевания ПДЗ. Они были изучены и проанализированы отдельно. Эти пациенты получали лечение в хирургических

отделениях МАУ ГБ № 40 за период с 2010 по 2013 год. Возраст больных варьировал от 45 до 68 лет и составил в среднем  $54 \pm 3$  г. По половой принадлежности данные пациенты распределились следующим образом – 3(60%) мужского пола, 2(40%) – женского. Все пациенты обратились в стационар с клиникой механической желтухи. С целью билиарной декомпрессии им была выполнена чрескожная чреспечёночная холангиостомия с антеградной эндобилиарной биопсией по разработанной методике. У 4 пациентов были получены отрицательные результаты морфологического исследования. С учётом этих данных, в ходе дальнейшего обследования и лечения пациентов злокачественный характер поражения был исключён. У 2(40%) пациентов были выявлены доброкачественные стриктуры внепечёночных желчных протоков, у 2(40%) – хронический панкреатит, вызвавший обструкцию панкреатической части общего желчного протока. Всем пациентам после купирования явлений холестаза были выполнены реконструктивные операции с интраоперационным морфологическим исследованием, где был подтверждён доброкачественный характер поражения. У одного пациента с обструкцией желчных путей в области общего печёночного протока в полученном интраоперационном биоптате были выявлены атипичные клетки, соответствующие аденокарциноме. Данный пациент был направлен в онкологический диспансер для оперативного лечения, где интраоперационно злокачественный характер поражения был исключён, и выявлена доброкачественная стриктура общего печёночного протока.

### **Материалы и методы обследования изучаемых групп пациентов.**

Все больные групп №1 и №2 поступали в ГБ № 40 в неотложном порядке по поводу механической желтухи. В ходе первичного обследования у всех пациентов было выявлено опухолевое поражение органов ПДЗ, по поводу чего с целью билиарного дренирования им была выполнена ЧЧХС.

Пациенты группы №3 направлялись в СООД для выполнения транскутанной аспирационной биопсии в амбулаторном порядке после предварительной билиарной декомпрессии из различных стационаров города

Екатеринбурга и Свердловской области, поэтому оценить результаты первичных клинических обследований не представлялось возможным ввиду отсутствия данных. В связи с этим дальнейший сравнительный анализ производился в отношении пациентов групп №1 и №2.

При поступлении всем пациентам групп №1 и №2 проводилось предварительное обследование. В первую очередь оно включало в себя аксиллярную термометрию, определение количества лейкоцитов и эритроцитов периферической крови с использованием унифицированного метода подсчёта в камере Горяева или лабораторного анализатора. Концентрацию гемоглобина в периферической крови определяли кондуктивным методом.

Из биохимических показателей крови для оценки характера и степени органной дисфункции при поступлении определялись концентрация в крови билирубина по методу Иендрашека, активность трансаминаз по Райтману и Френкелю, активность амилазы крови ферментативным методом, концентрация мочевины уреазным методом и креатинина путём реакции с пикриновой кислотой. Для оценки функции плазменного звена гемостаза выполнялось определение ПТИ и МНО с техпластином.

На этапе скринингового обследования всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Диагностика проводилась на аппарате Toshiba SSA 220A конвексным датчиком с частотой 3,5–5,5 МГц. У всех пациентов были выявлены признаки билиарной гипертензии, проявившиеся эктазией желчных протоков и желчного пузыря. Эктазированным желчным пузырём считали увеличение его размеров свыше 100 мм по длине и 40 мм по ширине в области тела. Эктазию общего желчного протока констатировали при расширении его просвета свыше 6 мм. В спорных ситуациях, где характер и уровень обструкции желчных протоков вызывал сомнение, пациентам выполнялась КТ или МР-холангиография. Данный метод диагностики был выполнен 23(52%) пациентам первой и 19(34%) пациентам второй групп. Магнитно-резонансная томография выполнялась на аппарате SIEMENS Magnetom Symphony 1,5T. Контрастное усиление осуществляли путём болюсного



внутривенного введения 30% раствора урографина. Компьютерная томография выполнялась на аппарате Toshiba Aquillion 32.

Для верификации диагноза при подозрении на поражение ПДЗ нами широко применялись различные эндоскопические методики. Манипуляции выполняли дуоденоскопами с боковой оптикой фирмы OLYMPUS (Япония) и Karl Storz (Германия). Дуоденоскопию старались выполнять всем пациентам с подозрением на опухоль БСДК, а также в тех случаях, когда диагноз вызывал сомнения. При визуальных признаках опухолевого поражения зоны БСДК или других отделов желудка и ДПК выполнялась щипцовая биопсия. Попытка ретроградной катетеризации общего желчного протока с целью последующей холангиографии предпринималась во всех случаях. Эндоскопическая папиллотомия, в том числе и парциальная, выполнялась также с целью профилактики развития острого панкреатита при планировании дальнейшего чрескожного чреспечёночного дренирования протоковой системы и транспапиллярного проведения дренажа.

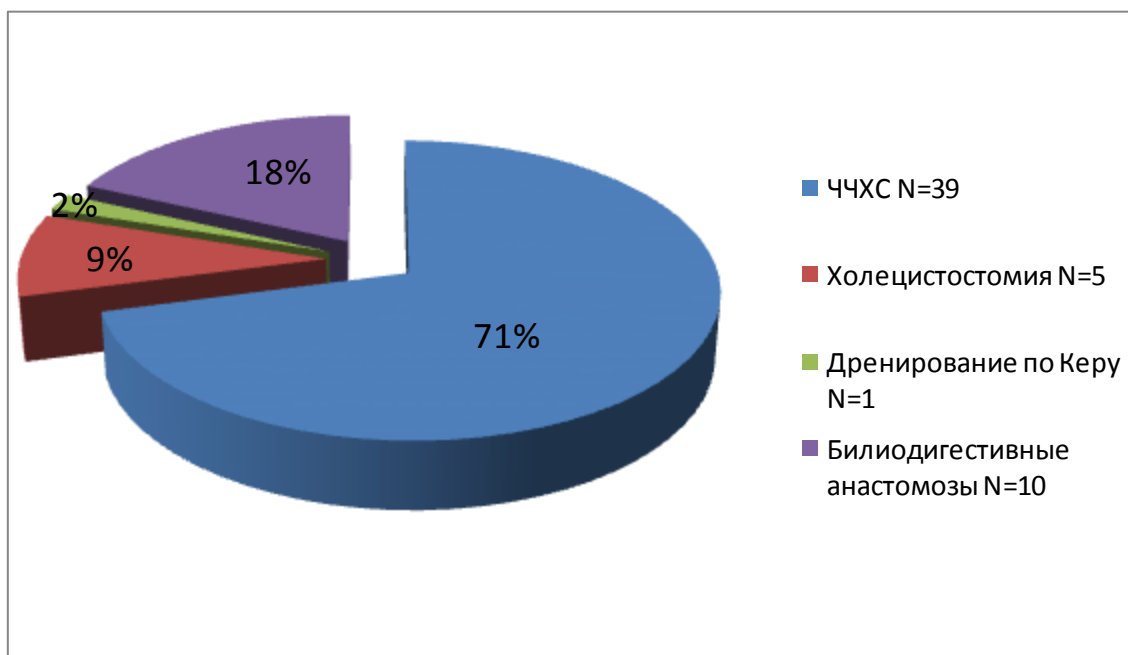
При поступлении все пациенты оценивались по степени тяжести общего состояния в соответствии с классификацией, принятой и рекомендованной к использованию Московским научным обществом анестезиологов и реаниматологов (МНОАР). Результаты представлены в таблице 2.3.5.

**Таблица 2.3.5. Общее состояние пациентов при поступлении**

Группа	Удовлетворительное		Средней тяжести		Тяжёлое	
	Кол-во, -n	Кол-во,-%	Кол-во, -n	Кол-во,-%	Кол-во, -n	Кол-во,-%
<b>№1(n=44)</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>19</b>	<b>43</b>	<b>22</b>	<b>50</b>
<b>№2(n=53)</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>21</b>	<b>39</b>	<b>30</b>	<b>57</b>
<b>P</b>	<b>0,6561</b>		<b>0,8828</b>		<b>0,6565</b>	

Из представленных данных видно, что состояние пациентов при поступлении в большинстве случаев оценивалось как тяжёлое, что также определяло выбор лечебной и диагностической тактики в пользу малоинвазивных вмешательств.

Как упоминалось выше, у всех пациентов, составивших клиническую группу №3, течение заболевания также осложнялось механической желтухой. Учитывая urgentный характер осложнения, пациентам выполнялись различные оперативные вмешательства с целью билиарного дренирования. Данные представлены на графике 2.3.1.



**Рисунок 2.3.1. Оперативные вмешательства, выполненные с целью билиарного дренирования у пациентов группы №3 перед биопсией.**

Из представленных данных видно, что подавляющему большинству пациентов (71%) группы №3 была выполнена ЧЧХС как оптимальный способ билиарной декомпрессии. Операции проводились в различных клиниках города Екатеринбурга, а также в районных больницах по месту жительства пациентов. Тонкоигольная аспирационная биопсия выполнялась в отсроченном периоде, после купирования механической желтухи.

### **Описание методики ЧЧХС, используемой для лечения пациентов групп №1 и №2.**

Вмешательство выполняли в условиях специализированной операционной, адаптированной к осуществлению манипуляций с использованием рентгеновского оборудования. В качестве навигации при пункции желчного протока

использовали как ультразвукографию, так и рентгеновское излучение. Для ультразвукографии применялись аппараты ALOCA 500 и TOSHIBA A-200 с конвексными датчиками, оснащёнными адаптерами для пункционной иглы. Для рентгенологической навигации использовалась С-дуга ZIEM 8000. Предпочтительным считали выполнение чрескожной чреспечёночной холангиостомии под ультразвуковым контролем по методике «стиллет-катетер». В качестве катетера использовали полиэтиленовые рентгенконтрастные дренажи диаметром 9 или 12 Френчей, длиной 23 см фирмы «МИТ» (Россия). Под ультразвукографическим контролем с постоянной визуализацией дистального конца иглы выполняли пункцию печёночного протока, после чего осуществлялась антеградная холангиография. В качестве контрастного водорастворимого вещества использовался 35% раствор урографина. Как правило, антеградная чрескожная холангиография позволяла подтвердить причину, определить уровень и протяжённость обструкции желчных путей.

Через канал пункционной иглы в проток вводили металлический проводник диаметром 0,035 или 0,038 дюйма, который использовался далее в качестве направляющей при установке дренажа. Катетер старались позиционировать таким образом, чтобы он своим дистальным концом находился максимально далеко в желчном протоке, но, в то же время, не упирался в ткань опухоли. Для более надёжной фиксации холангиостомы в протоке всегда предпринимали попытку реканализации опухоли и проведения металлического проводника транспапиллярно в ДПК на 15–20 см.

При неудачной попытке реканализации гибкий металлический проводник с J-образным концом по катетеру с избытком вводили в проток и оставляли до следующей попытки реканализации, которую предпринимали, как правило, на 3–4 сутки.

При неудачной попытке пункции правого печёночного протока и наличии значительной эктазии левого печёночного протока с хорошей ультразвуковой визуализацией, мы выполняли дренирование левого печёночного протока по аналогичной методике.

Выбор наружного диаметра дренажа (9 или 12 Френчей) зависел от степени эктазии печёночных протоков. Мы придерживались той позиции, что предпочтительнее использовать дренаж большего диаметра. Таким образом, при диаметре внутривнутрипечёночных протоков более 5 мм мы старались использовать в качестве холангиостомы катетер 12 Френчей (3,96мм), при менее выраженном холестазае – 9 Френчей (2,97мм).

В тех случаях, когда холангиостомия была выполнена успешно, длительность операции не превышала 60 минут, манипуляция переносилась пациентом удовлетворительно, а металлический проводник удавалось транспапиллярно провести за область обструкции в ДПК, мы выполняли одномоментную реканализацию опухоли с установкой полиэтиленового рентгенконтрастного наружно-внутреннего дренажа желчных протоков с низведением последнего транспапиллярно в ДПК.

Вторым этапом, на 8-12 сутки, выполняли наружно-внутреннее дренирование желчных протоков. У тех пациентов, где риск интраоперационных осложнений был велик, манипуляцию выполняли в отсроченном периоде, после формирования свищевого хода, не ранее чем через 21 сутки. К числу таких пациентов относились больные, перенёвшие в послеоперационном периоде острый инфаркт миокарда, холангит, больные с асцитом. У части пациентов в качестве внутреннего дренирования желчных протоков было выполнено антеградное эндобилиарное стентирование саморасправляющимся металлическим стентом.

С целью морфологической верификации онкологического процесса 44 пациентам (составившим группу исследования №1) была выполнена чрескатетерная антеградная эндобилиарная биопсия под рентгенологическим контролем по разработанной нами методике, которая описана ниже.

Первую биопсию выполняли одномоментно с ЧЧХС. По установленной в протоки холангиостоме вводились гибкие биопсийные щипцы, и под рентгенологическим контролем осуществлялся захват морфологического материала из области обструкции, чётко визуализируемой на экране монитора

электронно-оптического преобразователя. При отрицательном результате гистологического заключения повторная биопсия выполнялась в ходе второго этапа хирургического паллиативного лечения – реканализации опухоли и наружно-внутреннего дренирования желчных протоков.

### **Методика транскутанной аспирационной тонкоигольной биопсии под ультразвуковым контролем.**

Транскутанная аспирационная тонкоигольная биопсия под ультрасонографическим контролем выполнялась пациентам на базе СООД. Пациенты, выбранные для исследования, соответствовали критериям включения и исключения, указанным в начале данной главы. Перед манипуляцией все пациенты проходили скрининговое обследование. Проводилось биохимическое исследование сыворотки крови с определением концентрации билирубина, креатинина и мочевины, активности АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ. Выполнялось общеклиническое исследование крови, УЗИ, а также КТ или МРТ органов брюшной полости с целью уточнения размера, локализации опухолевого процесса и оценки возможности выполнения биопсии.

Пункционную тонкоигольную биопсию выполняли по классической методике, под ультразвуковым контролем. Использовался ультразвуковой сканер ALOCA 1100 с конвексным датчиком и частотой сканирования 5,5 МГц. Транскутанно в опухолевый очаг вводилась биопсийная игла диаметром 22G и выполнялась мультифокальная пункция образования с аспирацией морфологического материала. Полученный субстрат подвергали цитологическому исследованию по модифицированному методу Паппенгейма.

Таким образом, по половой принадлежности и возрасту представленные группы пациентов являются однородными. Обструкция желчных путей неопластическим процессом на различных уровнях была выявлена у всех пациентов. У подавляющего большинства больных причиной механической желтухи явилось поражение головки поджелудочной железы (66%, 69% и 70,9% больных в первой, второй и третьей группах соответственно). По стадии

распространённости неопластического процесса пациенты всех трёх групп распределились таким образом, что можно отметить стойкую тенденцию к существенному преобладанию распространённых форм опухолей.

На основании изложенных данных, можно констатировать, что по основным характеристикам (пол, возраст пациентов, локализация, стадия и характер основного заболевания) все три представленные группы больных не имеют существенных различий. При более детальном изучении групп №1 и №2, на основании сопоставления таких данных, как результаты лабораторных и инструментальных методов исследований, экспозиция желтухи в предоперационном периоде и его продолжительность, характер хирургического лечения, значимых различий также выявлено не было. Таким образом, можно констатировать, что представленные группы пациентов являются сопоставимыми и могут подвергаться сравнительному анализу.

#### **2.4. Статистическая обработка полученных данных**

Статистическая обработка проводилась при помощи программ Excel для Windows XP, MedCalc (version 11.4.2.0, Mariakerke, Belgium).

Для проверки наличия нормального распределения количественных данных использовался тест Шапиро-Уилка. Для описательной статистики параметрических признаков определялись следующие показатели: среднее арифметическое значение ( $M$ ), среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ). Данные представлялись в виде  $M \pm \sigma$ .

В тех случаях, где при анализе выборки выявлено, что распределение отлично от нормального, использовались непараметрические методы описательной статистики. Вычислялись такие показатели как медиана ( $Me$ ), 95% доверительный интервал (95%ДИ). Данные представлялись в виде  $Me$  (95%ДИ)

Для описательной статистики качественных признаков вычислялась доля, и данные представлялись в виде %.

Для сравнительной статистики количественных параметрических признаков использовался t-критерий Стьюдента. При отсутствии условий применения параметрических методов, анализ количественных данных проводился при помощи U-теста Манна-Уитни.

Для выявления достоверности различий при оценке качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$  по Пирсону. В случае, если абсолютные частоты в клетках таблицы сопряженности были  $<10$ , использовали поправку Йетса на непрерывность. При условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, использовали точный критерий Фишера. Различия между показателями считали достоверными при  $p < 0,05$ , где  $p$  – показатель уровня статистической значимости различий сравниваемых значений.

При изучении показателей диагностической информативности вычислялись следующие характеристики метода: чувствительность, специфичность, точность метода, предсказательная ценность положительного результата, предсказательная ценность отрицательного результата, диагностическая эффективность теста.

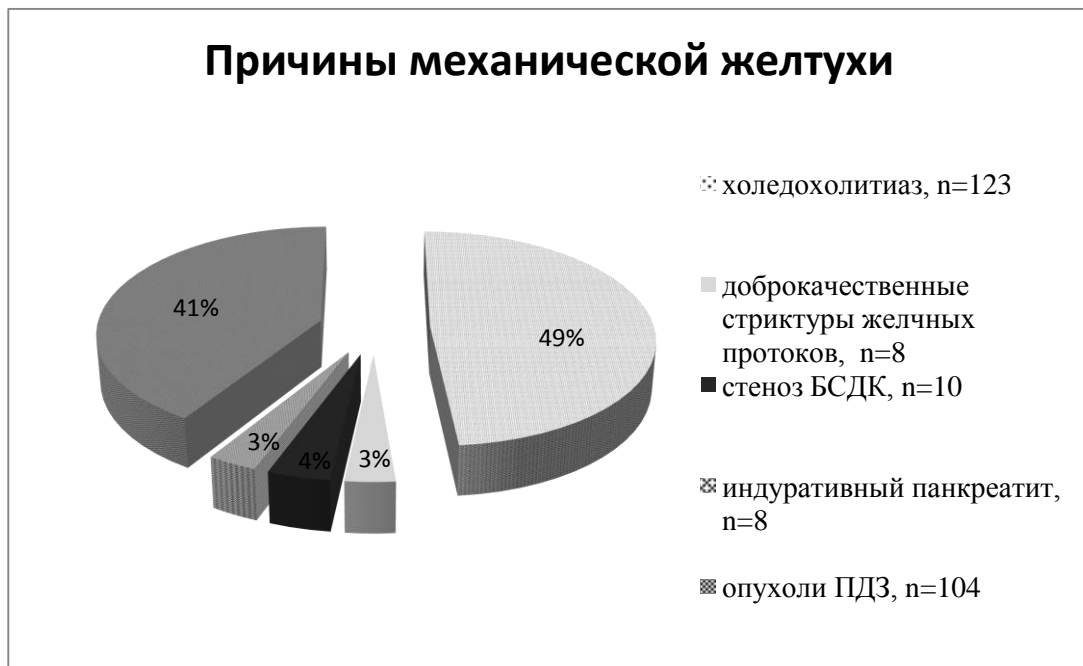
При анализе выживаемости пациентов данные представлялись в виде  $Me$  ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ), где  $Me$  – медиана продолжительности жизни,  $Q_1$  и  $Q_3$  – соответственно нижний (25%) и верхний (75%) квартили. При сравнительной статистике медиан продолжительности жизни использовался метод Каплан-Майера.

### ГЛАВА 3

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

В основу представленной главы лёг анализ эффективности комплекса инструментальных методов исследования, использованного для дифференциальной диагностики механической желтухи у 253 пациентов.

Структура пациентов по характеру патологического процесса, вызвавшего обструкцию желчных протоков, представлена на рисунке 3.1.



**Рис. 3.1. Причины механической желтухи**

На данном рисунке видно, что у подавляющего большинства пациентов 123(49%) причиной механической желтухи явился холедохолитиаз. При этом следует отметить, что у 35(14%) пациентов желчный пузырь был ранее удалён. Как видно из представленного рисунка, большое количество пациентов 120(47%) имели некалькулёзный характер механической желтухи, что не соответствует классической структуре заболеваемости данной патологией. Указанный факт обусловлен особенностями маршрутизации пациентов, связанными с наличием инфекционного отделения в составе стационара. В связи с этим, часть больных доставлялась скорой помощью с целью проведения дифференциальной



диагностики с желтухой паренхиматозного характера. Следует также отметить, что на территории оказания urgentной хирургической медицинской помощи МАУ ГKB №40 располагается Свердловский областной онкологический диспансер. В связи с указанным обстоятельством, пациенты, обратившиеся в данное медицинское учреждение, при наличии признаков механической желтухи направлялись в неотложном порядке в ГKB №40 для купирования явлений холестаза.

При поступлении всем пациентам на догоспитальном этапе выполнялось трансабдоминальное УЗИ, на котором визуализировались признаки билиарной гипертензии, подтверждающие механический характер желтухи. Показатели информативности исследования представлены в таблице 3.1.

**Таблица 3.1. Информативность трансабдоминального УЗИ при механической желтухе**

	<b>Характер патологии</b>			
	холецисто- лителиаз	холедохо- лителиаз	опухоль ПДЗ	индуриативный панкреатит
<b>Количество исследований, n</b>	109	123	104	8
<b>Количество информативных исследований, n</b>	95	16	45	6
<b>Чувствительность, %</b>	87%	13%	43%	75%

Как видно из представленной таблицы, УЗИ имеет наибольшую информативность при выявлении желчнокаменной болезни. При этом чувствительность метода при визуализации внутрипротоковых конкрементов составляет лишь 13%. Следует отметить, что у 11(10%) пациентов, несмотря на наличие желчнокаменной болезни, механическая желтуха была обусловлена другим заболеванием: индуриативным панкреатитом – 3 пациента, опухолью ПДЗ – 8 пациентов. При диагностике опухолей ПДЗ УЗИ продемонстрировало чувствительность лишь 43%, а при стриктурах желчных протоков позволило лишь выявить неспецифические признаки билиарной гипертензии. Информативной оказалась ультрасонография при выявлении метастатического поражения печени

и при наличии асцита. Таким образом, можно констатировать, что трансабдоминальное УЗИ в большинстве случаев позволяет лишь подтвердить механический характер желтухи, а для верификации причины билиарной обструкции требуется дополнительное обследование пациента, что говорит о недостаточной эффективности метода при дифференциальной диагностике данной патологии.

ЭРХГ была выполнена у 143(57%) пациентов с целью дифференциальной диагностики механической желтухи. Показатели информативности исследования представлены в таблице 3.2.

**Таблица 3.2. Чувствительность инструментальных методов дифференциальной диагностики механической желтухи**

Характер патологии	ЭРХГ	КТ	МРТ	ЧЧХГ
Холедохолитиаз	91%	93%	96%	100%
Опухоль ПДЗ	85%	75%	83%	75%
Стриктура желчного протока	75%	80%	100%	67%
Индуративный панкреатит	60%	83%	86%	50%
Стеноз БСДК	78%	-	100%	-

Представленная таблица демонстрирует, что ЭРХГ наиболее информативна при диагностике заболеваний калькулёзного генеза (холедохолитиаз и стеноз БСДК). Исследование позволяет эффективно подтвердить наличие билиарной гипертензии, выявить уровень и протяжённость обструкции желчных протоков, а также в большинстве случаев определить характер патологического процесса. При злокачественных заболеваниях органов ПДЗ, несмотря на высокую информативность, ЭРХГ удалось выполнить лишь у 22(21%) пациентов в связи с трудностью катетеризации обтурированного протока. При этом, 7(7%) пациентам, основываясь на результатах холангиографии, выполнено ретроградное эндобилиарное стентирование. Наибольшую эффективность методика продемонстрировала при диагностике заболевания у пациентов с

холедохолитиазом, осложнённым гнойным холангитом и ущемлённым камнем БСДК, составивших 45(18%) и 15(6%) больных соответственно. У данной категории пациентов ретроградное эндоскопическое вмешательство позволило не только достоверно диагностировать причину заболевания, но также эффективно и малотравматично осуществить билиарную декомпрессию путём выполнения папиллотомии и литоэкстракции. Однако, несмотря на очевидные достоинства, у 15(11%) пациентов ретроградные транспапиллярные эндобилиарные вмешательства сопровождались развитием осложнений. К тому же следует заметить, что данная методика требует наличия дорогостоящего оборудования, а также высококвалифицированных специалистов, что ограничивает её рутинное использование в широкой сети лечебных учреждений.

У 39(15%) пациентов была выполнена ИХГ, как диагностический этап при различных открытых или лапароскопических оперативных вмешательствах, направленных на купирование холестаза. Наибольшую чувствительность исследование продемонстрировало при диагностике холедохолитиаза и стеноза БСДК – чувствительность 98% и 80% соответственно.

МРТ выполнено у 78(31%), КТ – у 69(27%) пациентов. Данные методы исследований традиционно продемонстрировали высокую эффективность при дифференциальной диагностике механической желтухи. Показатели чувствительности представлены в таблице 3.2. и составляют 75-100%. Томография позволяет эффективно выявить причину, протяжённость и уровень билиарной обструкции, а также определить характер поражения и взаимосвязь патологического очага с окружающими органами, что имеет наибольшую ценность при определении лечебной тактики. Между тем, при малых размерах патологического очага (менее 2 см) зачастую исследование не позволяло дать однозначное заключение о характере заболевания, что требовало выполнения дополнительных диагностических процедур. Так у 29(11%) пациентов в связи с трудностью дифференциальной диагностики заболевания было выполнено и КТ и МРТ. К данной категории относились пациенты с бескаменной механической желтухой, у которых определение характера заболевания вызывало затруднение.

Следует отметить, что большое влияние на эффективность исследования оказывает квалификация врача, формулирующего заключение. Между тем, несмотря на высокую информативность методики, высокая стоимость оборудования и самого исследования лимитируют её рутинное использование в широкой клинической практике.

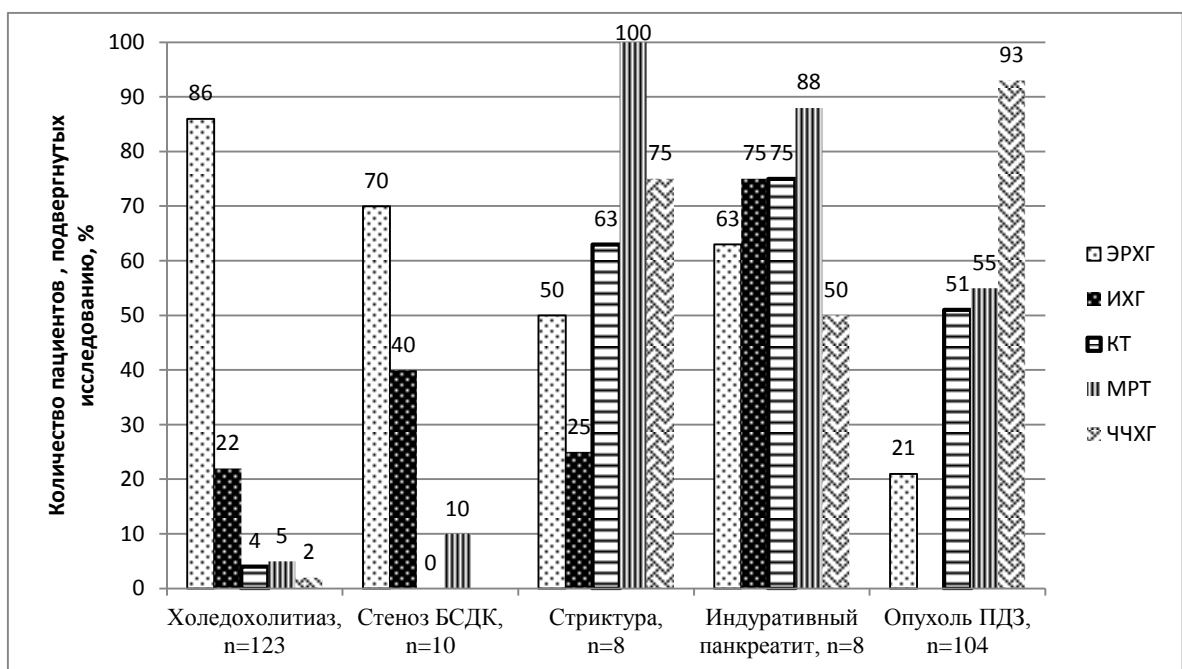
При подозрении на злокачественный характер заболевания, вызвавшего механическую желтуху, мы выполняли ЧЧХС, что, по мнению ряда авторов, является оптимальным способом желчеотведения у данной категории пациентов. Манипуляция осуществлялась по классической методике с ультразвуковой или рентгенологической навигацией. Обязательным этапом вмешательства являлась ЧЧХГ. Таким образом, было выполнено 110 исследований. У 13(12%) пациентов в ходе дальнейшего обследования злокачественный характер заболевания был исключён. У 2 больных был выявлен синдром Мириззи, у 4 – индуративный панкреатит, у 6 – стриктуры желчных протоков. Исследование позволяло эффективно определить наличие билиарной обструкции, её уровень и в большинстве случаев протяжённость. Однако представление о характере патологического процесса формировалось на основании комплекса косвенных рентгенологических признаков. С учётом данного обстоятельства в некоторых случаях достоверно определить характер заболевания не представлялось возможным, что требовало проведения дополнительного обследования.

Следует отметить, что лечебно-диагностический алгоритм, применяемый у данной категории пациентов, строго соответствовал протоколу, утверждённому в МАУ ГКБ№40. На догоспитальном этапе, основываясь на данных физикальных, лабораторных исследований и трансабдоминального УЗИ, формулировалось заключение о предположительном характере заболевания. При выявлении механической желтухи калькулёзного генеза всем пациентам старались выполнять эндоскопическую ретроградную холангиографию с последующей папиллотомией, литоэкстракцией, и, при необходимости – назобилиарным дренированием. При подозрении на наличие деструктивных форм холецистита, либо при невозможности осуществления ретроградных эндобилиарных

вмешательств, выполняли классические операции из лапортомного или лапароскопического доступа с наружным дренированием желчных протоков. При этом, как указывалось выше, в обязательном порядке выполнялась интраоперационная холангиография с целью уточнения диагноза. Таким образом, по поводу механической желтухи, обусловленной холелитиазом, выполнено 90 ЭРПТ и 39 открытых оперативных вмешательств.

Пациентам, у которых имелись основания предполагать бескаменный характер механической желтухи, предпочтительным методом билиарного дренирования мы считали ЧЧХС с обязательным выполнением ЧЧХГ. Так было выполнено 110 подобных оперативных вмешательств. В тех случаях, когда чрескожная холангиостомия оказалась невыполнимой по техническим причинам либо в связи с наличием противопоказаний, предпринимались различные открытые оперативные вмешательства с целью наружного дренирования желчных протоков - 11(4%) пациентов, либо ретроградное эндобилиарное стентирование.

Таким образом, при анализе полученных результатов можно констатировать, что представленный комплекс инструментальных методов диагностики позволил достоверно выявить причину механической желтухи у всех изученных пациентов, а также сформулировать эффективную хирургическую тактику. Объем выполненных исследований представлен на рисунке 3.2.



### **Рис. 3.2. Спектр инструментальных исследований, выполненных с целью дифференциальной диагностики механической желтухи**

Как видно из представленного рисунка, выявление таких заболеваний, как холедохолитиаз и стеноз БСДК (53% всех больных), как правило, не вызывает затруднений и в большинстве случаев осуществляется путём выполнения эндоскопических ретроградных вмешательств. Лишь у единичных пациентов для уточнения диагноза пришлось прибегнуть к выполнению КТ или МРТ. ИХГ у данной категории пациентов выполнялась как обязательное диагностическое исследование в ходе двухэтапного лечения желчнокаменной болезни, осложнённой механической желтухой на этапе холецистэктомии.

Также представленный рисунок демонстрирует, что дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных стриктур желчных протоков, а также индуративного панкреатита, сопровождающихся развитием механической желтухи (47% больных), может вызывать сложности. Существующие методики способны эффективно выявлять наличие обструкции желчных протоков, её уровень и протяжённость, однако основная трудность заключается в определении характера патологического процесса (доброкачественный или злокачественный), что имеет принципиальное значение в формулировании дальнейшей хирургической тактики. В связи с этим, для достоверной верификации заболевания в большинстве случаев приходится последовательно использовать широкий спектр различных дорогостоящих высокотехнологичных методик, что приводит к существенному увеличению стоимости оказания медицинской помощи. Наиболее достоверно определить характер заболевания позволяет морфологическое исследование. Однако существующие методики, позволяющие выполнять биопсию патологического очага в процессе дифференциальной диагностики механической желтухи, не получили широкого клинического применения и используются лишь в единичных лечебных учреждениях.

Таким образом, основываясь на представленной в главе информации, можно констатировать, что дифференциальная диагностика механической желтухи является непростой задачей, требующей использования большого

арсенала различных современных методик. Отсутствие какого-либо элемента инструментально-диагностического комплекса может привести к неадекватному выявлению причины заболевания, что негативно отражается на эффективности лечения. К сожалению, далеко не каждая клиника, осуществляющая оказание urgentной хирургической помощи, располагает необходимым диагностическим потенциалом в связи с чем, маршрутизацию пациентов с указанной патологией целесообразно организовывать в крупные лечебные учреждения, способные оказывать необходимую высокотехнологичную медицинскую помощь.

Подводя итог данной главе, можно констатировать, что проблема дифференциальной диагностики механической желтухи остаётся актуальной на сегодняшний момент. У пациентов, у которых причиной билиарной обструкции является желчнокаменная болезнь, выявление и купирование холестаза в большинстве случаев удаётся эффективно осуществить при помощи эндоскопических ретроградных вмешательств. Однако дифференциальная диагностика бескаменной механической желтухи в большинстве случаев требует последовательного использования широкого спектра дорогостоящих высокотехнологичных методик. Данное обстоятельство обусловлено необходимостью определения характера заболевания для формулирования дальнейшей лечебной тактики. Таким образом, эффективная методика, позволяющая осуществлять морфологическое исследование у данной категории пациентов, могла бы значительно упростить процесс дифференциальной диагностики и сократить объём выполняемых исследований.

**ГЛАВА 4****РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ,  
ОСЛОЖНЁННЫМИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ****4.1. Изучение эффективности эндобилиарной биопсии  
(результаты экспериментальной части исследования)**

Целью экспериментальной части исследования явилось изучение эффективности различных щипцов, используемых при выполнении эндобилиарной биопсии. Была определена глубина проникновения инструмента в стенку желчного протока, а также проведена оценка характера и количества получаемого гистологического материала.

Методом щипцовой эндобилиарной биопсии было получено 90 фрагментов стенки внепечёночных желчных протоков с использованием гибких биопсийных щипцов диаметром 1,8 мм, 2,4 мм и 3,2 мм.

Как указывалось в главе «Материалы и методы исследования», для получения морфологического материала в условиях секционной были использованы 10 трупов пациентов, получавших лечение и умерших в ГКБ №40. Тремя щипцами различного диаметра выполнялось по три щипцовых эндобилиарных биопсии через вскрытый просвет внепечёночных желчных протоков. После световой микроскопии данных фрагментов были получены следующие результаты, представленные в таблице 4.1.1.



**Таблица 4.1.1. Глубина проникновения биопсийных щипцов в стенку  
желчного протока**

<b>Диаметр биопсийных щипцов</b>	<b>Количество фрагментов с элементами мышечного слоя, n</b>	<b>Количество фрагментов с элементами мышечного слоя, %</b>
1,8 мм	0	0
2,4мм	17	57%
3,2мм	25	83%

Таким образом, исходя из представленных данных, можно заключить, что при эндобилиарной биопсии получить ткань опухоли, расположенной субмукозно, в мышечном слое внепечёночного желчного протока, можно при использовании щипцов диаметром не менее 2,4мм.

Следует также подчеркнуть, что при проведении эксперимента перфорации протока не произошло ни в одном случае. Это свидетельствует о том, что использование инструментов большого размера является безопасным.

При выполнении биопсии щипцами диаметром 1,8 мм в 11случаях (36,6%) исследование оказалось неинформативным. Это было связано с малым объёмом полученного материала. При микроскопии, обнаружены слизь, желчь и единичные клеточные элементы. При использовании щипцов большего диаметра количество полученного материала во всех случаях было достаточным для гистологического исследования.

Таким образом, подводя итог можно констатировать, что для получения морфологического материала при эндобилиарной биопсии наиболее эффективны биопсийные щипцы диаметром от 2,4 мм до 3,2 мм. Они позволяют получать морфологический материал в достаточном для исследования количестве и способны проникать в стенку желчного протока за пределы слизистого слоя, не вызывая его перфорации.

#### **4.2. Результаты антеградной эндобилиарной щипцовой биопсии под рентгенологическим контролем (группа №1)**

Основываясь на результатах, полученных в ходе экспериментальной части работы, были сформулированы основные тезисы, позволяющие оптимизировать методику антеградной эндобилиарной биопсии под рентгенологической визуализацией и увеличить информативность исследования.

1. Биопсию целесообразно выполняться одновременно с ЧЧХС, направленной на билиарную декомпрессию.

2. При получении отрицательного результата при первичной эндобилиарной биопсии, выполненной на фоне эктазированной протоковой системы, исследование необходимо повторить после билиарной декомпрессии.

3. Наиболее эффективны для получения морфологического материала гибкие эндоскопические щипцы диаметром от 2,4 мм до 3,2 мм.

4. Антеградную эндобилиарную биопсию целесообразно выполнять всем пациентам с бескаменной механической желтухой.

Исходя из приведённых тезисов, нами была усовершенствована методика антеградной эндобилиарной биопсии под рентгенологическим контролем.

Первичный забор морфологического материала старались осуществлять в ходе выполнения чрескожной чреспечёночной холангиостомии. После введения в желчные протоки холангиостомического дренажа через его просвет под рентгенологическим контролем к месту обструкции доставляли гибкие эндоскопические биопсийные щипцы и производили биопсию (рисунок 4.2.1.).



**Рисунок 4.2.1. Выполнение антеградной эндобилиарной щипцовой биопсии под рентгенологическим контролем.**

В тех случаях, когда основное вмешательство плохо переносилось пациентом, либо имелись интраоперационные технические трудности, значительно увеличивающие время операции, от выполнения первичной биопсии отказывались во избежание развития интра- и послеоперационных осложнений.

Учитывая результаты, полученные в ходе экспериментальной части работы, мы пришли к выводу, что целесообразнее использовать инструменты большего диаметра, поэтому щипцы размером 1,8мм использовали только при первичной установке холангиостомического катетера с наружным диаметром 9 Френчей. Как указывалось выше, при выборе размера холангиостомического катетера мы отдавали предпочтение дренажу с наружным диаметром 12 Френчей, внутренний просвет которогоходим для биопсийных щипцов диаметром до 2,4мм. Но, учитывая тот факт, что дистальный конец катетера конически суживается, предварительно перед установкой его рассекали скальпелем по продольной оси на 4–5 мм, как показано на рисунке 4.2.2.



**Рисунок 4.2.2. Рассечение дистального конца холангиостомического катетера.**

В результате данной манипуляции катетер свободно проникает сквозь ткань печени и становится проходим для биопсийных щипцов диаметром до 2,4 мм, как показано на рисунке 4.2.3. Таким образом, появляется возможность получения большего количества морфологического материала, что увеличивает диагностическую эффективность исследования.



### **Рисунок 4.2.3. Прохождение биопсийных щипцов диаметром 2,4мм через холангиостомический катетер размером 12 Френчей.**

Следует обратить внимание на тот факт, что при наличии адаптированной вышеуказанным способом холангиостомы имеется возможность повторного выполнения биопсии в случае получения отрицательного результата после первичного исследования. Данная полезная модель была запатентована (№154301) и предложена к промышленному производству.

Большинству пациентов мы выполняли вторым этапом лечения реканализацию опухоли и наружно-внутреннее дренирование желчных протоков. Эта манипуляция производилась, как правило, на 8–12 сутки после холангиостомии. К этому времени мы имели результаты первичного морфологического исследования. При отрицательном результате перед установкой наружно-внутреннего дренажа выполняли повторную биопсию.

Особо следует отметить, что при повторной биопсии старались использовать биопсийные щипцы большего диаметра. Так, если первичную биопсию выполняли щипцами 1,8 мм, то повторно исследование производили инструментом 2,4 мм.

В некоторых случаях, когда реканализация опухоли и наружно-внутреннее дренирование протоков осуществлялось в отсроченном периоде (позднее 21 суток), после удаления холангиостомического катетера мы имели сформированный свищевой ход в желчные протоки. В данной ситуации, после предварительного контрастирования печёночного дерева, по транспечёночному каналу доставляли биопсийные щипцы к месту обструкции протока. При этом диаметр биопсийных щипцов, допустимых к использованию, возрастал до 3,2 мм.

Как при первичной, так и при повторной биопсии, осуществляли забор 4–5 фрагментов слизистой протока. Далее манипуляцию завершали установкой реканализирующего наружно-внутреннего дренажа. Представленная методика была запатентована (патент на изобретение № 2533047).

По данной методике морфологическое исследование было выполнено 44 пациентам с диагнозом опухоль панкреатодуоденальной зоны. Подтвердить злокачественный характер поражения удалось у 29(66%) больных.

30 пациентам исследование проводилось однократно, 14 больным биопсию выполнили дважды. Всего было выполнено 58 биопсий щипцами диаметрами 1,8 мм, 2,4 мм и 3,2 мм. Данные представлены в таблице 4.2.1.

**Таблица 4.2.1. Информативность эндобилиарной биопсии в зависимости от диаметра биопсийных щипцов**

Диаметр биопсийных щипцов	Истинно положит. результат	Ложно положит. результат	Истинно отрицат. результат	Ложно отрицат. результат	Всего
1,8 мм, п	4	0	0	14	18
2,4 мм, п	22	0	0	14	36
3,2мм, п	3	0	0	1	4
<b>Всего, п</b>	29	0	0	29	58

Из представленных данных видно, что наибольшее количество положительных результатов исследования в относительном значении (75%) получено при использовании инструментов размером 3,2 мм, однако нам удалось применить данную методику лишь в 4 случаях в связи с небольшим количеством пациентов с отсроченным этапом наружно-внутреннего дренирования желчных протоков. У 22 (50%) пациентов исследование выполнено щипцами размером 2,4 мм. При этом количество положительных результатов было значительно больше, чем при использовании инструментов размером 1,8 мм и в абсолютных и в относительных значениях.

При изучении показателей диагностической информативности были вычислены следующие характеристики:

**Клиническая (диагностическая) специфичность** лабораторного теста: число лиц, правильно классифицированных по результатам исследования, как не находящихся в определенном состоянии, деленное на число всех лиц, не

находящихся в определенном состоянии (способность диагностического метода не давать при отсутствии заболевания ложноположительных результатов, отражает способность метода исключить заболевание).

**Клиническая (диагностическая) чувствительность** лабораторного теста: число лиц, точно классифицированных по результатам исследования, как находящихся в определенном состоянии, деленное на число всех лиц в этом состоянии (отражает способность метода выявлять заболевание).

**Предсказательная ценность положительного результата** – доля истинно положительных результатов среди всех положительных результатов.

**Предсказательная ценность отрицательного результата** - доля истинно отрицательных результатов среди всех отрицательных результатов.

**Диагностическая эффективность теста** – доля истинных результатов среди всех результатов теста.

Данные показатели вычислялись по следующим формулам:

Клиническая (диагностическая) специфичность =  $d / (b + d)$

Клиническая (диагностическая) чувствительность =  $a / (a + c)$

Предсказательная ценность положительного результата =  $a / (a + b)$

Предсказательная ценность отрицательного результата =  $d / (c + d)$

Диагностическая эффективность теста =  $(a + d) / (a + b + c + d)$

a - истинно положительный результат

b - ложноположительный результат

c - ложноотрицательный результат

d - истинно отрицательный результат

Для расчёта специфичности, предсказательной ценности отрицательного результата и диагностической эффективности был выполнен тест у пациентов с отсутствием изучаемого заболевания для получения истинно отрицательных и ложноположительных результатов. Для вычисления этих показателей использовались пациенты с механической желтухой, развившейся в результате доброкачественных заболеваний панкреатобилиарной системы. Им было выполнено 9 антеградных эндобилиарных биопсий, в результате которых в 8

случаях получены отрицательные результаты, в 1 случае – положительный. Исследования в трех случаях выполняли биопсийными щипцами размером 1,8 мм, 6 исследований – щипцами 2,4 мм. Данные представлены в таблице 4.2.2.

**Таблица 4.2.2. Результаты антеградной эндобилиарной биопсии при доброкачественном поражении органов панкреатодуоденальной зоны**

Диаметр биопсийных щипцов	истинно положит. результат	ложно положит. результат	истинно отрицат. результат	ложно отрицат. результат	Всего
1,8 мм, n	0	1	2	0	3
2,4 мм, n	0	0	6	0	6
<b>Всего, n</b>	0	1	8	0	9

Из таблицы видно, что ложноположительный результат был получен лишь в одном случае (11%), при использовании биопсийных щипцов диаметром 1,8 мм. Истинно отрицательные результаты выявлены в 8(89%) исследований. С учётом упомянутых дополнений были рассчитаны показатели информативности метода АЭБ, данные представлены в таблице 4.2.3.

**Таблица 4.2.3. Показатели информативности антеградной эндобилиарной биопсии**

Показатель информативности	Общий показатель	Щипцами 1,8 мм	Щипцами 2,4 мм	Щипцами 3,2 мм	p
Чувствительность	50%	22% <sup>1,2</sup>	61% <sup>1,3</sup>	75% <sup>2,3</sup>	P(1)=0,0096 P(2)=0,0035 P(3)=0,0921
Специфичность	89%	67% <sup>*</sup>	100% <sup>*</sup>	-	P(*)=0,0754
Предсказательная ценность положительного результата	96%	80%	100%	-	
Предсказательная ценность отрицательного результата	21,6%	12,5%	30%	-	
Диагностическая эффективность теста	65%	29%	67%	-	



Расчёт таких показателей, как специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов, диагностическая эффективность теста, требуют наличия результатов проведённого исследования у истинно здоровых пациентов. В связи с тем, что биопсия щипцами диаметром 3,2 мм подобным пациентам не выполнялась, указанные показатели для данного типа инструмента рассчитать не представляется возможным.

Из приведённых данных видно, что информативность метода значительно выше при использовании биопсийных щипцов диаметром более 2,4 мм, чем с диаметром 1,8 мм ( $p < 0,05$ ).

При изучении морфологической структуры опухолей, выявленных путём антеградной эндобилиарной биопсии, получены результаты, представленные в таблице 4.2.4.

**Таблица 4.2.4 Морфологическая структура выявленных опухолей**

Тип опухоли	Количество, n	Количество, %
Аденокарцинома высокодифференцированная (G1)	2	7%
Аденокарцинома умереннодифференцированная (G2)	7	24%
Аденокарцинома низкодифференцированная (G3)	14	48%
Перстневидноклеточный рак	2	7%
Недифференцируемый рак	4	14%
Всего	29	100%

Из приведённых данных видно, что среди морфологических разновидностей выявленных опухолей панкреатодуоденальной зоны наиболее часто встречается аденокарцинома, причём низкодифференцированные формы уверенно занимают лидирующее место. Учитывая высокий индекс митотической активности указанного вида рака, можно констатировать, что прогрессирование опухолевого процесса у данной категории пациентов происходит очень быстро. В связи с этим диагностика заболевания и определение дальнейшей лечебной тактики должны выполняться в кратчайшие сроки, так как промедление значительно уменьшает

шансы на эффективность последующей терапии. Данные факты подтверждают озвученный ранее тезис, констатирующий, что эндобилиарная биопсия должна выполняться в максимально короткие сроки после манифестации заболевания, а именно, в ходе первичной операции по поводу билиарной декомпрессии или в ближайшем послеоперационном периоде.

Большое значение имеет изучение диагностической ценности метода в зависимости от локализации опухоли. Результаты представлены в таблице 4.2.5.

**Таблица 4.2.5. Показатели чувствительности эндобилиарной биопсии в зависимости от локализации опухоли**

Локализация опухоли	Количество исследований, n	Количество положительных результатов, n	Чувствительность, %
Головка поджелудочной железы	37	16	43%
БСДК	7	4	57%
Общий желчный проток	9	5	56%
Опухоль Клацкина	5	4	80%
Всего	58	29	50%

Представленные данные демонстрируют, что наибольшая чувствительность антеградной эндобилиарной биопсии проявляется при диагностике опухоли Клацкина и составляет 80%. При поражении головки поджелудочной железы чувствительность метода составляет 43%. Общая чувствительность метода при верификации поражения органов ПДЗ составила 50%.

Как упоминалось выше, при отрицательном результате первичной биопсии большинству пациентов исследование повторялось повторно. В связи с этим представленные показатели чувствительности пропорционально уменьшались с увеличением числа неинформативных вмешательств. Более показательно иллюстрирует практическую значимость исследования количество пациентов, которым удалось верифицировать опухоль в зависимости от локализации процесса. Данные представлены в таблице 4.2.6.

**Таблица 4.2.6. Количество пациентов с верифицированным диагнозом в зависимости от локализации процесса**

Локализация опухоли	Количество больных с данной локализацией, которым выполнялась биопсия, n(%)	Количество пациентов, которым диагноз удалось верифицировать, n(%)
Головка поджелудочной железы	28(64%)	16(57%)
БСДК	5 (11%)	4(80%)
Общий желчный проток	6(14%)	5(83%)
Опухоль Клацкина	5(11%)	4(80%)
Всего	44(100%)	29(66%)

Таким образом, из данной таблицы видно, что доля пациентов с верифицированным диагнозом составила 66% от общего числа больных, подвергшихся исследованию, не смотря на то, что рассчитанный показатель чувствительности составил 50% (таблица 4.2.5). При поражении головки поджелудочной железы верифицировать заболевание удалось у 57% пациентов. Эти цифры, на наш взгляд, более наглядно демонстрируют практическую значимость методики и позволяют более объективно сделать выводы об её эффективности.

В зависимости от диаметра используемых инструментов информативность исследования также существенно менялась (таблица 4.2.7).

**Таблица 4.2.7. Показатели чувствительности антеградной биопсии**

Локализация опухоли	При использовании щипцов 1,8мм			При использовании щипцов 2,4мм			При использовании щипцов 3,2мм		
	кол-во биопсий, n	положит. результат, n	чувств. %	кол-во биопсий, n	положит. результат, n	чувств. %	кол-во биопсий, n	положит. результат, n	чувств. %
Головка поджелудочной железы	11	1	9% *	23	13	57%*	3	2	67%
БСДК	3	1	33%	3	2	67%	1	1	100%
Общий желчный проток	3	1	33%	6	4	67%	-	-	-
Опухоль Клацкина	4	3	75%	1	1	100%	-	-	-

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: «\*» – P=0,0178

Приведённые данные демонстрируют, что антеградная эндобилиарная биопсия наиболее информативна при локализации опухоли в области ворот печени, общего желчного протока и БСДК, причём чувствительность исследования значительно увеличивается при использовании инструментов большего размера. При локализации опухоли в области головки поджелудочной железы её инвазия не всегда достигает просвета протока и зачастую ограничивается мышечным слоем. Инструменты большего диаметра способны проникать в более глубокие слои стенки протока, и вероятность получения положительного результата значительно увеличивается ( $P < 0,05$ ).

Среди неинформативных исследований были получены следующие результаты, представленные в таблице 4.2.8.

**Таблица 4.2.8. Характер морфологического материала при отрицательном результате исследования**

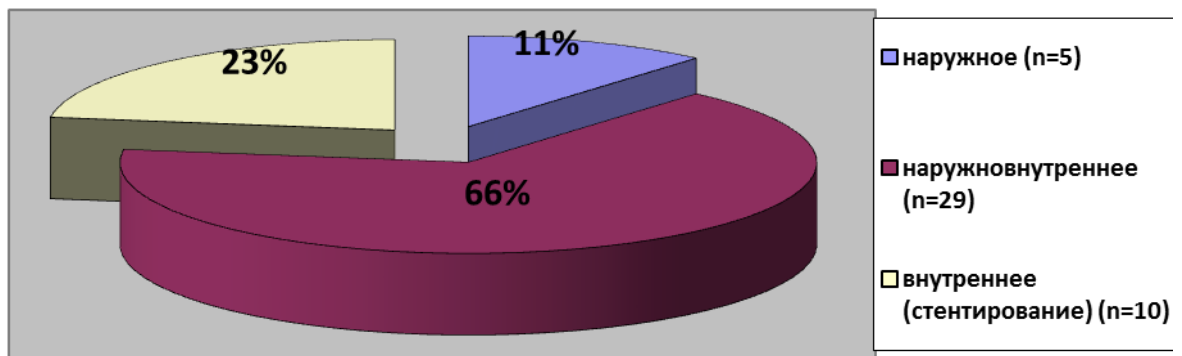
Характер материала	При использовании щипцов 1,8 мм	При использовании щипцов 2,4 мм
Некротический детрит, n	7	-
Единичные клетки эпителия, n	7	1
Фрагменты слизистой без признаков атипии, n	4	13
Фрагменты слизистой с элементами мышечного слоя без признаков атипии, n	-	6
Всего, n	18	20

Из таблицы видно, что с увеличением размера используемых инструментов количество и качество полученного морфологического материала возрастают, что в очередной раз подтверждает необходимость применения щипцов большего размера.

### Результаты лечения пациентов группы №1.

Группа №1 представлена 44 пациентами, страдающими опухолевым поражением органов ПДЗ, осложнённым механической желтухой, которым с целью билиарной декомпрессии выполнялась ЧЧХС, а для морфологической верификации неопластического процесса – чресфистульная антеградная эндобилиарная биопсия под рентгенологическим контролем.

Операция ЧЧХС производилась всем пациентам по описанной выше методике. При этом с учётом выполнения интраоперационной биопсии средняя продолжительность вмешательства составила  $57 \pm 8$  мин. Распределение пациентов группы №1 в зависимости от типа дренирования желчных путей представлено на рисунке 4.2.4.



**Рисунок 4.2.4. Распределение пациентов группы №1 в зависимости от типа дренирования желчных путей.**

Из рисунка видно, что подавляющему большинству пациентов было выполнено наружно-внутреннее дренирование желчных протоков. Однако в мировой практике эндобилиарное стентирование при неоперабельном раке панкреатодуоденальной зоны является наиболее предпочтительным вариантом билиарной декомпрессии. Данная операция выполнена 10(23%) пациентам.

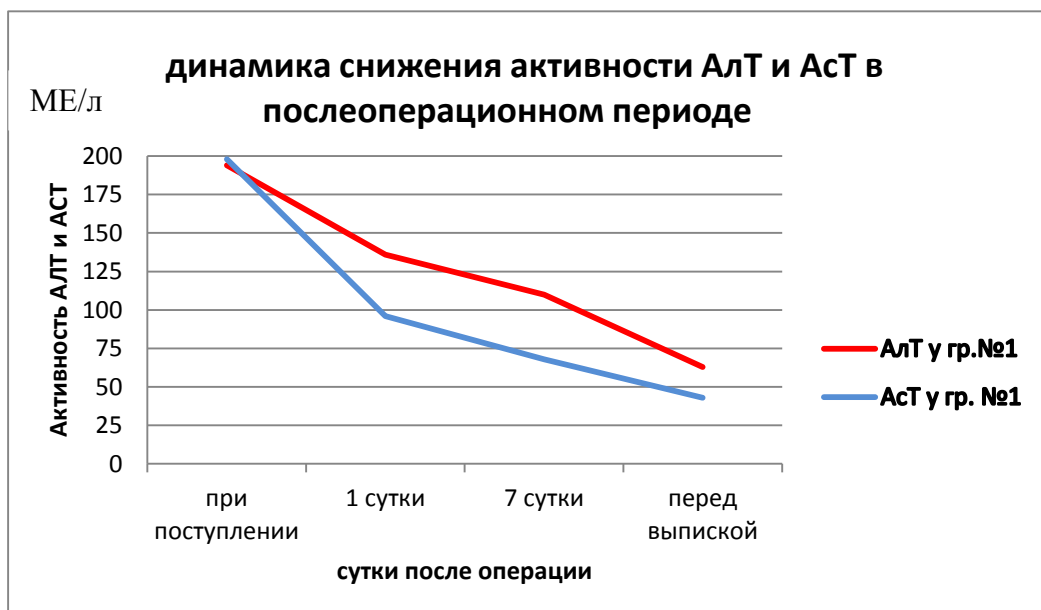
Динамика снижения концентрации билирубина в послеоперационном периоде отражена в графике 4.2.5.

Из представленного графика видно, что наибольший темп снижения концентрации билирубина отмечен в первые три дня после операции. В течение последующего периода кривая графика принимает более пологую форму.

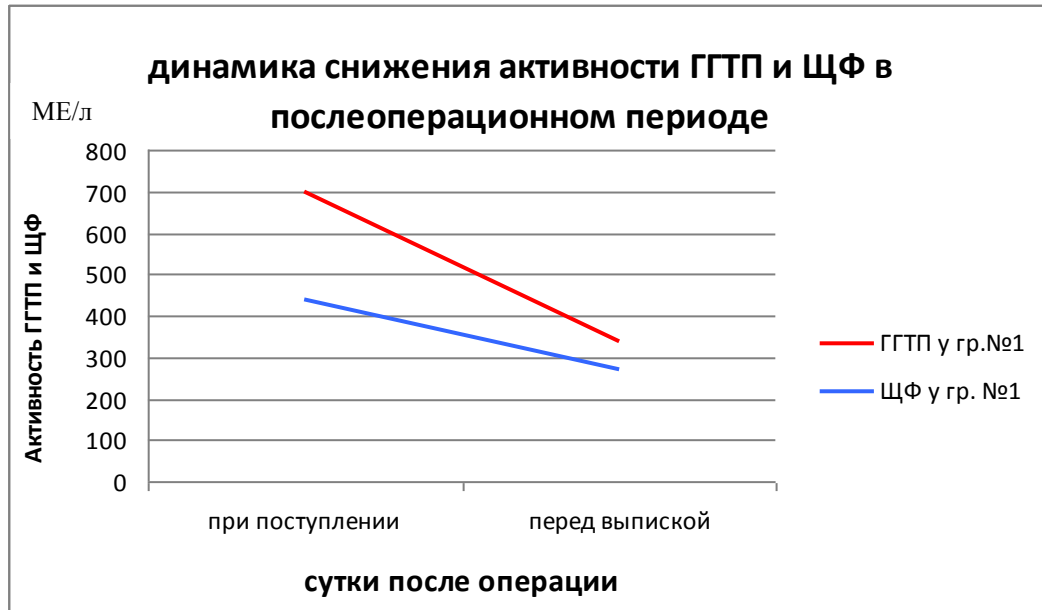


**Рисунок 4.2.5. Динамика снижения концентрации билирубина крови у пациентов группы №1.**

Для оценки степени печёночной дисфункции была проанализирована динамика изменения уровня активности таких ферментов, как АЛТ, АСТ, ГГТП, а также щелочной фосфатазы. Результаты представлены на графиках 4.2.6. и 4.2.7.



**Рисунок 4.2.6** Динамика снижения активности АЛТ и АСТ в послеоперационном периоде у пациентов группы №1.



**Рисунок 4.2.7.** Динамика снижения ГГТП и ЩФ в послеоперационном периоде у пациентов группы №1.

Из представленных графиков видно, что печёночная дисфункция развивается у всех пациентов при опухоли ПДЗ, осложнённой механической желтухой и регрессирует лишь после осуществления билиарной декомпрессии, что в очередной раз мотивирует к выполнению оперативного вмешательства в кратчайшие сроки.

Средняя продолжительность госпитализации пациентов группы №1 составила  $17 \pm 5$  суток.

Таким образом, подводя итог данному разделу, можно резюмировать, что антеградная эндобилиарная биопсия под рентгенологическим контролем при заболеваниях панкреатодуоденальной зоны, осложнённых обструкцией желчных путей, имеет следующие показатели информативности: чувствительность – 50%, специфичность – 89%, предсказательная ценность отрицательного результата – 21,6%, предсказательная ценность положительного результата – 96%, диагностическая ценность теста – 65%.

При использовании биопсийных щипцов размером 2,4 мм чувствительность исследования возрастает до 61%, а диагностическая эффективность теста – до 67%. Информативность исследования существенно зависит от локализации опухоли. Наибольшая чувствительность метода выявлена при поражении общего желчного и общего печёночного протока и составляет 56% и 80% соответственно. При локализации опухолевого процесса в области головки поджелудочной железы чувствительность АЭБ составила 43%. Наиболее распространённой морфологической формой при раке ПДЗ является низкодифференцированная аденокарцинома. Учитывая быстрый темп прогрессирования данного заболевания, необходима ранняя верификация процесса для определения оптимальной противоопухолевой терапии.

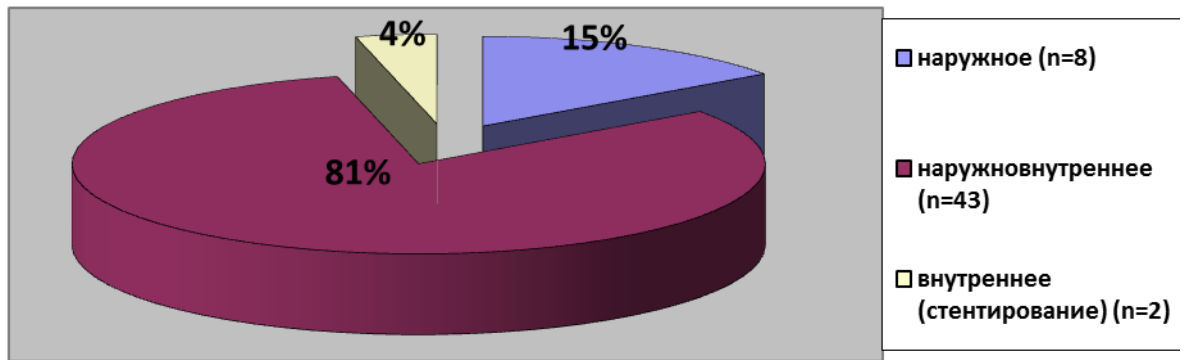


#### **4.3. Результаты паллиативного хирургического лечения пациентов с опухолевым поражением органов панкреатодуоденальной зоны, осложнённым механической желтухой (группа №2)**

Группу №2 составили 53 пациента, которым выполнялась ЧЧХС без осуществления антеградной эндобилиарной биопсии под рентгенологическим контролем. Средняя продолжительность вмешательства составила  $47,7 \pm 9$  минут.

Всем пациентам этап паллиативного хирургического лечения мы старались закончить внутренним дренированием желчных протоков. Если при первичном вмешательстве пациент удовлетворительно переносил манипуляцию, вмешательство не сопровождалось существенными техническими трудностями, и его продолжительность не превышала 60 минут, то мы старались одномоментно выполнить реканализацию опухоли с наружно-внутренним дренированием протоков. При отсутствии возможности одномоментного вмешательства, манипуляцию выполняли в ближайшем послеоперационном периоде на 8–12 сутки после наружного дренирования желчных путей.

У 2(4%) пациентов с целью внутреннего дренирования желчных протоков были установлены эндобилиарные саморасширяющиеся металлические стенты. Показания для выполнения манипуляции определялись на основании данных развёрнутого обследования, включающего в себя КТ или МРТ. Установку эндобилиарного саморасширяющегося металлического стента при доброкачественных обструкциях желчных протоков считаем нежелательной. Таким образом, пациенты группы №2 в зависимости от типа дренирования желчных путей распределились следующим образом, что представлено на рисунке 4.3.1.



**Рис. 4.3.1. Тип дренирования желчных путей у пациентов группы №2.**

Из графика видно, что подавляющему большинству пациентов было выполнено наружно-внутреннее дренирование билиарного тракта, трансформированное затем во внутреннее, как наиболее физиологичный вариант пассажа желчи. Эндобилиарное стентирование у пациентов данной группы выполнено лишь в 4% случаев.

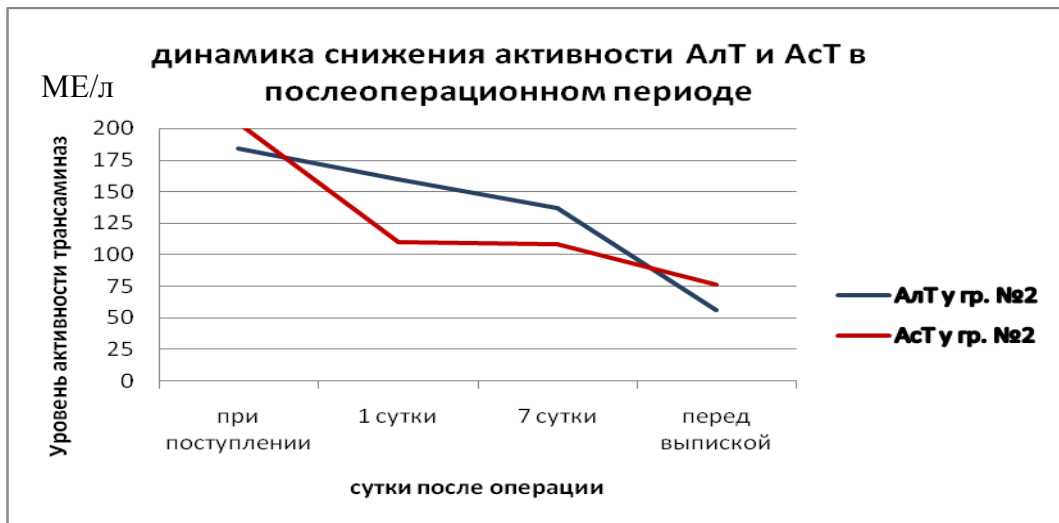
При анализе течения послеоперационного периода у пациентов группы №2 получены следующие данные, представленные ниже (рисунок 4.3.2).



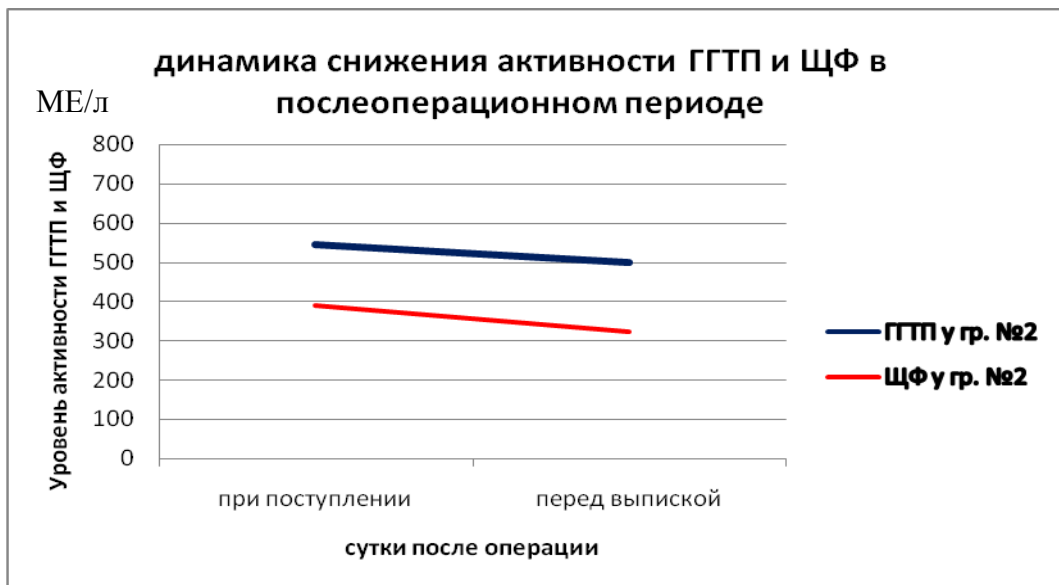
**Рисунок 4.3.2. Динамика снижения концентрации билирубина крови у пациентов группы №2.**

При анализе представленного графика видно, что темп снижения концентрации билирубина в течение первых трёх суток наиболее интенсивный, далее отмечается снижение скорости регрессии билирубинемии.

Для оценки степени печёночной дисфункции была проанализирована динамика изменения уровня активности таких ферментов, как АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза в послеоперационном периоде. Результаты представлены на графиках 4.3.3. и 4.3.4.



**Рисунок 4.3.3. Динамика снижения активности АЛТ и АСТ.**



**Рисунок 4.3.4. Динамика снижения ГГТП и ЩФ.**

Представленные графики демонстрируют, что подавляющее большинство пациентов имели выраженную печёночно-клеточную дисфункцию, сохраняющуюся на протяжении всего периода пребывания в стационаре, причём даже к выписке данные показатели редко достигали нормальных значений.

Средняя продолжительность госпитализации пациентов составила во второй группе  $15 \pm 5$  суток.

#### 4.4. Результаты транскутанной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем (группа №3)

В соответствии с рекомендациями Европейского общества медицинской онкологии, «золотым стандартом» предоперационной диагностики рака панкреатодуоденальной зоны является транскутанная аспирационная биопсия под ультразвуковой навигацией. Нами был проведён анализ результатов данного диагностического вмешательства, выполнявшегося пациентам на базе ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический центр».

В основу раздела положен анализ данных, полученных из амбулаторных карт 55 пациентов, находившихся на лечении в Свердловском областном онкологическом диспансере за период с 2011 года по 2013 год. Эти пациенты составили группу №3 в соответствии с критериями включения и исключения, описанными в главе «Материалы и методы исследования».

В результате исследования, у пациентов были выявлены следующие морфологические формы опухолевого процесса панкреатодуоденальной зоны, представленные в таблице 4.4.1.

**Таблица 4.4.1. Морфологические формы опухолевого процесса, выявленные при транскутанной аспирационной биопсии**

Морфологические формы	Количество пациентов группы №3, n	Количество пациентов группы №3, %
Аденокарцинома различной степени дифференцировки	33	85%
Слизеобразующая карцинома	3	7%
Светлоклеточный рак	1	3%
Недифференцируемый рак	2	5%
<b>Всего</b>	<b>39</b>	<b>100%</b>

Из представленных данных видно, что в группе пациентов №3 наиболее распространённым морфологическим типом опухоли является аденокарцинома. Причём низкодифференцированные формы встречались в подавляющем большинстве случаев. Данный факт говорит о быстром прогрессировании

онкологического процесса, в связи с чем, на момент манифестации заболевания, как правило, у пациентов выявлялось обширное опухолевое поражение.

С учётом того, что некоторым пациентам при получении отрицательного результата чрескожной пункционной биопсии исследование выполнялось повторно, всего было проведено 61 вмешательство. При помощи чрескожной пункционной биопсии злокачественный характер поражения удалось верифицировать у 39 (71%) пациентов. Количество повторных исследований, выполненных пациентам, представлено в таблице 4.4.2.

**Таблица 4.4.2. Кратность транскutánной аспирационной биопсии**

<b>Кратность биопсии</b>	<b>Количество пациентов группы №3, n</b>	<b>Количество пациентов группы №3, %</b>
1 биопсия	50	91%
2 биопсии	4	7%
3 биопсии	1	2%
Всего	55	100%

Из представленных данных видно, что в большинстве случаев при пункционной чрескожной биопсии опухолевый процесс удалось верифицировать в результате одного исследования, что подтверждает высокую информативность метода. Однако в некоторых случаях потребовалось двух- и трёхкратное повторение исследования. Повторные исследования потребовались при локализации опухоли в области ворот печени, общего желчного протока и БСДК. Показатели чувствительности метода в зависимости от первичной локализации опухоли представлены в таблице 4.4.3.

**Таблица 4.4.3. Показатели чувствительности транскутанной аспирационной биопсии в зависимости от локализации опухоли**

Локализация опухоли	Пациенты гр. №3		
	количество биопсий, n	количество положительных результатов, n	чувствительность, %
Головка поджелудочной железы	43	33	77
Общий желчный проток	6	3	50
БСДК	3	2	66
Область ворот печени	9	1	11
всего	61	39	64

Из представленных данных видно, что при локализации опухоли в головке поджелудочной железы чувствительность транскутанной аспирационной тонкоигольной биопсии составляет 77%. Однако при поражении области ворот печени исследование менее информативно – чувствительность составляет 11%. Общая чувствительность метода транскутанной аспирационной биопсии составила 64%.

Большое значение имеют сроки выполнения исследования после манифестации заболевания. Как упоминалось выше, транскутанная аспирационная биопсия выполнялась лишь после купирования явлений механической желтухи, чтобы минимизировать возможность осложнений. В связи с этим пациенты при манифестации заболевания (появлении механической желтухи) первоначально попадали в различные хирургические стационары, где выполнялась билиарная декомпрессия. В послеоперационном периоде, как правило, астенизированные пациенты далеко не сразу после выписки обращались в СООД для дальнейшего обследования. Необходимым условием для выполнения транскутанной биопсии является наличие результатов КТ или МРТ. Все вышеуказанные обстоятельства приводили к тому, что сроки морфологического исследования значительно оттягивались. Так, при изучении пациентов группы №3 было выявлено, что средний срок между манифестацией заболевания и выполнением транскутанной аспирационной биопсии составил  $65 \pm 10$  суток.

Таким образом, подводя итог данному разделу главы можно констатировать, что при верификации опухолевого процесса ПДЗ чувствительность ТАБ составляет 64%. При этом наибольшая информативность методики выявлена при диагностике поражения головки поджелудочной железы (чувствительность 77%), а наименьшая – при злокачественном процессе области ворот печени (чувствительность 11%).

Срок между манифестацией заболевания и морфологическим подтверждением диагноза у пациентов группы №3 составил  $65 \pm 10$  суток.



#### **4.5. Анализ отдалённых результатов диагностики и лечения пациентов с заболеваниями органов панкреатодуоденальной зоны, осложнёнными механической желтухой**

В данном разделе представлены отдалённые результаты диагностики и лечения пациентов групп №1, №2, №3. Многие пациентов первых двух групп после выписки из стационара регулярно осуществляли контрольные консультативные явки в ГБ№40 для мониторинга общего состояния, оценки функционирования и коррекции дренажа. Таким образом, имелась возможность отслеживать динамику прогрессирования заболевания и степень эффективности противоопухолевой лучевой и химиотерапии, если таковые проводились. Информация о пациентах, не являвшихся на профилактические осмотры, получена на основании телефонных опросов самих пациентов либо их родственников. Часть больных и их родственников подверглись почтовому анкетированию. Информация о количестве курсов и результатах проведения противоопухолевой химиотерапии либо лучевой терапии у некоторых пациентов получена на основании изучения медицинской документации из Свердловского областного онкологического диспансера. Таким образом, удалось получить данные о следующих пациентах (таблица 4.5.1).

**Таблица 4.5.1. Количество пациентов, изученных в отдалённом периоде**

<b>Группа</b>	<b>Количество пациентов, n</b>	<b>Количество пациентов, %</b>
№1	34	85%
№2	39	79,6%
№3	35	64%

Следует упомянуть, что данные представлены в таблице с учётом случаев госпитальной летальности (по 4 летальных исхода в группах №1 и №2).

К сожалению, нам не удалось провести мониторинг всех пролеченных пациентов. Однако подавляющее большинство больных и их родственников

предоставили интересующие нас данные, что позволило провести анализ отдалённых результатов диагностики и лечения указанных групп пациентов. Группа №3 представлена большим количеством пациентов, проживающих в отдалённых районах Свердловской области. В связи с этим анкетирование больных было затруднено. Следует отметить, что среди пациентов группы №3 находилось 8 пациентов из группы №2 и 7 пациентов из группы №1. Эти данные были учтены в дальнейшем при вычислении статистических показателей.

В результате анализа предоставленных данных, мы получили следующие показатели продолжительности жизни при опухолевом поражении органов ПДЗ, осложнённом механической желтухой (таблица 4.5.2).

**Таблица 4.5.2. Продолжительность жизни пациентов с опухолью панкреатодуоденальной зоны после манифестации заболевания**

Локализация опухоли	Однолетняя выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %	Трёхлетняя выживаемость, %	Медиана продолжительности жизни, месяцев Me(Q1;Q3)
БСДК	71,4%	28,6%	0	19(16;21)
Холедох	57%	7%	0	12,5 (7,1;14,7)
Ворота печени	64%	14%	0	13,5(9,5;22)
Головка поджелудочной железы	25%	4%	0	8(6;11)
ПДЗ	42%	6,5%	0	10(8;12)

Как видно из представленной таблицы, после манифестации заболевания у пациентов с опухолью ПДЗ продолжительность жизни не превышает трёх лет. При данной патологии медиана продолжительности жизни составляет 11 месяцев, а при поражении головки поджелудочной железы – 8 месяцев. Это свидетельствует о необходимости ранней морфологической верификации процесса для планирования адекватной противоопухолевой терапии. Самый неблагоприятный прогноз отмечается у больных раком головки поджелудочной

железы. Этот факт объясняется тем, что протоковая аденокарцинома поджелудочной железы имеет высокую онкологическую агрессивность и, как правило, характеризуется быстрым прогрессированием заболевания.

Части пациентов после купирования явлений механической желтухи в последующем были выполнены следующие оперативные вмешательства (таблица 4.5.3).

**Таблица 4.5.3. Операции, выполненные в отдалённом периоде**

Оперативное вмешательство	Количество пациентов, n	Количество пациентов, %	Медиана продолжительности жизни, месяцев Me(Q1; Q3)
Радикальная операция	4	4%	15(13;17)
гепатикоюноанастомоз	5	5%	12(10,2;13)
Эксплоративная лапаротомия	3	2,7%	9(8;10,1)
Гастроэтероанастомоз	4	4%	11(9;12)

Из представленных данных видно, что после ПГДР медиана продолжительности жизни пациентов возрастает до 15 месяцев по сравнению с 10 месяцами в общей группе больных с раком ПДЗ. Это, безусловно, говорит об эффективности радикального лечения. Вместе с тем из таблицы также видно, что подобное вмешательство может быть выполнено лишь в единичных случаях (4% пациентов). Иные операции также способствуют увеличению сроков дожития, однако они носят лишь паллиативный характер и направлены на купирование осложнений заболевания и улучшение качества жизни пациентов. Данный факт в очередной раз подтверждает, что подавляющее большинство пациентов с опухолевым поражением органов ПДЗ, осложнённым механической желтухой, могут рассчитывать лишь на паллиативные виды лечения.

Для оценки эффективности противоопухолевой химиотерапии и лучевой терапии мы выполнили анализ данных продолжительности жизни пациентов, полученных в ходе анкетирования. С учётом того, что в подавляющем большинстве случаев информацию о пациентах мы получали от их

родственников, достоверно подтвердить удавалось лишь сам факт проведения специфической терапии. Количество курсов и названия химиопрепаратов, как правило, выяснить нам не удавалось, поэтому данную информацию мы не учитывали при дальнейшем анализе.

На основании анкетирования пациентов групп №1, №2, №3 и их родственников были получены следующие данные. Достоверно было известно, что 39 пациентов не получали ни химиотерапию, ни лучевую терапию, 41 пациент получал только противоопухолевую химиотерапию, двум пациентам проводились курсы и химиотерапии и лучевой терапии (всего 82 пациента). При анализе данной информации были получены следующие результаты, представленные в таблице 4.5.4.

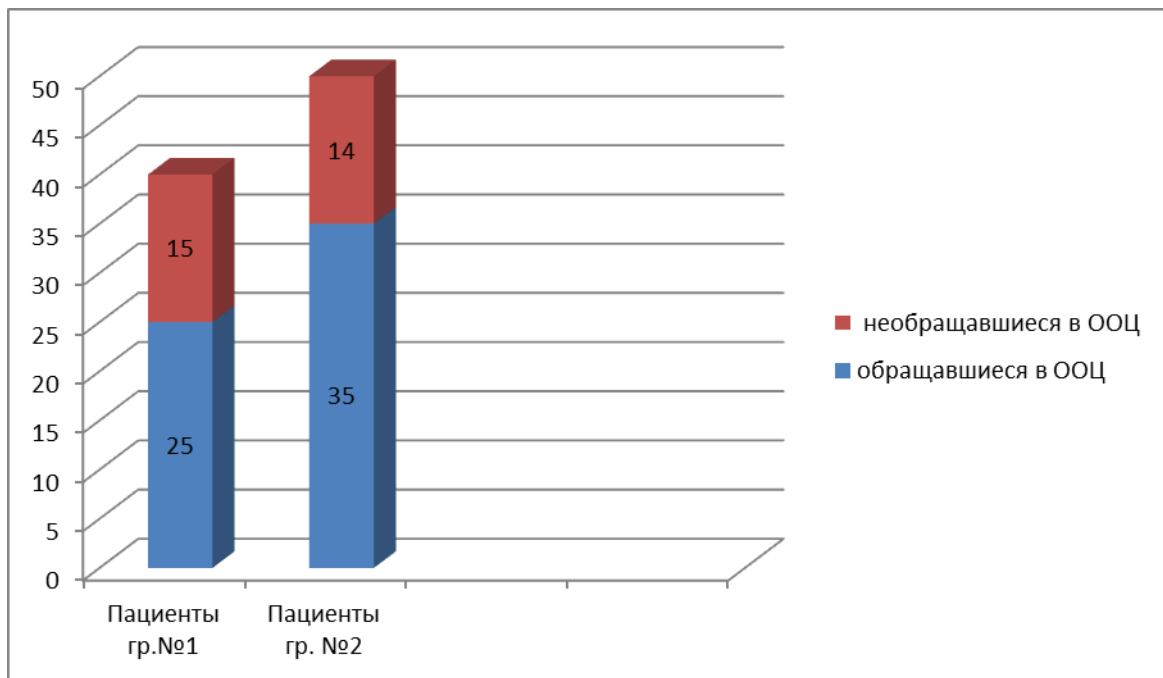
**Таблица 4.5.4. Влияние специфической противоопухолевой терапии на продолжительность жизни пациентов**

Вид терапии	Однолетняя выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %	Трёхлетняя выживаемость, %	Медиана продолжительности жизни, месяцев Me(Q1;Q3)
Не получали ХТ, ЛТ (n=39)	20,5%*	3%*	0	5,5(4;8)*
Получали ХТ (n=41)	63,4%*	14,6%*	0	13(11;17)*
Получали ХТ и ЛТ. (n=2)	100%	0	0	20
p	p(*)=0,0001	p(*)=0,1092		p(*)=0,0026

Как видно из таблицы, при анализе отдалённых результатов лечения больных с опухолью ПДЗ, осложнённой механической желтухой, отмечается корреляция между продолжительностью жизни пациентов и получением ими противоопухолевой химиотерапии. Так, медиана продолжительности жизни у пациентов, получавших химиотерапию, составляет 13 месяцев, у пациентов, которым противоопухолевая терапия не проводилась – 5,5 месяцев. Однолетняя

выживаемость в данных двух группах больных также существенно отличается. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения противоопухолевой химиотерапии при лечении пациентов данной категории. Следует отметить, что в группе, где пациенты получали помимо противоопухолевой химиотерапии также лучевую терапию, демонстрируется максимальная однолетняя выживаемость и большая продолжительность жизни по сравнению с остальными группами. Так как данные результаты получены на основании малого количества случаев (2 пациента), их достоверность сомнительна.

После выполнения чрескожной чреспечёночной холангиостомии и выписки из ГБ№ 40 все пациенты были направлены в СООД для дообследования и определения дальнейшей тактики противоопухолевой терапии. Однако, по имеющимся у нас данным, далеко не все больные обращались в дальнейшем за специализированной помощью. Количество обратившихся больных представлено на диаграмме 4.5.1.



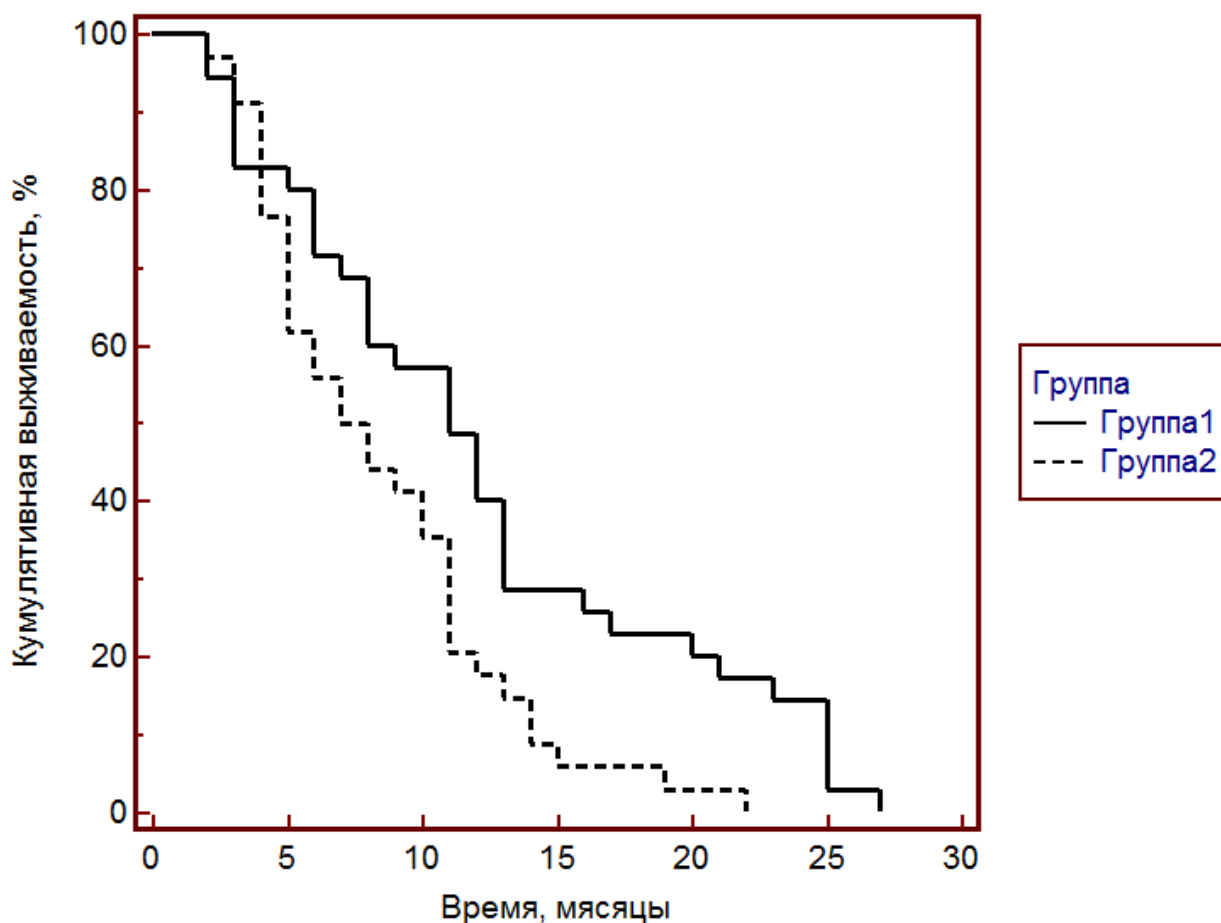
**Рисунок 4.5.1. Количество пациентов, обратившихся в Свердловский онкологический диспансер после выписки.**

Из графика видно, что большое количество пациентов (33%) после выписки из хирургического стационара не обращались в СООД для дальнейшей диагностики и коррекции противоопухолевой терапии. Данный факт в большинстве случаев был обусловлен тяжестью общего состояния пациентов. Это подтверждает необходимость наиболее полной верификации заболевания во время первичного пребывания больных в стационаре.

Всего, с учётом летальных случаев, из групп №1 и №2 было выписано 63 пациента, у которых онкологический процесс не был верифицирован морфологически в связи с тем, что антеградная эндобилиарная биопсия либо не выполнялась вовсе (группа №2), либо оказалась неинформативной (группа №1). При изучении отдалённых результатов диагностики и лечения данных пациентов выяснилось, что лишь у 18(28%) пациентов в последующем диагноз был всё-таки подтверждён гистологически. Остальные больные умерли от прогрессирования опухолевого процесса без прижизненной морфологической верификации заболевания.

На основании результатов гистологического исследования, полученного при помощи антеградной эндобилиарной биопсии, в последующем большинству пациентов группы №1 была проведена противоопухолевая химиотерапия.

Далее был проведён сравнительный анализ продолжительности жизни пациентов, составляющих группы №1 и №2. С учётом 8 случаев госпитальной летальности нами была получена информация о 73 пациентах (35 больных из группы №1 и 38 – из группы №2). Данные представлены на рисунке 4.5.2 и в таблице 4.5.5.



**Рисунок 4.5.2. Анализ выживаемости пациентов групп №1 и №2.**

**Таблица 4.5.5. Продолжительность жизни пациентов групп №1 и №2**

Группа пациентов	Однолетняя выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %	Медиана продолжительности жизни, месяцев Me(Q1;Q3)
<b>№1</b>	48,6%	14,2%	11 (7,4;13)
<b>№2</b>	26%	0	7,5(5;11)
<b>P</b>	0,0484	0,0216	0,0171

Из представленной таблицы видно, что медиана продолжительности жизни в группе №1 больше на 3,5 месяца, чем в группе №2. Однолетняя и двухлетняя выживаемость у больных первой группы также превосходит данные показатели во второй группе пациентов.

Полученные различия показателей выживаемости пациентов мы объясняем тем, что при ранней морфологической верификации опухолевого процесса

назначенная противоопухолевая терапия имеет большую эффективность, а возможность радикального оперативного лечения значительно больше, чем при запоздалой постановке диагноза.

Таким образом, подводя итог данному разделу, можно констатировать, что после выписки из хирургического стационара, где пациентам было выполнено паллиативное вмешательство, направленное на купирование синдрома механической желтухи, лишь 67% в последующем обратились в Свердловский областной онкологический диспансер для более точной диагностики заболевания и определения тактики противоопухолевой терапии. Среди пациентов, которым подтвердить злокачественный характер поражения при помощи антеградной эндобилиарной биопсии в течение первичного пребывания в стационаре не удалось, лишь у 28% в последующем опухоль была верифицирована различными иными способами. Остальные пациенты умерли без прижизненного морфологического подтверждения неопластического процесса. Среди 97 пациентов с диагнозом рак панкреатодуоденальной зоны, осложнённый механической желтухой, составивших первую и вторую группы исследования, радикальная операция (ПГДР) была выполнена лишь у 4 (4%) пациентов, что говорит о низкой резектабельности процесса у данной категории больных. Выявлено увеличение медианы продолжительности жизни у пациентов группы №1, по сравнению с пациентами группы №2, на 3,5 месяца. Данный факт может быть обусловлен тем, что морфологическая верификация опухолевого поражения проводилась в ранние сроки от манифестации заболевания, что позволяло своевременно скорректировать противоопухолевую терапию.



## ГЛАВА 5

### **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЁННЫМИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)**

В основу данной главы лёг сравнительный анализ результатов диагностики и лечения 152 пациентов (пациенты групп №№1,2,3), страдающих злокачественными поражениями ПДЗ, осложнёнными обструкцией желчных путей, проходивших обследование и получавших лечение на базах хирургических отделений ГКБ №40 и СООД за период с 01.01.10 года по 01.10.13 год.

Был произведён сравнительный анализ клинического течения послеоперационного периода у пациентов с опухолью ПДЗ, осложнённой механической желтухой, после выполнения вмешательств, направленных на билиарную декомпрессию. С учётом того факта, что пациентам группы №3 биопсия производилась в амбулаторных условиях, а оперативные вмешательства выполнялись в различных клиниках города Екатеринбурга и Свердловской области, произвести анализ результатов в упомянутой группе по указанным параметрам не представляется возможным в связи с отсутствием информации. Таким образом, на данном этапе сравнительный анализ проведён в отношении групп №1 и №2.

Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила  $57 \pm 8$  минут в первой и  $47,7 \pm 9$  минут во второй группах ( $P=0,4534$ ). Это свидетельствует о том, что эндобилиарная биопсия не приводит к существенному увеличению продолжительности операции.

Распределение пациентов в зависимости от типа дренирования желчных путей представлено в таблице 5.1.

**Таблица 5.1. Распределение пациентов в зависимости от типа дренирования желчных протоков**

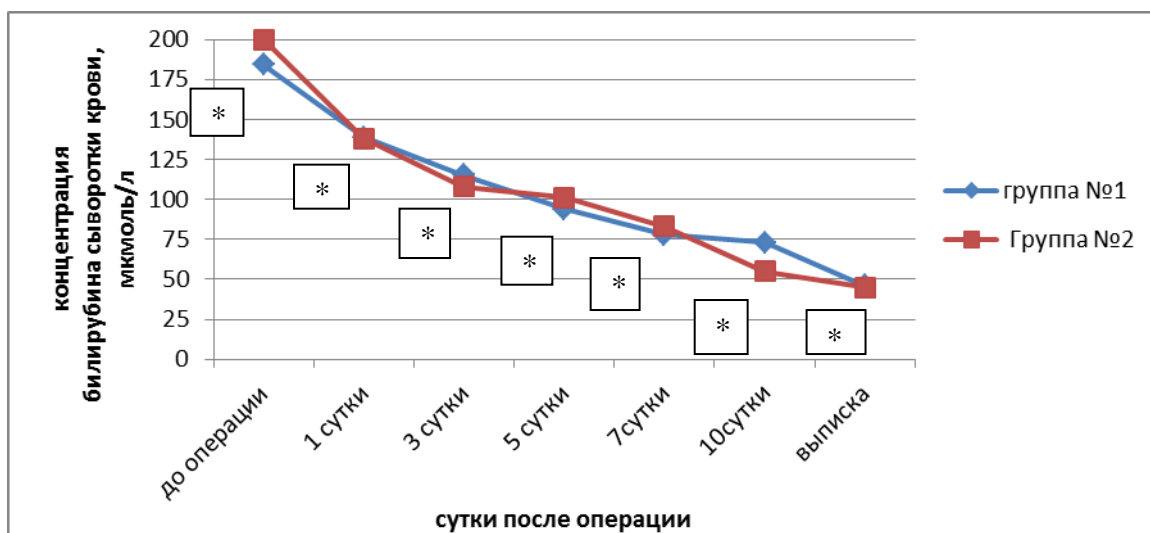
<b>Тип дренирования</b>	<b>Пациенты группы №1 (n=44)</b>	<b>Пациенты группы №2 (n=53)</b>	<b>p</b>
Наружное дренирование, n(%)	5(11%)	8(15%)	0,7657
Наружно-внутреннее дренирование, n(%)	29(66%)	43(81%)	0,0511
Внутреннее дренирование (Эндобилиарное стентирование) , n(%)	10(23%)	2(4%)	0,0104

Из таблицы видно, что подавляющему большинству пациентов в обеих группах было выполнено наружно-внутреннее дренирование желчных протоков, трансформированное во внутреннее, как наиболее физиологичный вариант пассажа желчи. Однако нельзя не заметить, что в первой группе отмечается преобладание количества больных, которым было выполнено эндобилиарное стентирование (23%), по сравнению со второй группой, где их число составляет всего 4%. В мировой практике эндобилиарное стентирование при неоперабельном раке ПДЗ является наиболее предпочтительным вариантом внутреннего дренирования желчных путей. Несмотря на свои многочисленные достоинства, данная методика является дорогостоящей, в связи с чем, возможности её использования в настоящий момент ограничены. Тем не менее, благодаря выполнению чрескатетерной антеградной эндобилиарной биопсии и ранней морфологической верификации опухолевого процесса, у 23% пациентов первой группы имелась возможность выполнить стентирование.

Большое значение имеет сравнительная оценка течения послеоперационного периода у пациентов обеих групп.

Ключевым показателем, отражающим эффективность терапии при лечении заболеваний, сопровождающихся механической желтухой, является концентрация билирубина в сыворотке крови. Данные представлены на рисунке 5.1.

При анализе представленного графика видно, что в обеих группах темп снижения билирубина в сыворотке крови пациентов в течение первых 3 дней наиболее интенсивный. В последующем периоде отмечается снижение скорости регрессии билирубинемии.

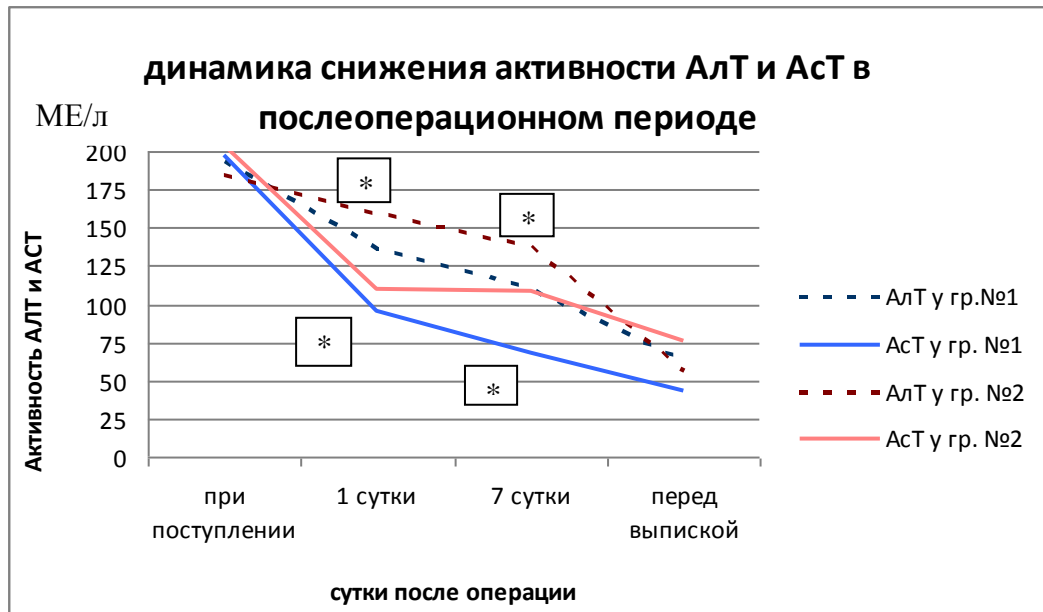


Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: «\*» –  $P > 0,05$ .

### Рисунок 5.1. Динамика снижения концентрации билирубина крови.

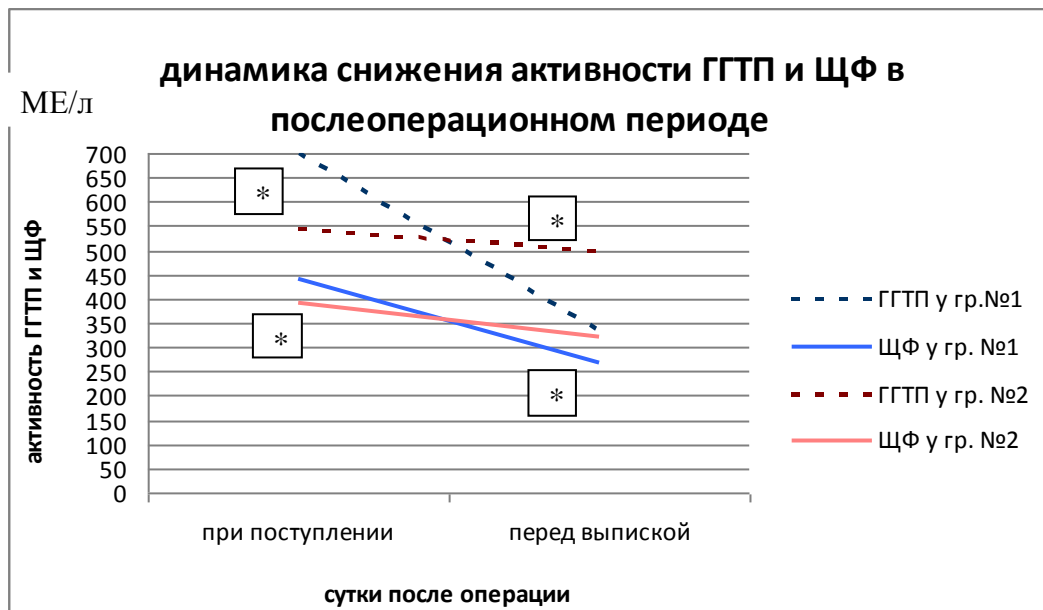
При сравнении двух представленных графиков можно констатировать, что динамика и темп снижения уровня билирубина в сыворотке крови пациентов обеих групп имеют одинаковую тенденцию.

Для оценки степени печёночной дисфункции была проанализирована динамика изменения уровня активности таких ферментов, как АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза. Результаты представлены на рисунках 5.2 и 5.3.



Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: «\*» –  $P > 0,05$ .

**Рисунок 5.2. Динамика снижения активности АлТ и АсТ в  
послеоперационном периоде.**



Примечание. Значимость различий при сравнении показателей: «\*» –  $P > 0,05$ .

**Рисунок 5.3. Динамика снижения ГГТП и ЩФ.**

Из представленных данных видно, что подавляющее большинство пациентов имеют выраженную печёчно-клеточную дисфункцию, сохраняющуюся на протяжении всего послеоперационного периода. При анализе представленных графиков можно заметить, что кривые, отражающие динамику

регрессии активности ферментов крови у пациентов группы №2 имеют тенденцию к более плавному снижению. Этот факт объясняется тем, что среди пациентов данной группы у 6 больных течение заболевания сопровождалось развитием гнойного холангита. Данные пациенты имели высокие показатели активности цитолитических ферментов и демонстрировали очень медленную динамику их регрессирования, что отразилось на форме соответствующих графиков. Однако значимых различий в динамике регрессии показателей получено не было (каждому значению горизонтальной оси соответствуют схожие значения активности ферментов).

Таким образом, можно констатировать, что антеградная эндобилиарная биопсия не приводит к увеличению травматичности основного вмешательства и не усугубляет степень выраженности органной дисфункции у пациентов в послеоперационном периоде.

В ходе лечения пациентов случались интраоперационные и послеоперационные осложнения. Среди интраоперационных осложнений тяжёлых случаев отмечено не было. У 5 пациентов имела место гемобилия после выполнения эндобилиарной биопсии. Однако кровотечение сопровождалось незначительной степенью кровопотери и самостоятельно прекращалось в течение 1–2 минут. В двух случаях у пациентов группы №2 гемобилия была обусловлена повреждением сегментарного сосуда печени холангиостомическим катетером с формированием ангиобилиарной фистулы. На фоне проведения консервативной гемостатической терапии в течение двух суток произошло тромбирование дефекта стенки сосуда, в последующем эпизодов кровотечения не отмечалось. Общая кровопотеря имела лёгкую степень и не потребовала выполнения гемотрансфузии.

Послеоперационные осложнения мы разделили в соответствии с классификацией тяжести послеоперационных осложнений Аккордеоне.

По данной шкале тяжёлыми являются такие осложнения, которые требуют для их лечения выполнения повторной операции.

Средней тяжести – осложнения, определяемые как потенциально жизнеугрожающие и требующие дополнительного инвазивного вмешательства или увеличения сроков госпитализации более чем в два раза по сравнению со средним сроком госпитализации при данном виде оперативного вмешательства.

К лёгким осложнениям относятся те, которые купируются при помощи медикаментозной терапии или незначительных инвазивных процедур.

Таким образом, в ходе послеоперационного периода у пациентов обеих групп были выявлены следующие осложнения, представленные в таблице 5.2.

**Таблица 5.2. Структура послеоперационных осложнений**

<b>Осложнение</b>	<b>Группа №1 (n=44)</b>	<b>Группа №2 (n=53)</b>	<b>p</b>
<b>Тяжёлые, n</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>0,9720</b>
Желчный перитонит, n	2	3	
Гемоперитонеум, n	2	3	
Абсцесс печени, n	1	-	
Эмпиема плевры, n	1	-	
<b>Средней тяжести, n</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>0,7272</b>
холангит, n	2	6	
Прогрессирующая печёчно-клеточная недостаточность, n	1	3	
Эксудативный плеврит, n	2	1	
Гемобилия, n	2	1	
<b>Лёгкие, n</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>0,8306</b>
Острый панкреатит, n	2	2	
Нагноение послеоперационной раны, n	-	1	

Из представленной таблицы видно, что структура послеоперационных осложнений в обеих группах не имеет значимых различий.

Также следует выделить группу общих осложнений, которые проявились в течение ближайшего послеоперационного периода и были опосредованно спровоцированы основным заболеванием и хирургическим вмешательством (таблица 5.3).

**Таблица 5.3. Структура общих послеоперационных осложнений**

<b>Осложнение</b>	<b>Группа №1 (n=44)</b>	<b>Группа №2 (n=53)</b>	<b>p</b>
ОКС, n	1	-	0,9254
ТЭЛА, n	1	-	0,9254
Пневмония, n	1	1	0,5589
ЖКК, n	2	1	0,8696
Всего , n	5	2	0,2964

Как видно из представленной таблицы, существенных различий в структуре общих послеоперационных осложнений в обеих группах пациентов также выявлено не было.

Таблица 5.2 демонстрирует, что в 5 случаях ближайший послеоперационный период был осложнён развитием желчного перитонита. Причиной этих осложнений явилась полная либо частичная дислокация чрескожного дренажа, что потребовало выполнения санации и дренирования брюшной полости. У одного пациента интраоперационно был выявлен распространённый гнойно-фибринозный перитонит, Несмотря на проводимую терапию, этот случай закончился летальным исходом в связи с развитием тяжёлого абдоминального сепсиса. У другого пациента на диагностической лапароскопии было выявлено раннее послеоперационное внутрибрюшное кровотечение, сопровождающееся кровопотерей тяжёлой степени, связанное с нарушением свёртывающей системы крови, на фоне выраженной печёчно-клеточной недостаточности. Данный случай также закончился летальным исходом.

У одного пациента с опухолью Клацкина на 15 сутки после отдельного дренирования левого и правого печёчных протоков был выявлен абсцесс правой доли печени. После чрескожного дренирования брюшной полости под УЗИ контролем воспалительный синдром регрессировал, пациент был выписан домой.

В 5 случаях мы наблюдали внутриплевральные осложнения ЧЧХС, связанные с травматизацией правого диафрагмально-костального синуса в ходе

операции. У 4 пациентов развился экссудативный правосторонний плеврит, потребовавший аспирационной эвакуации экссудата под ультразвукографическим контролем. Одному больному потребовалось дренирование плевральной полости в связи с наличием эмпиемы плевры.

Несмотря на адекватное дренирование желчных протоков и установку катетера оптимального размера, у 8 пациентов мы наблюдали развитие гнойного холангита. В большинстве случаев это было связано с длительной экспозицией синдрома холестаза и наличием выраженной печёночной дисфункции в предоперационном периоде. Четыре случая на фоне прогрессирования полиорганной недостаточности закончились летальным исходом.

У трёх пациентов ближайший послеоперационный период осложнился гемобилией. У одного больного это было связано с травматизацией стенки общего желчного протока жёстким концом упирающегося под прямым углом эндобилиарного катетера. После коррекции дренажа кровотечение прекратилось. У двух пациентов источником внутрипротокового кровотечения явилась опухолевая ткань. На фоне консервативной гемостатической терапии гемобилия регрессировала. У всех больных степень кровопотери была не значима и не потребовала гемотрансфузии.

В 4 случаях после выполнения чрескожной холангиостомии с реканализацией и транспапиллярной установкой дренажа было отмечено развитие острого панкреатита. Осложнение констатировалось на основании повышения активности амилазы сыворотки крови и наличия абдоминального болевого синдрома. Следует отметить, что во всех случаях интервенционным вмешательствам предшествовали попытки эндоскопического ретроградного дренирования желчных протоков, с выполнением парциальной папиллотомии. Таким образом, достоверно определить, что явилось причиной осложнения, не представляется возможным. У всех пациентов на фоне проведения консервативной терапии в течение нескольких суток была достигнута регрессия амилаземии и клинической симптоматики.

Причины летальных исходов представлены в таблице 5.4.



Таблица 5.4. Структура летальности

Осложнение	Группа №1 (n=44)	Группа №2 (n=53)	p
Кровотечение из прорастающей в ДПК опухоли, n	1	-	0,9254
Гнойный холангит, n	1	3	0,7471
Перфорация острой язвы тощей кишки, n	1	-	0,9254
Перитонит в связи с дислокацией дренажа, n	1	-	0,8475
Внутрибрюшное кровотечение, n	-	1	0,9254
Всего, n	4	4	0,9239

Как видно из данной таблицы, послеоперационная летальность составила 4 (9%) и 4 (7,5%) пациентов в группах №1 и №2 соответственно ( $p=0,9878$ ). Анализируя информацию, представленную в данном разделе главы, можно констатировать, что единственным негативным последствием чрескатетерной антеградной эндобилиарной биопсии явилась кратковременная интраоперационная гемобилия, не оказавшая существенного влияния на течение последующего послеоперационного периода. Все иные описанные осложнения, выявленные у пациентов, не были связаны с выполнением данной манипуляции, а обуславливались основным хирургическим вмешательством или тяжестью общего состояния больных. Данный факт подтверждает безопасность изучаемой диагностической манипуляции.

Средняя продолжительность госпитализации составила в первой группе  $17\pm 5$  суток, во второй группе  $15\pm 5$  суток ( $p>0,05$ ). Небольшая разница в сроках пребывания пациентов в стационаре обусловлены тем фактом, что во второй группе отмечено 4 летальных исхода, произошедших в течение первых нескольких суток от поступления, что отразилось на значении среднего срока госпитализации. Однако данные различия не являются статистически достоверными, поэтому можно констатировать, что антеградная эндобилиарная биопсия не увеличивает продолжительность пребывания пациентов в стационаре.

Следующим этапом своей работы мы произвели сравнительный анализ результатов морфологического исследования изучаемых пациентов. Так как

группу №2 составили больные, которым на этапе изучаемого периода лечения морфологическая верификация процесса не выполнялась, в сравнительный анализ её включить не представляется возможным.

В результате гистологического исследования у пациентов были выявлены следующие морфологические формы опухолевого процесса ПДЗ, представленные в таблице 5.5.

**Таблица 5.5. Морфологические формы опухолей ПДЗ**

Морфологические формы	Количество пациентов группы №3 (n=39)	Количество пациентов группы №1 (n=29)	P
Аденокарцинома различной степени дифференцировки, n(%)	33 (84,6%)	23 (79%)	p=0,8057
Слизеобразующая карцинома, n(%)	3 (7,7%)	-	p=0,3520
Светлоклеточный рак, n(%)	1 (2,6%)	-	p=0,8809
Недифференцируемый рак, n(%)	2 (5,1%)	4 (17,5%)	p=4159
Перстневидноклеточный рак, n(%)	-	2 (3,5%)	p=3477

Из представленных данных видно, что в обеих группах наиболее распространённым морфологическим типом опухоли является аденокарцинома.

Части пациентов обеих групп при получении отрицательного результата морфологического исследования биопсия выполнялась повторно. В связи с этим, общее количество исследований больше, чем число пациентов. Кратность выполнения биопсий в обеих группах представлена в таблице 5.6.

**Таблица 5.6. Кратность биопсий образований ПДЗ**

Количество биопсий, выполненных одному пациенту	Количество пациентов группы №1	Количество пациентов группы №3
1 биопсия, n(%)	30 (68%)	50 (91%)
2 биопсии, n(%)	14 (32%)	4 (7%)
3 биопсии, n(%)	-	1 (2%)
Всего, n(%)	44 (100%)	55 (100%)

Из представленных данных видно, что в большинстве случаев при пункционной чрескожной биопсии опухолевый процесс удалось верифицировать в результате одного исследования, что подтверждает высокую информативность метода. Однако в некоторых случаях потребовалось двух и трёх кратное повторение исследования. Повторные исследования потребовались при локализации опухоли в области ворот печени, общего желчного протока и БДС. Это свидетельствует о том, что при данных расположениях опухолевого процесса количество ложноотрицательных результатов велико, а соответственно чувствительность пункционной биопсии значительно ниже. Показатели чувствительности методик в зависимости от первичной локализации опухоли представлены в таблице 5.7.

**Таблица 5.7. Показатели чувствительности антеградной эндобилиарной и транскутанной аспирационной биопсий в зависимости от локализации опухоли**

Локализация опухоли	Пациенты гр. №1			Пациенты гр. №3			p(*)
	кол-во биопсий n	положит. результат, n	чувствительность, %	кол-во биопсий, n	положит. результат, n	чувствительность, %	
Головка поджелудочной железы	37	16	43*	43	33	77*	0,0674
Общий желчный проток	9	5	56*	6	3	50*	0,2534
БСДК	7	4	57*	3	2	66*	0,0984
Область ворот печени	5	4	80*	9	1	11*	0,0098
Всего	58	29	50*	61	39	64*	0,1770

Из представленных данных видно, что при локализации опухоли в головке поджелудочной железы чувствительность тонкоигольной биопсии значительно выше, чем у антеградной эндобилиарной и составляет 77% и 43% соответственно. Однако при поражении области ворот печени более информативно чресфистульное исследование в сравнении с аспирационной биопсией – 80% и 11% (p=0,0098) соответственно. Общая чувствительность метода при пункционной чрескожной биопсии несколько больше, чем у антеградной

эндобилиарной, и составляет 64% и 50% соответственно ( $p=0,1770$ ). Однако, как упоминалось в главе №4, при использовании биопсийных щипцов диаметром 2,4 мм, чувствительность метода возрастала до 61%. Таким образом, можно сделать вывод, что при верификации опухолевого поражения ПДЗ, осложнённого обструкцией желчных путей, чувствительность транскutánной аспирационной биопсии и антеградной эндобилиарной биопсии имеет схожие показатели и может составлять 64% и 61% соответственно.

Следует обратить внимание, что при ТАБ имеется возможность получения материала лишь для цитологического исследования. Из морфологического материала, полученного путём антеградной эндобилиарной биопсии имеется возможность выполнения более развёрнутого гистологического исследования, что существенно влияет на информативность результата. Кроме того, возможно проведение иммуногистохимического анализа полученного материала.

Большое значение имеют сроки выполнения исследования после манифестации заболевания. Как упоминалось выше, транскutánная аспирационная биопсия выполнялась лишь после купирования явлений холестаза, чтобы минимизировать возможность осложнений. В связи с этим, пациенты при манифестации заболевания (появлении механической желтухи) первоначально попадали в различные хирургические стационары, где выполнялась билиарная декомпрессия. В послеоперационном периоде, как правило, астенизированные пациенты далеко не сразу после выписки обращались в СООД для дальнейшего обследования. Необходимым условием для выполнения транскutánной биопсии является наличие заключений КТ или МРТ, а также результатов иных обследований. Все вышеуказанные обстоятельства приводили к тому, что сроки морфологического исследования значительно затягивались. Так, при изучении пациентов группы №3 было выявлено, что средний срок между манифестацией заболевания и выполнением транскutánной аспирационной биопсии составил  $65 \pm 10$  суток. В группе №1 опухолевый процесс был подтверждён морфологически путём антеградной эндобилиарной биопсии на  $15 \pm 5$  сутки.

На основании результатов, представленных в данной главе, можно констатировать, что антеградная эндобилиарная биопсия под рентгенологическим контролем является предпочтительным методом морфологической диагностики при опухолевом поражении общего желчного и общего печёночного протоков (чувствительность 56% и 80% соответственно) в сравнении с транскutánной аспирационной биопсией, где чувствительность составляет 50% и 11% соответственно. Однако при поражении головки поджелудочной железы транскutánная аспирационная биопсия является более информативным методом диагностики, чем АЭБ (чувствительность 77% и 43% соответственно).

Таким образом, эндобилиарная биопсия является малотравматичным методом диагностики, не оказывает негативного влияния на течение послеоперационного периода, не способствует развитию значимых интра- и послеоперационных осложнений, не приводит к существенному увеличению сроков госпитализации пациентов, не увеличивает продолжительность основного оперативного вмешательства.

В сравнении с транскutánной аспирационной биопсией антеградная эндобилиарная биопсия позволяет в более короткие сроки верифицировать заболевание, что увеличивает эффективность дальнейшего лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная работа посвящена одному из актуальных вопросов современной медицины – диагностике и лечению больных с заболеваниями ПДЗ, осложнёнными механической желтухой. Несмотря на стремительные темпы развития медицинской науки, появление новых прогрессивных методик, многие аспекты диагностики и лечения заболеваний данной группы по-прежнему остаются нерешёнными. Совершенствование способов оперативного лечения пациентов, использование подходов комбинированной и комплексной терапии, позволило существенно снизить количество послеоперационных осложнений и увеличить продолжительность жизни больных, однако недостаточная эффективность существующих методов диагностики нередко приводит к тому, что истинная причина заболевания остаётся нераспознанной, в связи, с чем результаты терапии оказываются неудовлетворительными. Наибольшую проблему представляют пациенты с бескаменной механической желтухой. Так, выявленная стриктура желчного протока всегда является основанием для онкологической настороженности.

Учитывая тот факт, что в 85–90% случаев неопластический процесс ПДЗ осложняется механической желтухой, пациенты поступают в городские и областные стационары, специализированные на оказании urgentной хирургической помощи. На данном этапе первостепенной задачей является дренирование желчных путей и купирование явлений холестаза, в связи с чем, как правило, проводится минимальный уровень обследования, позволяющий лишь диагностировать или подтвердить наличие холестаза. С учётом того, что пациенты данной категории в большинстве случаев имеют органную дисфункцию различной степени выраженности, обуславливающую тяжесть их состояния, с целью билиарной декомпрессии хирурги стараются использовать наименее травматичные методики. В мировой практике оптимальным способом дренирования желчных протоков при бескаменной механической желтухе, является ЧЧХС. Указанный метод является малотравматичным, позволяет

добиться адекватной декомпрессии желчных путей, точно определить уровень их обструкции и сформировать доступ к патологическому очагу с целью морфологической его верификации.

В тех случаях, где причиной механической желтухи является опухолевый процесс, на первичном этапе лечения, как правило, получить гистологическое подтверждение заболевания удаётся лишь в единичных случаях. Это обусловлено тем, что существующие методики выполнения биопсии при заболеваниях органов ПДЗ требуют наличия специализированного дорогостоящего оборудования, высококвалифицированных специалистов, либо сопровождаются существенным увеличением сроков пребывания пациентов в стационаре и возможностью развития серьёзных осложнений. Все эти обстоятельства приводят к тому, что после купирования явлений холестаза и выписки из стационара, пациенты вынуждены обращаться самостоятельно в Областной онкологический диспансер для дополнительного обследования. По нашим данным срок между манифестацией заболевания и гистологическим подтверждением опухоли у таких больных составляет  $65 \pm 10$  суток. С учётом того факта, что медиана продолжительности жизни данных пациентов составляет 10 месяцев, затягивание сроков диагностики заболевания приводит к существенному снижению эффективности лечения. К тому же отсутствие морфологического подтверждения злокачественного характера поражения затрудняет проведение медико-социальной экспертизы у пациентов трудоспособного возраста и назначение наркотических анальгетиков при выраженном болевом синдроме.

Нами было проведено ретроспективно-проспективное когортное клиническое исследование, в основу которого лёг анализ результатов лечения и диагностики 308 пациентов с механической желтухой.

На первом этапе был проведён анализ эффективности инструментальных методов дифференциальной диагностики механической желтухи. Было выявлено, что верификация заболевания при калькулёзной этиологии патологического процесса, не вызывает затруднений. Между тем, для достоверного определения характера заболевания, вызвавшего механическую желтуху, при отсутствии

желчнокаменной болезни требуется последовательное применение широкого спектра различных диагностических методик, что демонстрирует их недостаточную эффективность у данной категории пациентов. Большую помощь в определении истинной причины желтухи могла бы оказать морфологическая верификация патологического процесса, однако общепринятые методики имеют существенные недостатки и не получили широкого клинического применения. Все вышеупомянутые обстоятельства побудили нас к поиску новых способов получения морфологического материала при заболеваниях органов ПДЗ, осложнённых механической желтухой, позволяющих малотравматично и в кратчайшие сроки после манифестации верифицировать заболевание.

Следующим этапом исследования была выполнена экспериментальная часть, целью которой явилось изучение эффективности использования инструментов различных диаметров при выполнении эндобилиарной биопсии.

Для решения поставленной задачи в ходе секционного эксперимента были опробованы три типа биопсийных щипцов и определена глубина захвата гистологического материала. Для эксперимента использовались гибкие эндоскопические щипцы фирмы Olympus (Япония) с эллипсоидными чашечками без иглы с наружным диаметром 1,8мм, 2,4мм и 3,2мм.

Для исследования были выбраны 10 трупов пациентов, получавших лечение и умерших в различных отделениях ГКБ№40, не страдающих патологией гепатобилиарной системы. Через вскрытый просвет желчного протока вышеуказанными инструментами последовательно были получены фрагменты слизистой оболочки и подвергнуты морфологическому исследованию. В ходе данного этапа были получены следующие результаты. При эндобилиарной биопсии получить ткань опухоли, расположенной субмукозно, в мышечном слое внепечёночного желчного протока, можно при использовании щипцов диаметром не менее 2,4 мм. В группе препаратов, полученных щипцами диаметром 1,8 мм, в 36,6% случаев, в связи с малым количеством материала, исследование было не информативно. При микроскопии обнаружены слизь, желчь и единичные клеточные элементы. При использовании щипцов большего диаметра количество



полученного материала во всех случаях было достаточным для исследования. Следует отметить, что в ходе эксперимента перфорации стенки протока отмечено не было.

Подводя итог экспериментальной части исследования, мы пришли к выводу, что при увеличении диаметра биопсийных щипцов эффективность исследования повышается с 63% до 100% без увеличения количества осложнений.

Основываясь на результатах экспериментальной части, мы перешли к клиническому разделу исследования. Первоначально была разработана методика антеградной эндобилиарной щипцовой биопсии под рентгенологической навигацией, позволяющая получать гистологический материал одновременно с ЧЧХС, выполняемой с целью билиарной декомпрессии (патент на изобретение № 2533047) и катетер для антеградной эндобилиарной биопсии (патент № 154301). Достоинством предложенной методики явилось также и то, что имелась возможность использовать для биопсии щипцы размером 2,4 мм и более. Данным способом морфологическая диагностика была проведена у 44 пациентов, составивших клиническую группу исследования №1. Помимо этого была сформирована ещё одна клиническая группа №2, представленная 53 пациентами, которым также с целью билиарной декомпрессии выполнялась ЧЧХС на базе хирургических отделений МАУ ГКБ№40, но морфологическая верификация осуществлялась с использованием иных методик или не проводилась вовсе.

Также была сформирована клиническая группа пациентов №3. В неё вошли 55 больных с опухолью ПДЗ, осложнённой обструкцией желчных протоков, которым морфологическая верификация опухолевого процесса осуществлялась при помощи транскутанной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем, на базе Свердловского областного онкологического диспансера в период с 2011 по 2013 год.

Помимо этого, в исследование было включено 5 пациентов, которым по поводу механической желтухи была выполнена ЧЧХС, а с целью морфологической диагностики – антеградная эндобилиарная биопсия. В результате дальнейшего обследования злокачественный характер поражения был

исключён. На основании результатов исследования у данных пациентов были вычислены показатели информативности антеградной эндобилиарной биопсии, требующие наличия ложноположительных и истинно отрицательных результатов – специфичность, предсказательная ценность отрицательного результата, точность метода.

Таким образом, в клинической части исследования приняли участие 308 пациентов с заболеваниями органов панкреатодуоденальной зоны, осложнёнными механической желтухой, из которых 152 пациента были выделены в группы для сравнительного анализа. По основным характеристикам (половая принадлежность, возраст пациентов, локализация, стадия и характер основного заболевания, результаты лабораторных и инструментальных методов исследований, экспозиция желтухи в предоперационном периоде, характер хирургического лечения) статистически значимых различий в представленных группах пациентов выявлено не было ( $P > 0,05$ ), что дало нам основания считать результаты, полученные в ходе сравнения изучаемых групп достоверными.

При сравнительном анализе представленных групп были получены следующие результаты. Средняя продолжительность оперативного вмешательства (ЧЧХС) у пациентов Групп №1 и №2 составила  $57 \pm 8$  мин. и  $47 \pm 9$  мин. соответственно. Динамика регрессии билирубинемии, активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ в послеоперационном периоде в обеих группах не имеет статистически значимых различий ( $P > 0,05$ ). Продолжительность госпитализации пациентов групп №1 и №2 составила  $17 \pm 5$  суток и  $15 \pm 5$  суток соответственно ( $P > 0,05$ ). При сравнительном анализе структуры интра-и послеоперационных осложнений и летальности различий выявлено не было.

На основании полученных результатов мы сделали вывод, что антеградная эндобилиарная биопсия под рентгенологическим контролем является малотравматичным методом диагностики, не оказывает негативного влияния на течение послеоперационного периода, не способствует развитию значимых интра- и послеоперационных осложнений, не приводит к увеличению

продолжительности основного оперативного вмешательства и сроков госпитализации пациентов.

Следующим этапом исследования мы провели сравнительный анализ результатов диагностики пациентов групп №1 и №3 для оценки информативности методик антеградной эндобилиарной щипцовой биопсии под рентгенологическим контролем и транскутанной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем. Было показано, что чувствительность эндобилиарной биопсии при раке ПДЗ, осложнённом механической желтухой составляет 50%, специфичность – 89%, предсказательная ценность отрицательного результата – 21,6%, предсказательная ценность положительного результата – 96%, диагностическая ценность теста – 65%. Чувствительность транскутанной аспирационной биопсии составила 64%. Было выявлено, что информативность данных методик существенно зависит от локализации опухолевого процесса. Так, при поражении головки поджелудочной железы чувствительность первой методики составила 43%, второй – 77%. Однако при верификации опухоли Клацкина чувствительность составила 80% и 11% соответственно ( $P < 0,05$ ).

На заключительном этапе исследования мы провели анализ отдалённых результатов диагностики и лечения пациентов всех трёх изучаемых групп. На основании данных, полученных путём анкетирования больных и их родственников, были выявлены следующие результаты. Медиана продолжительности жизни пациентов с опухолью ПДЗ, осложнённой механической желтухой, получавших противоопухолевую химиотерапию составляет 13(11;17) месяцев. У больных, не получавших специфической терапии – 5,5(4;8) ( $P < 0,05$ ). На основании полученных результатов мы сделали вывод об эффективности применения противоопухолевой химиотерапии у данной категории пациентов. При анализе полученных данных мы выяснили, что после купирования холестаза и выписки из ГКБ №40 лишь 67% обращались в дальнейшем в Областной онкологический диспансер для определения алгоритма дополнительной диагностики и лечения. Причём лишь у 28% больных диагноз был морфологически верифицирован.

При сравнении сроков продолжительности жизни пациентов, составляющих группы №1 и №2 после манифестации заболевания в виде механической желтухи, были получены следующие данные. Однолетняя выживаемость составила 48,6% и 26% в группах №1 и №2 соответственно. Двухлетняя выживаемость - 14,2% и 0% соответственно. Медиана продолжительности жизни 11(7,4;13) месяцев и 7,5(5;11) месяцев соответственно ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали, что применение антеградной эндобилиарной щипцовой биопсии под рентгенологическим контролем для морфологической верификации патологического процесса ПДЗ, осложнённого механической желтухой, является эффективным и безопасным методом диагностики и позволяет улучшить результаты лечения пациентов данной категории. Данная манипуляция является легко выполнимой и может осуществляться большинством хирургов, владеющих методикой ЧЧХС.

## ВЫВОДЫ

1. Для дифференциальной диагностики бескаменной механической желтухи необходимо последовательное использование нескольких инструментальных диагностических методик, чувствительность которых составляет от 50% до 100%.

2. Увеличение диаметра биопсийных щипцов с 1,8 мм до 2,4 мм и 3,2 мм повышает эффективность эндобилиарной биопсии в условиях секционной для слизистого слоя желчного протока с 63,3% до 100%, для мышечного слоя – с 0% до 83%.

3. Усовершенствованная методика антеградной эндобилиарной биопсии позволяет использовать биопсийные щипцы диаметром от 1,8 мм до 3,2 мм, что повышает чувствительность метода с 22% до 75%, специфичность – с 67% до 100%

4. Антеградная эндобилиарная щипцовая биопсия под рентгенологическим контролем имеет чувствительность 50%, специфичность 89%, может эффективно использоваться в качестве альтернативного метода морфологической диагностики заболеваний ПДЗ, сопровождающихся обструкцией желчных протоков при недостоверном результате транскутанной аспирационной биопсии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Маршрутизацию пациентов с механической желтухой целесообразно осуществлять в крупные многопрофильные лечебные учреждения, обладающие достаточным диагностическим потенциалом, необходимым для проведения полноценной дифференциальной диагностики заболевания.

2. Антеградную эндобилиарную щипцовую биопсию под рентгенологическим контролем целесообразно применять для морфологической диагностики заболеваний органов ПДЗ, осложнённых механической желтухой.

3. В ходе выполнения ЧЧХС у пациентов с механической желтухой некалькулёзного генеза антеградную эндобилиарную биопсию целесообразно выполнять интраоперационно через просвет установленного катетера.

4. При эктазии внутripечёчных протоков более 5 мм при ЧЧХС с целью билиарной декомпрессии предпочтительно использовать катетер диаметром 12 Френчей (3,96 мм) и биопсию выполнять щипцами диаметром 2,4 мм.

5. При отрицательном результате первичной биопсии, исследование целесообразно выполнять повторно.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аденокарцинома малого дуоденального сосочка / А. В. Шабунин, О. В. Паклина, Г. Р. Сетдикова [и др.] // Российский медико-биологический вестник. – 2015. № 3, – С. 11–17.
2. Анализ и прогнозирование периоперационных осложнений при чрескожных малоинвазивных вмешательствах на печени / А. Н. Редькин, В. В. Новомлинский, А. А. Глухов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 708–714.
3. Анализ традиционных и эндоскопических вмешательств при механической желтухе опухолевого генеза / В. Ф. Куликовский, И. П. Парфёнов, А. А. Карпачев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 252–258.
4. Антеградное билиарное стентирование: проблема выбора стента / Б. Х. Калаханова, Р. Б. Мумладзе, Г. М. Чеченин [и др.] // Анналы хирургии. – 2014. – № 5. – С.16–20.
5. Антеградные методы декомпрессии желчных протоков: эволюция и спорные вопросы / Ю. В. Кулезнёва, С. В. Бруслик, Г. Х. Мусаев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 35–42.
6. Антеградные эндобилиарные вмешательства в онкологии. Причины, профилактика и лечение осложнений / Б. И. Долгушин, Ю. И. Патютко, А. М. Нечипай [и др.]. – Москва : Практическая медицина, 2005. – 176 с.
7. Арефлюксный гепатикоэюноанастомоз при раке внепеченочных желчных протоков и головки поджелудочной железы / Г. К. Жерлов, А. В. Карпович, Д. В. Зыков [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 3. – С. 17–22.
8. Ближайшие результаты хирургического лечения рака головки поджелудочной железы / С. А. Касумьян, Р. А. Алибегов, А. В. Бельков [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т. 3, № 2. – С. 65–70.

9. Борисов, А. Е. Верификация причины окклюзии внепечёночных желчных протоков с использованием технологии чрескожной внепечёночной внутрисветной биопсии холедоха / А. Е. Борисов // Альманах института хирургии имени А. В. Вишневского. – 2010. – Т. 5, № 1(1). – С. 141.

10. Буеверов, А. О. IgG4-ассоциированный холангит: хирургические аспекты терапевтической проблемы / А. О. Буеверов, П. О. Богомолов, А. В. Чжао // Высокотехнологичная медицина. – 2015. № 3, – С. 46–57.

11. Бурякина, С. А. Опухоль Клацкина: современные аспекты дифференциальной диагностики / С. А. Бурякина, Г. Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 100–109.

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

13. Воронова Е. А., / Хирургическая тактика при доброкачественной механической желтухе в зависимости от её степени тяжести / Воронова Е. А., Винник Ю. С., Пахомова Р. А. // Фундаментальные исследования. – 2015. - №1. – С. 1554-1557.

14. Выбор способа дренирования желчных протоков при механической желтухе опухолевого генеза / К. Г. Кубачев, А. Е. Борисов, А. С. Изудинов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 56–62.

15. Галлингер, Ю. И. Применение саморасправляющихся металлических стентов при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны / Ю. И. Галлингер, М. В. Хрусталёва, Х. И. Юсупова // Хирургия. – 2010. – № 2. – С. 12–17.

16. Гальперин, Э. И. Механическая желтуха: состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения / Э. И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 16–25.

17. Гастропанкреатодуоденальная резекция при злокачественных заболеваниях, осложнённых механической желтухой / Ю. И. Патютко, Н. Е. Кудашкин, А. Г. Котельников [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 25–32.



18. Гербали, О. Ю. Варианты клинического течения постхолецистэктомического синдрома при сопутствующих заболеваниях органов брюшной полости // О. Ю. Гербали, К. В. Пучков, Д. К. Пучков // Эндоскопическая хирургия. – 2015. № 2, – С. 26–29.

19. Гулин, Г. А. Чувствительность тонкоигольной и пункционной биопсии у пациентов с метастатическим поражением печени / Г. А. Гулин // Уральский медицинский журнал. – 2010. – Т. 77, № 12. – С. 32–34.

20. Даценко, Б. М. Механическая желтуха, острый холангит, билиарный сепсис: их патогенетическая взаимосвязь и принципы дифференциальной диагностики / Даценко Б. М., Борисенко В. Б. // Новости хирургии. – 2013. – Т.21, № 5. –С. 31-39.

21. Диагностика опухоли проксимального отдела внепеченочных желчных путей на ранней стадии при помощи пероральной холангиоскопии / G. Costamagna, А. А. Гвоздев, М. С. Бурдюков [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2015. № 1-2, – С. 31–36.

22. Диагностика синдрома механической желтухи / Ю. Ф. Шевченко, П. С. Ветшев, Ю. М. Стойко [и др.] // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 3–7.

23. Диагностическая тактика у больных механической желтухой / Н. В. Солдатенко, М. Ф. Заривчацкий, В. В. Грищук [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 111.

24. Думан, Г. В. Холецистогастростомия и холецистостомия из минилапаротомного доступа в лечении обтурационной желтухи у больных с панкреатодуоденальным раком : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.27./ Георгий Вячеславович Думан. – Екатеринбург, 2007. – 182 с.

25. Жариков, Ю. О. Внутрпеченочный холангиоцеллюлярный рак (обзор) / Ю. О. Жариков, Т. В. Шевченко, А. В. Чжао // Современная Онкология. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 18–25.

26. Заркуа, Н. Э. Дифференциальная диагностическая тактика при механической желтухе / Н. Э. Заркуа // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2013. – Т. 172, № 1. – С. 38–44.

27. Заркуа, Н. Э. Многоуровневое дренирование желчных путей при механической желтухе и холангите / Н. Э. Заркуа // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2013. – Т. 172, № 2. – С. 25–27.

28. Захарова, О. П. Хирургическое лечение опухолей поджелудочной железы: компьютерно-томографические критерии резектабельности / О. П. Захарова, В. И. Егоров, Г. Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 84–91.

29. Захарова, О. П. Протокол КТ-исследования при оценке резектабельности рака поджелудочной железы / О. П. Захарова, В. А. Кубышкин, Г. Г. Кармазановский // Хирургия. – 2012. – № 8. – С. 44–50.

30. Информативность различных методов интраоперационной биопсии головки поджелудочной железы / А. Р. Пропп, Д. И. Демин, В. Г. Стефановский [и др.] // Вестник хирургии. – 2002. – Т. 161, № 3. – С. 84–87.

31. Истомин, Ю. В. Непосредственные и отдалённые результаты гастропанкреатодуоденальных резекций / Ю. В. Истомин, С. А. Берзин, Е. А. Киселёв // Уральский медицинский журнал. – 2010. – Т. 77, № 12. – С. 19–22.

32. Карпачев, А. А. Эндоскопические рентгенэндобилиарные вмешательства при механической желтухе, вызванной раком панкреатодуоденальной зоны / А. А. Карпачев, И. П. Парфёнов, В. Д. Полянский // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 1. – С. 68–75.

33. Ковалевский, А. Д. Чрескожное чреспеченочное дренирование желчных путей у больных механической желтухой опухолевого генеза : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / Алексей Дмитриевич Ковалевский. – Екатеринбург, 2010. – 148 с.

34. Комплексная диагностика опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны / Б. И. Долгушин, В. Ю. Косырев, Г. Т. Синюкова [и др.] // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 77–84.

35. Комплексный подход к использованию малоинвазивных технологий в лечении urgentных осложнений опухолей панкреатобилиарной зоны / М. И. Прудков, Е. В. Нишневич, В. Н. Кухаркин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – № 2. – С.107.

36. Кубачев, К. Г. Эндоскопические методы купирования механической желтухи опухолевого генеза / К. Г. Кубачев, В. В. Хромов // Альманах института хирургии имени А. В. Вишневского. – 2010. – Т. 5, №1. – С. 135–136.

37. Курбанова, Э. М. Лечение новообразований проксимального отдела внепечёночных желчных протоков / Э. М. Курбанова // Украинский журнал хирургии. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 107–112.

38. Лядов, В. К. Механизмы метастазирования и прогностическое значение перинеуральной инвазии при раке поджелудочной железы / В. К. Лядов, В. Н. Егиев, А. Андерсен–Санберг // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 92–97.

39. Малоинвазивные эндоскопические вмешательства в лечении больных с механической желтухой / И. С. Малков, Г. Р. Закирова, М. Н. Насруллаев [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 78–81.

40. Метаболическое обоснование целесообразности чрескожной чреспечёночной холангиостомии при раке панкреогепатодуоденальной зоны / Е. М. Франциянц, Л. С. Козлова, С. С. Мезенцева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. № 1. – С. 1457–1461.

41. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / С. А. Тюляндин, Д. А. Носов, Н. И. Переводчикова. – Москва : Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. – 436 с.

42. Момунова, О. Н. Предварительная декомпрессия желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии / О. Н. Момунова // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 95–100.

43. Нестеров, Д. В. Современное состояние лучевой диагностики рака поджелудочной железы / Д. В. Нестеров, Е. В. Розенгауз // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 5. – С. 553–561.

44. Опыт применения резорбируемых эндопротезов для эндобилиарного стентирования при механической желтухе в эксперименте / Ю. С. Винник, Н. М. Маркелова, Е. И. Шишацкая [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2016. № 1, – С. 16–21.

45. Осложнения транс- и супрапапиллярного чрескожного чреспечёночного стентирования желчных протоков у больных с механической желтухой / А. В. Козлов, П. Г. Таразов, А. А. Поликарпов [и др.] // Вестник хирургии. – 2011. – Т. 170, № 4. – С. 79–83.

46. Осложнения эндоскопической ультрасонографии и тонкоигольной пункции под контролем эндосонографии (клинический опыт использования методики в клинике) / М. С. Бурдюков, А. М. Нечипай, И. Н. Юричев [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2016. № 2, – С. 87–100.

47. Особенности клеточного звена иммунитета у больных механической желтухой доброкачественного генеза в зависимости от уровня билирубина / Смирнова О. В., Титова Н. М., Манчук В. Т. [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2. – С. 2174-2179.

48. Отдалённые результаты комбинированного рентгенэндоваскулярного и хирургического лечения пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы / А. А. Поликарпов, А. В. Павловский, А. С. Гуло [и др.] // Вестник хирургии. – 2013. – Т. 172, № 4. – С. 40–43.

49. Отдалённые результаты хирургического лечения больных раком органов билиопанкреатодуоденальной области / А. Е. Климов, А. С. Габоян, Н. В. Лебедев [и др.] // Хирургия. – 2014. – № 5, – С. 37–41.

50. Охотников, О. И. Антеградные эндобилиарные вмешательства при синдроме механической желтухи / О. И. Охотников, С. Н. Григорьев, М. В. Яковлева // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С.44–49.

51. Охотников, О. И. Антеградное чреспеченочное эндобилиарное гибридное стентирование при опухолевой механической желтухе / О. И. Охотников, М. В. Яковлев, А. П. Калущий // Российский онкологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 1-2. – С. 44–46.

52. Оценка эффективности плазмосорбции (Liver Support) при печеночной недостаточности у больных с механической желтухой / Фомин А. М., Лобаков А. И., Титова Г. В. [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 40. – С. 101–108.

53. Панкреатэктомия при опухолях поджелудочной железы / В. А. Кубышкин, А. Г. Кригер, В. А. Вишневский [и др.] // Хирургия. – 2013. – № 3. – С. 11–16.

54. Пикулев, Д. В. Холестатический гепатит как клиническая маска холедохолитиаза / Д. В. Пикулёв, О. Н. Воробьёва // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 3. – С. 439–442.

55. Попов, С. А. Эффективность чрескожной трепанобиопсии в диагностике новообразований поджелудочной железы / С. А. Попов, А. В. Павловский, А. И. Урбанский // Вестник хирургии. – 2014. – Т. 173, № 1. – С. 84–87.

56. Приоритетные направления в лечении больных с механической желтухой / Ю. Л. Шевченко, П. С. Ветшев, Ю. М. Стойко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011, – Т. 16, № 3, – С. 9–15.

57. Протоковый рак головки поджелудочной железы: есть ли успехи в лечении? / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников, М. Г. Абгарян [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 4. – С. 10–18.

58. Прудков, И. Д. Лапароскопический метод гастростомии, еюностомии, холецистостомии и колоностомии: автореферат диссертации ... доктора медицинских наук: 14.00.27 / Иосиф Давыдович Прудков. – Свердловск, 1975. – 30 с.

59. Рак поджелудочной железы – современные взгляды на проблему / М. Ю. Кабанов, И. А. Соловьёв, К. В. Семенцов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 106–110.

60. 62. Редкие формы протоковой карциномы поджелудочной железы / Г. Р. Сетдикова, Е. М. Филиппова, О. В. Паклина [и др.] // Хирургия. – 2013. – № 6. – С. 4–7.

61. Результаты эндоскопического лечения больных с механической желтухой / С. Н. Романенко, Т. В. Ермолаева, В. С. Сучков [и др.] // Альманах института хирургии имени А. В. Вишневского. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 127.

62. Результаты эндоскопического транспапиллярного билиарного стентирования при непроходимости внепеченочных желчных протоков / А. Г. Бебуришвили, Е. Н. Зюбина, Ю. И. Веденин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 24–29.

63. Рецидивирующая механическая желтуха при кистозной дилатации внутripеченочных желчных протоков / М. Х. Татаршов, В. С. Боташева, В. Р. Борлаков [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 114–118.

64. Русинов, В.М. Хирургическое лечение рубцовых стриктур проксимальных желчевыводящих протоков / В. М. Русинов, В. П. Сухоруков, В. В. Булдаков // Фундаментальные исследования. – 2011. № 10, – С. 380–383.

65. Самарцев, В. А. Биомеханическое моделирование течения желчи в холедохе при холедохолитиазе в рамках проекта «virtual physiological human» / А. В. Самарцев, А. Г. Кучумов, Ю. И. Няшин // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32, № 4. – С. 51–56.

66. Сравнительная характеристика различных методик чрескожных желчеотводящих вмешательств у больных механической желтухой / В. Г. Ившин, О. Д. Лукичев, Ю. И. Макаров [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2003. – Т. 8, № 2. – С.14–17.

67. Статистический анализ возникновения механической желтухи опухолевого и неопухолевого генеза в хирургической практике / С. Н. Стяжкина, А. Т. Зарипова, А. Ю. Гачегова [и др.] // Научный журнал. – 2016. – Т. 6, № 5. – С. 63-67.

68. Тарасюк, Т. И. Хирургическое лечение рака проксимальных желчных протоков / Т. И. Тарасюк, В. Д. Вишневыский // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 33–42.

69. Теломераза – новый универсальный маркер злокачественных новообразований поджелудочной железы / А. Черноусов, Т. Хоробрых, Г. Мусаев [и др.] // *Врач*. – 2011. – № 12. – С. 65–68.

70. Токтосунов, А. С. Эффективность комплексного лечения больных желчекаменной болезнью, осложненной механической желтухой и холангитом у лиц пожилого и старческого возраста / А. С. Токтосунов, Б. А. Авасов // *Современная медицина: актуальные вопросы*. – 2016. – Т. 45, № 1. – С. 62–66.

71. Транспапиллярные вмешательства при холедохолитиазе и его осложнениях / П. М. Назаренко, Д. П. Назаренко, Ю. В. Канищев [и др.] // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 29–33.

72. Трудности дифференциальной диагностики нефункционирующих нейроэндокринных опухолей и экзокринного рака поджелудочной железы / Н. Ю. Коханенко, Н. Н. Артемьева, В. А. Черемисин [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 31–38.

73. Ушаков, А. А. К вопросу о ведении больных с острым билиарным панкреатитом / А. А. Ушаков, В. И. Овчинников, Д. А. Бабушкин // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2016. № 4, – С. 424–426.

74. Файнштейн, И. А. Паллиативное хирургическое лечение больных раком головки поджелудочной железы / И. А. Файнштейн, Т. Г. Геворкян // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 88–95.

75. Федоров, В. Э. Индивидуализация тактики ведения больных механической желтухой при остром калькулезном холецистите / Федоров В. Э., Гусев К. А. / *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1. – С. 618–622.

76. Фомичёва, Н. В. Диагностика стриктур внепечёночных желчных протоков: оптимальные варианты решения / Н. В. Фомичёва, Д. Н. Ульянов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 6. – С. 66–71.

77. Форостянка, И. Ю. Диагностическая значимость тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ при очаговых образованиях поджелудочной железы / И. Ю. Форостянка // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2012. – Vol. 2, Issue 2.

78. Хирургическое и комбинированное лечение больных с опухолью Клацкина / Ю. И. Патютко, А. Н. Поляков, А. Г. Котельников [и др.] // Хирургия. – 2014. – № 10. – С. 25–32.

79. Хирургическое и комбинированное лечение больных холангиоцеллюлярным раком / Ю. И. Патютко, А. Н. Поляков, А. Г. Котельников // Хирургия. – 2015. № 11, – С. 11–24.

80. Хирургия воротной карциномы / В. А. Журавлёв, В. М. Русинов, В. В. Булдаков [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 31–41.

81. Холангиоцеллюлярный рак (особенности диагностики и лечения) / Н. А. Майстренко, С. Б. Шейко, А. В. Алентьев [и др.] // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 4, – С. 229–236.

82. Чрескожная чреспеченочная эндобилиарная литотрипсия в лечении пациентов с мегахоледохолитиазом / В. А. Лазаренко, О. И. Охотников, Н. Н. Григорьев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 146-151.

83. Чрескожное чреспечёночное дренирование желчевыводящих протоков и желчного пузыря у больных с механической желтухой опухолевой этиологии / И. С. Малков, В. А. Филиппов, А. П. Киришин [и др.] // Анналы хирургии. – 2010. – № 3. – С. 20–22.

84. Чрескожные чреспеченочные вмешательства при билиарной гипертензии / В. И. Никольский, А. В. Герасимов, А. В. Климашевич [и др.] // Хирургия. – 2013. – № 10. – С. 72–76.



85. Шахбазян, О. Г. Декомпрессия билиарного тракта в лечении больных механической желтухой опухолевого генеза / О. Г. Шахбазян, С. А. Касумьян // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 78–83.

86. Эндобилиарное протезирование в лечении опухолей внепеченочных желчных протоков / М. П. Захараш, Л. Г. Заверный, А. И. Стельмах [и др.] // *Украинский журнал хирургии*. – 2009. – № 1. – С. 44–49.

87. Эндоскопические и лучевые способы диагностики и лечения больных с патологией внепечёночных желчных протоков / Р. Б. Мумладзе, Ю. Ш. Розиков, И. А. Кясов [и др.] // *Анналы хирургии*. – 2010. – № 5; – С. 43–47.

88. Эндоскопические чреспиллярные вмешательства в диагностике и лечении больных с заболеваниями органов панкреатобилиарной зоны / С. А. Габриэль, В. М. Дурлештер, В. Ю. Дынько [и др.] // *Хирургия*. – 2015. – № 1. – С. 30–34.

89. Эндоскопическое транспиллярное стентирование желчных протоков металлическими самораскрывающимися эндопротезами / К. Г. Глебов, Т. Г. Дюжева, Н. А. Петрова [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 65–74.

90. Эндосонография в диагностике заболеваний органов гепатопанкреатобилиарной зоны / Ю. Г. Старков, Е. Н. Солодина, К. В. Шишин [и др.] // *Хирургия*. – 2009. – № 6. – С. 10–16.

91. Эндосонография в стадировании рака поджелудочной железы / Е. Н. Солодина, Ю. Г. Старков, Н. А. Курушкина [и др.] // *Хирургия*. – 2014. – № 8. – С. 16–22.

92. Эффективность применения минимально инвазивных технологий в лечении больных с синдромом механической желтухи / А. Л. Альянов, А. В. Мамошин, А. В. Борсуков [и др.] // *Ученые записки Орловского государственного университета*. – 2015. № 4, – С. 280–284.

93. Эффективность эндоскопического лечения острой блокады большого дуоденального сосочка / А. В. Дмитриев, А. М. Машкин, А. А. Хойрыш [и др.] // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2012. – Т. 13, № 1. – С. 130–131.

94. Юрченко, В. В. Острый холангит в межстенотическом пространстве при двухкомпонентном блоке магистральных желчных протоков / Военно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 337, № 2. – С. 31–35.

95. FISH – анализ aberrаций гена MYC и определение их прогностической роли при аденокарциноме поджелудочной железы / Г. Р. Сетдикова, О. В. Паклина, М. В. Рыжкова [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 74–78.

96. A case of unresectable gallbladder cancer responding to gemcitabine after metallic biliary stent implantation / T. Matsutani, E. Uchida, T. Yokoyama [et al.] // Journal Of Nippon Medical School. – 2009. – Vol. 76, № 5. – P. 253–260.

97. A case report of renal cell carcinoma with metastatic intraductal tumor thrombus of the common bile duct / N. Masuda, Y. Shiraishi, K. Okubo [et al.] // Hinyokika Kyo. Acta Urologica Japonica. – 2009. – Vol. 55, № 2. – P. 99–102.

98. Acute obstructive cholangitis after transarterial chemoembolization: the effect of percutaneous transhepatic removal of tumor fragment / K. H. Choi, Y. K. Cho, J. K. An [et al.] // Korean Journal Of Radiology. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 197–201.

99. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater: T-stage, chromosome 17p allelic loss, and extended pancreaticoduodenectomy are relevant prognostic factors / C. Iacono, G. Verlato, G. Zamboni [et al.] // Journal Of Gastrointestinal Surgery. – 2007. – Vol. 11, № 5. – P. 578–666.

100. Ampullary cancer and preoperative jaundice: possible indication of the minimal surgery / H. Uchida, K. Shibata, K. Iwaki [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2009. – Vol. 56, № 93. – P. 1194–2002.

101. Ampullary carcinoma: effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome / S. A. Abdullah, T. Gupta, K. A. Jaafar [et al.] // World Journal Of Gastroenterology. – 2009. – Vol. 15, № 23. – P. 2908–2920.

102. Analysis of complications after EUS–FNA in patients with obstructive jaundice and drained with plastic biliary stents or self-expandable metal stent (SEMS):

do complications differ between the type of stent? / M. Bhalala, K. Rude, A. Wang [et al.] // *Journal of Interventional Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 3, № 4. – P.128–132.

103. A New Surgical Procedure "Dumbbell-Form Resection" for Selected Hilar Cholangiocarcinomas With Severe Jaundice: Comparison With Hemihepatectomy / S. Wang, F. Tian, X. Zhao [et al.] // *Medicine Baltimore*. – 2016. – Vol. 95, № 2. – P. 2456.

104. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma / M. B. Farnell, R. K. Pearson, M. G. Sarr [et al.] // *Surgery*. – 2005. – Vol. 138, № 4. – P. 618–640.

105. Bahra, M. Surgical palliation of advanced pancreatic cancer / M. Bahra, D. Jacob // *Recent Results In Cancer Research*. – 2008. – Vol. 177. – P. 111–131.

106. Baron, T. H. Palliation of malignant obstructive jaundice / T. H. Baron // *Gastroenterology Clinics Of North America*. – 2006. – Vol. 35, № 1. – P. 101–112.

107. Bakhru, M. Endoscopic palliation for pancreatic cancer / M. Bakhru, B. Tekola, M. Kahaleh // *Cancers*. – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 1947–2003.

108. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the international study group of liver surgery / M. Koch, O. J. Garden, R. Padbury [et al.] // *Surgery*. – 2011. – Vol. 149, № 5. – P. 680–688.

109. Biliary stenting: Indications, choice of stents and results: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) clinical guideline / J. M. Dumonceau, A. Tringali, D. Blero [et al.] // *Endoscopy*. – 2012. – Vol. 44, № 3. – P. 277–375.

110. Catheter tract recurrence after percutaneous biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma / M. J. Kang, Y. S. Choi, J. Y. Jang [et al.] // *World Journal Of Surgery*. – 2013. – Vol. 37, № 2. – P. 437–479.

111. Clinical Impact of Percutaneous Transhepatic Insertion of Metal Biliary Endoprotheses for Palliation of Jaundice and Facilitation of Chemotherapy / S. Mahgerefteh, A. Hubert, A. Klimov [et al.] // *American Journal Of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 38, № 5. – P. 489–483.

112. Comparative long-term outcomes of upfront resected pancreatic cancer after preoperative biliary drainage / T. J. Strom, J. B. Klapman, G. M. Springett [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2015. Jan. 29.

113. Complications of percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with dilated and nondilated intrahepatic bile ducts / A. Weber, J. Gaa, B. Rosea [et al.] // *European Journal Of Radiology*. – 2009. – Vol. 72, № 3. – P.412–419.

114. Contrast-enhanced ultrasound-guided percutaneous cholangiography and cholangiodrainage (CEUS–PTCD) / A. Ignee, U. Baum, G. Schuessler [et al.] // *Endoscopy*. – 2009. – Vol. 41, № 8. – P. 725–726.

115. Costamagna, G. Endoscopic stenting for biliary and Pancreatic malignancies / G. Costamagna, M. Pandolfi // *Journal Of Clinical Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 38, № 1. – P. 59–67.

116. Determinants of long-term survival in 38 patients with carcinoma of ampulla of Vater treated by local resection / N. Liu, H. Liang, Q. Li [et al.] // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. – 2005. –Vol. 27, № 10, – P. 629–660.

117. Diagnosis and initial management of cholangiocarcinoma with obstructive jaundice / T. Tajiri, H. Yoshida, Y. Mamada [et al.] // *World Journal Of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 14, № 19. – P. 3000–3005.

118. Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas / K. Tsukada, T. Takada, M. Miyazaki [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Surg*. – 2008. – Vol. 15, – P. 31–40.

119. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma / J. J. Kloek, N. A. Gaag, Y. Aziz [et al.] // *Journal Of Gastrointestinal Surgery*. – 2010. – Vol. 14, № 1. – P.119–144.

120. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma / H. Kawakami, M. Kuwatani, M. Onodera [et al.] // *Journal Of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 46, № 2. – P. 242–250.

121. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for gallbladder cancer: a randomized trial and quality of life assessment / S. S. Saluja, M. Gulati, P. K. Garg [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2008. – Vol. 6, № 8. – P. 944–950.

122. Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary stricture: A prospective study / V. Pugliese, M. Conio, G. Nicolo [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy* – 1995. – Vol. 42, № 6. – P. 520–526.

123. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided transhepatic anterograde self-expandable metal stent (SEMS) placement across malignant biliary obstruction / T. Nguyen-Tang, K. F. Binmoeller, A. Sanchez-Yague [et al.] // *Endoscopy*. – 2010. – Vol. 42, № 3. – P. 232–238.

124. Endotoxemia in the portal and the systemic circulation in obstructive jaundice / C. Papakostas, E. Bezirtzoglou, M. Pitiakoudis [et al.] // *Clinical And Experimental Medicine*. – 2003. – Vol. 3, № 2. – P. 124–132.

125. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: A single-center 34-year review of 574 consecutive resections / M. Nagino, T. Ebata, Y. Yokoyama [et al.] // *Annals Of Surgery*. – 2013. – Vol. 258, № 1. – P. 129–169.

126. Experience from surgical resection for 48 cases of hilar cholangiocarcinoma / S. W. Cai, W. D. Duan, Z. Liu [et al.] // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. – 2009. – № 15. – P. 1138–1171.

127. Flowcharts for the management of biliary tract and ampullary carcinomas / S. Miyakawa, S. Ishihara, T. Takada [et al.] // *Journal Of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 7–14.

128. Freelove, R. Pancreatic cancer: diagnosis and management / R. Freelove, A. D. Walling // *American Family Physician*. – 2006. – Vol. 73, № 3. – P. 485–492.

129. Fujita, N. Endoscopic management of biliary malignancies / N. Fujita // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics Of North America*. – 2008 Jul. – Vol. 18, № 3. – P. 565–579.

130. Hilar cholangiocarcinoma (Klatskin's tumor): up-to-date radiologic diagnosis, intervention and treatment possibilities / J. P. Goltz, W. Kenn, D. Hahn [et al.] // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. – 2009. – Vol. 134, № 19. – P. 985–993.

131. Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas / T. Zacharias, D. Jaeck, E. Oussoultzoglou [et al.] // *Journal Of Gastrointestinal Surgery*. – 2007. – Vol. 11, № 3. – P. 350–356.

132. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an italian multicenter analysis of 440 patients / G. Nuzzo, F. Giuliante, C. Ardito [et al.] // *Archives Of Surgery* – 2012. – Vol. 147, № 1. – P. 26–34.

133. Interventional management of severe complications after percutaneous transhepatic cholangic drainage and percutaneous implantation of biliary stents./ Y. K. Gu, W. J. Fan, H. W. Wei [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2008. – Vol. 88, № 41. – P. 2916–2925.

134. Intraductal ultrasonography combined with percutaneous transhepatic cholangioscopy for the preoperative evaluation of longitudinal tumor extent in hilar cholangiocarcinoma / H. M. Kim, J. Y. Park, K. S. Kim [et al.] // *Journal Of Gastroenterology And Hepatology*. – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 286–292.

135. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Rising Frequency, Improved Survival, and Determinants of Outcome After Resection / I. Endo, M. Gonen, A. Yopp [et al.] // *Annals Of Surgery*. – 2008. – Vol. 248, № 1. – P. 84–96.

136. Inui, K. Differential diagnosis and treatment of biliary strictures / K. Inui, J. Yoshino, H. Miyoshi // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2009. – Vol. 7, – P. S79–83.

137. Itoi, T. Diagnostic value of image-enhanced video cholangiopancreatography / T. Itoi, H. Neuhaus, Y. K. Chen // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics Of North America*. – 2009. – Vol. 19, № 4. – P. 557–623.

138. Kawakami, H. Catheter tract recurrence after percutaneous biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma / H. Kawakami // *World Journal Of Surgery*. – 2013. – Vol. 37, № 7. – P. 1743–1747.

139. Kozarek, R. A. Inflammation and carcinogenesis of the biliary tract: update on endoscopic treatment / R. A. Kozarek // *Clinical Gastroenterology And Hepatology*. – 2009, – Vol. 7, № 11. – P. S89–94.

140. Krishnamoorthy, S. Positron emission tomography imaging of pancreatic cancer / S. Krishnamoorthy, S. Jambawaliker, M. W. Saif // *Journal Of The Pancreas*. – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 124–131.

141. Lack of Methylene Blue Staining in Superficial Epithelia as a Possible Marker Superficial Lateral Spread of Bile Duct Cancer / I. Maetani, S. Ogawa, M. Sato [et al.] // *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy*. – 1996. – Vol. 3, – P. 29–34.

142. Laparoscopic deployment of biliary self-expandable metal stent (SEMS) for one step palliation in 23 patients with advanced pancreatobiliary tumors – a pilot trial / E. L. Artifon, A. Z. Rodrigues, S. Marques [et al.] // *Journal Of Gastrointestinal Surgery*. – 2007. – Vol. 11, № 12. – P. 1686–2077.

143. Laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with peripancreatic carcinoma / E. J. Nieveen van Dijkum, M. G. Romijn, C. B. Terwee [et al.] // *Annals Of Surgery*. – 2003. – Vol. 237, № 1. – P. 66–73.

144. Linder, S. Pancreatic carcinoma incidence and survival in Sweden in 1980–2000: a population based study of 16,758 hospitalized patients with special reference to different therapies / S. Linder, L. Bostrom, B. Nilsson // *European Journal Of Surgical Oncology*. – 2007. – Vol. 33, № 5. – P. 616–622.

145. Long-Term Multidisciplinary Therapy for Multiple Liver Metastases from Colorectal Cancer with Biliary Drainage for Occlusive Jaundice –A Case Report / S. Okamura, K. Mikami, K. Murata [et al.] // *Cancer & Chemotherapy*. – 2015. – Vol. 42, № 12. – P. 1740–1742.

146. Long-term outcome of interventional therapy for malignant biliary obstruction: a retrospective analysis of 109 cases / M. Q. Li, J. X. Zhang, C. H. Lu [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2008. – Vol. 88, № 39. – P. 2743–2750.

147. Magnetic compression biliary-enteric anastomosis for palliation of obstructive jaundice: initial clinical results / M. Awaliani, N. Chigogidze, A. Nechipai

[et al.] / Journal Of Vascular And Interventional Radiology. – 2009. Vol. – 20, № 5. – P. 614–637.

148. MDCT in Pancreatic Adenocarcinoma: Prediction of Vascular Invasion and Resectability Using a Multiphasic Technique with Curved Planar Reformations / R. Vargas, M. Nino-Murcia, W. Trueblood [et al.] // American Journal Of Roentgenology. – 2004. – Vol. 182, № 2. – P. 419–444.

149. Mokhtar, P. A. Obstructive jaundice in small cell lung carcinoma / P. A. Mokhtar, N. Masir, MR Isa // The Malaysian Journal Of Pathology. – 2015. – Vol. 37, № 2. – P. 149–201.

150. Multicentre european study of preoperative biliary drainage for hilar Cholangiocarcinoma / O. Farges, J. M. Regimbeau, D. Fuks [et al.] // The British Journal of Surgery. – 2013. – Vol. 100, № 2. – P. 274–357.

151. Niedergethmann, M. Palliative therapy of malignant obstructive jaundice: medical procedures facilitating live with a tumour / M. Niedergethmann // Fortschritte Der Medizin. – 2009. – Vol. 151, – P. 49–50.

152. Novel prognostic scoring system after surgery for Klatskin tumor / G. M. Kaiser, A. Paul, G. Sgourakis [et al.] // The American Surgeon. – 2013. – Vol. 79, № 1. – P. 90–95.

153. One-stage versus two-stage management for concomitant gallbladder stones and common bile duct stones in patients with obstructive jaundice / J. Lu, X. Z. Xiong, Y. Cheng [et al.] // The American Surgeon. – 2013. – Vol. 79, № 11. – P. 1142–1150.

154. Palayew, M. J. Postoperative biopsy of the common bile duct via the T-tube tract / M. J. Palayew, L. Stein // American Journal Of Roentgenology. – 1978. – Vol. 130, № 2. – P. 287–296.

155. Palliative surgical bypass for unresectable periampullary carcinoma / S. Singh, A. K. Sachdev, A. Chaudhary [et al.] // Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International. – 2008. – Vol. 7, № 3. – P. 308–320.

156. Pancreatic head carcinoma: clinical analysis of 189 cases / Y. P. Hua, L. J. Liang, B. G. Peng [et al.] // Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International. – 2009. – Vol. 8, № 1. – P. 79–84.



157. Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangiocarcinoma / Y. Takahashi, M. Nagino, H. Nishio [et al.] // *The British Journal Of Surgery*. – 2010. – Vol. 97, № 12. – P.1860–1866.

158. Percutaneous transhepatic insertion of self-expanding short metal stents for biliary obstruction before resection of pancreatic or duodenal malignancy proves to be safe and effective / C. D. Briggs, G. R. Irving, A. Cresswell [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 567–638.

159. Percutaneous Transhepatic Intraductal Forceps Biopsy of Icteric Hepatocellular Carcinoma / A. S. Chou, J. H. Tsen, C. F. Hung // *Tzu Chi Med*. – 2004. – Vol. 16, №2. – P. 93–98.

160. Percutaneous transhepatic transluminal forceps biopsy in obstructive jaundice / C. C. Tsai, L. R. Mo, C. Y. Chou [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 1997. – Vol. 44, №15. – P.770–773.

161. Percutaneous transluminal biopsy of biliary strictures with a Biopptome / K. Terasaki, G. R. Wittich, G. Lycke [et al.] // *American Journal Of Roentgenology*. – 1991. – Vol. 156, № 1. – P. 77–85.

162. Plastic or metall stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of randomized prospective study / M. Kaassis, J. Boyer, R. Dumas [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2003. – Vol. 57, № 2. – P. 178–260.

163. Popescu I. Curative-intent surgery for hilar cholangiocarcinoma: prognostic factors for clinical decision making / I. Popescu, T. Dumitrascu // *Langenbeck's Archives Of Surgery*. – 2014. – Vol. 399, № 6. – P. 693–705.

164. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the international study group of liver surgery (ISGLS) / N. N. Rahbari, O. J. Garden, R. Padbury [et al.] // *Surgery*. – 2011. – Vol. 149, № 5. – P.713–737.

165. Predictors of fail ure after pancreaticoduodenectomy for ampulla carcinoma / R. D. Kim, P. S. Kundhal, I. D. McGilvray [et al.] // *Journal Of The American College Of Surgeons*. – 2006. – Vol. 202, № 1. – P. 112 – 121.

166. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas / N. A. Gaag, E. A. Rauws, C. H. Eijck [et al.] // *The New England Journal Of Medicine*. – 2010. – Vol. 362, № 2. – P. 129–166.

167. Preoperative endoscopic nasobiliary drainage in 164 consecutive patients with suspected perihilar cholangiocarcinoma: a retrospective study of efficacy and risk factors related to complications / H. Kawashima, A. Itoh, E. Ohno [et al.] // *Annals Of Surgery*. – 2013. – Vol. 257, № 1. – P. 121–128.

168. Preoperative endoscopic versus percutaneous transhepatic biliary drainage in potentially resectable perihilar cholangiocarcinoma (DRAINAGE trial): design and rationale of a randomized controlled trial / J. K. Wiggers, R. J. Coelen, E. A. Rauws [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 15, – P. 20–28.

169. Preoperative evaluation of the longitudinal spread of extrahepatic bile duct cancer using multidetector computed tomography / N. Akamatsu, Y. Sugawara, H. Osada [et al.] // *Journal Of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. – 2009. – Vol. 16, № 2. – P. 216–238.

170. Prognostic factors after major resection for distal extrahepatic cholangiocarcinoma / J. W. Kim, S. Jo, H. J. Moon [et al.] // *The Korean Journal Of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 47, № 2. – P. 144–152.

171. Prognostic significance of lymph node metastasis and surgical margin status for distal cholangiocarcinoma / Y. Murakami, K. Uemura, Y. Hayashidani [et al.] // *Journal Of Surgical Oncology*. – 2007. – Vol. 95, № 3. – P. 207–219.

172. Prognostic significance of volume-based FDG PET/CT parameters in patients with locally advanced pancreatic cancer treated with chemoradiation therapy / H. J. Choi, J. W. Lee, B. Kang [et al.] // *Yonsei Medical Journal*. – 2014. – Vol. 55, № 6. – P. 1498–2004.

173. Reappraisal of percutaneous transhepatic biliary drainage tract recurrence after resection of perihilar bile duct cancer / S. Hwang, G. Song, T. Ha [et al.] // *World Journal Of Surgery*. – 2012. – Vol. 36, № 2. – P. 379–464.

174. Recombinant human augmenter of liver regeneration protects hepatocyte mitochondrial DNA in rats with obstructive jaundice / C. Tang, H. Lin, Q. Wu [et al.] // *The Journal Of Surgical Research*. – 2015. – Vol. 196, № 1. – P. 90–101.

175. Resection of Hilar Cholangiocarcinoma: Concomitant Liver Resection Decreases Hepatic Recurrence / F. Ito, R. Agni, R. J. Rettammel [et al.] // *Annals Of Surgery*. – 2008. – Vol. 248, № 2. – P. 273–282.

176. Risk factors for cholecystitis after metal stent placement in malignant biliary obstruction / K. T. Suk, H. S. Kim, J. W. Kim [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2006. – Vol. 64, № 4. – P. 522–531.

177. Role of percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with obstructive jaundice caused by local recurrence of gastric cancer / T. Makino, K. Fujitani, T. Tsujinaka [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2008. – Vol. 55, № 81. – P. 54–61.

178. Role of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidates for pancreatoduodenectomy or hepatic resection: Highlights and drawbacks / C. Iacono, A. Ruzzenente, T. Campagnaro [et al.] // *Annals Of Surgery*. – 2013. – Vol. 257, № 2. – P. 191–204.

179. Severe Jaundice Increases Early Severe Morbidity and Decreases Long-Term Survival after Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma / A. Sauvanet, J. M. Boher, F. Paye // *French Association of Surgery, Journal Of The American College Of Surgeons*. – 2015. – Vol. 221, № 2. – P. 380–383.

180. Seyama, Y. Current surgical treatment for bile duct cancer / Y. Seyama, M. Makuuchi // *World Journal Of Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 13, № 10. – P. 1505–1520.

181. Soderlund, C. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial / C. Soderlund, S. Linder // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2006. – Vol. 63, № 7. – P. 986–1081.

182. Soehendra, N. Palliative bile duct drainage – a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain / N. Soehendra, V. Reynders-Fredrix // *Endoscopy*. – 1980. – Vol. 12, № 1. – P. 8–11.

183. Solitary percutaneous transhepatic biliary drainage tract metastasis after curative resection of perihilar cholangiocarcinoma: report of a case / S. Hwang, S. W. Jung, J. M. Namgoong [et al.] // Korean Journal Of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 179–262.

184. Staging of peripheral – type intrahepatic cholangiocarcinoma: appraisal of the new TNM classification and its modifications / T. Igami, T. Ebata, Y. Yokoyama [et al.] // World Journal Of Surgery. – 2011. – Vol. 35, № 11. – P. 2501–2509.

185. Surgical management of periampullary tumors: a retrospective study / O. Fathy, M. Abdel-Wahab, N. Elghwalby [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2008, Vol. 55, № 85. – P. 1463–1472.

186. Surgical palliation of unresectable pancreatic head cancer in elderly patients / S. I. Hwang, H. O. Kim, B. H. Son [et al.] // World Journal Of Gastroenterology. – 2009. – Vol. 15, № 8. – P. 978–1060.

187. Surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma of Bismuth-Corlette type IV / Y. He, Z. H. Li, J. X. Cai [et al.] // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2009. Vol. 47, № 15. – P. 1151–1155.

188. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asian experience / S. G. Lee, G. W. Song, S. Hwang // Journal Of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2010. – Vol. 17, № 4. – P.476–565.

189. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience / T. Igami, H.Nishio, T. Ebata [et al.] // Journal Of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2010. Vol. 17, № 4. – P. 449–503.

190. Surgical treatment of primary duodenal adenocarcinoma / J. X. Hu, X. Y. Miao, D. W. Zhong [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2006. – Vol. 53, № 72. – P. 858–920.

191. Tamada K. Endoscopic diagnosis of extrahepatic bile duct carcinoma: Advances and current limitations / K. Tamada, J. Ushio, K. Sugano // World J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 2, № 5. – P. 203–216.

192. The adverse effects of preoperative cholangitis on the outcome of portal vein embolization and subsequent major hepatectomies / Y. Yokoyama, T. Ebata, T. Igami [et al.] // *Surgery*. – 2014. – Vol. 156, № 5. – P. 1190–1196.

193. The efficacy of endoscopic palliation of obstructive jaundice in hepatocellular carcinoma / S. Park, J. Y. Park, M. J. Chung [et al.] // *Yonsei Medical Journal*. – 2014. – Vol. 55, № 5. – P. 1267–1339.

194. The prognostic importance of jaundice in surgical resection with curative intent for gallbladder cancer / X. Yang, J. Yuan, J. Chen [et al.] // *BMC Cancer*. – 2014. – Vol. 14, – P. 652.

195. The role of (18) fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in resectable pancreatic cancer / S. Crippa, M. Salgarello, S. Laiti [et al.] // *Digestive And Liver Disease*. – 2014. – Vol. 46, № 8, – P. 744–753.

196. The usefulness of percutaneous transhepatic cholangioscopy for identifying malignancies in distal common [corrected] bile duct strictures / E. H. Kim, H. J. Kim, H. C. Oh [et al.] // *Journal Of Korean Medical Science*. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 579–664.

197. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction / J. Jailwala, E. L. Fogel, S. Sherman [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2000. – Vol. 51, – P. 383–473.

198. Tumors of the ampulla of vater: histopathologic classification and predictors of survival / J. T. Carter, J. P. Grenert, L. Rubenstein [et al.] // *Journal Of The American College Of Surgeons*. – 2008. – Vol. 207, № 2. – P. 210–218.

199. Yu, P. Clinical analysis of the peri-operative complications following percutaneous transhepatic biliary drainage or stent implantation / P. Yu, D. K. Dai, X. J. Qian // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. – 2009. – Vol. 31, № 12. – P. 923–927.