

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Озерова Дарья Сергеевна

**Гибридные способы хирургического лечения больных с
желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом.**

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

14.01.17 – Хирургия (медицинские науки)

Научный руководитель:

Заведующий кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО,
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН

А.В. Шабунин

г. Москва, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Подраздел	Страница
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Эпидемиология желчнокаменной болезни	14
1.2 Этиология и патогенез желчнокаменной болезни	14
1.3 Клиническая картина	15
1.4 Лабораторная диагностика	17
1.5 Инструментальная диагностика	17
1.5.1 Ультразвуковая диагностика	17
1.5.2 Компьютерная томография органов брюшной полости	18
1.5.3 Магнитно-резонансная холангиопанкреатография	19
1.5.4 Эндоскопическая ультрасонография панкреатобилиарной зоны	19
1.5.5 Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография	20
1.5.6 Интраоперационная антеградная холангиография	21
1.5.7 Лапароскопическое ультразвуковое исследование билиарного тракта	22
1.6 Современные способы лечения больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом	23
1.6.1 Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с эндоскопической папиллосфинктеротомией и холедохолитоэкстракцией	25
1.6.2 Лапароскопическая литотрипсия	27
1.6.3 Эндоскопическая механическая литотрипсия	28
1.6.4 Эндоскопическая электрогидравлическая литотрипсия	29
1.6.5 Экстракарпоральная лазерная литотрипсия	30
1.6.6 Экстракарпоральная ударно-волновая литотрипсия	30
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	34
2.1 Характеристика исследуемых групп больных	34
2.2 Хирургическое лечение больных желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом	37
2.3 Сравнительная характеристика больных хроническим калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом	37

2.4 Лабораторные методы исследования у больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом	39
2.5 Инструментальные методы исследования у больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом	40
2.5.1 Ультразвуковое исследование билиарного тракта	40
2.5.2 Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости	41
2.5.3 Особенности проведения эндоскопической ультразвуковой сонографии билиарного тракта	43
2.5.4 Эндоскопическая ретроградная холангиография	44
2.6 Методика и особенности выполнения одномоментного вмешательства в лечении холецистохоледохолитиаза	45
2.7 Особенности бактериологического исследования желчи из полости желчного пузыря	47
2.8 Особенности морфологического исследования стенки желчного пузыря	50
2.9 Статистическая обработка результатов	51
2.10 Оценка результатов лечения	52
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ	55
3.1 Анализ технических сложностей при выполнении лапароскопической холецистэктомии	55
3.2 Оценка продолжительности оперативного вмешательства	56
3.3 Оценка выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде	56
3.4 Анализ общих осложнений после лапароскопической холецистэктомии	56
3.5 Результаты гистологического исследования желчного пузыря у пациентов после лапароскопической холецистэктомии	57
3.6 Результаты посева желчи из желчного пузыря у пациентов после лапароскопической холецистэктомии	60
3.7 Статистический анализ результатов лечения пациентов ретроспективной группы	64
3.7.1 Анализ взаимосвязи между техническими сложностями при выполнении лапароскопической холецистэктомии от сроков ее выполнения	64

3.7.2 Анализ взаимосвязи между длительностью операции и временем до выполнения лапароскопической холецистэктомии	65
3.7.3 Анализ взаимосвязи между возникновением послеоперационных осложнений и временем ожидания выполнения лапароскопической холецистэктомии	66
3.7.4 Анализ взаимосвязи между развитием деструктивных форм холецистита и временем до выполнения лапароскопической холецистэктомии	67
3.7.5 Анализ взаимосвязи между бактериальной обсемененностью желчи и временем до выполнения лапароскопической холецистэктомии	68
Глава 4. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ СРОКОВ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ	70
4.1 Изменение диагностического протокола у больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом проспективной группы	70
4.2 Выбор оптимальных сроков выполнения лапароскопической холецистэктомии у больных проспективной группы	72
4.3 Анализ сложности хирургического вмешательства	77
4.4 Оценка продолжительности оперативного вмешательства	78
4.5 Оценка выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде	79
4.6 Анализ общих осложнений после лапароскопической холецистэктомии	80
4.7 Результаты гистологического исследования желчного пузыря у пациентов после лапароскопической холецистэктомии	82
4.8 Результаты посева желчи из желчного пузыря у пациентов после лапароскопической холецистэктомии	84
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
5.1 Анализ интраоперационных сложностей у пациентов ретроспективной и проспективной группы	90
5.2 Анализ времени выполнения лапароскопической холецистэктомии у пациентов ретроспективной и проспективной группы	91

5.3 Анализ послеоперационных осложнений у пациентов ретроспективной и проспективной группы	92
5.4 Анализ морфологических изменений стенки желчного пузыря у пациентов ретроспективной и проспективной группы	93
5.5 Анализ посевов желчи из полости желчного пузыря у пациентов ретроспективной и проспективной группы	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	100
БЛАГОДАРНОСТИ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖКБ – Желчнокаменная болезнь

ЭРХГ – Эндоскопическая ретроградная холангиография

ЭПСТ – Эндоскопическая папиллосфинктеротомия

УЗИ – Ультразвуковое исследование

МСКТ – Мультиспиральная компьютерная томография

МРХПГ – Магнитно-резонансная холангиопанкреатография

ЭУС - Эндоскопическая ультрасонография

БДС – Большой дуоденальный сосочек

ИХГ – Интраоперационная холангиография

ХХ – Хронический холецистит

ОКХ – Острый катаральный холецистит

ОФХ– Острый флегмонозный холецистит

ОГХ– Острый гангренозный холецистит

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Желчнокаменная болезнь занимает третье место в мире по распространенности, уступая сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету. Ежегодная тенденция в приросте показателей заболеваемости данной патологией сохраняется на протяжении длительного времени [1]. Так в Юго-Восточной Азии и Японии на нее приходится от 3,5 до 5%, в то время как в странах с западным стилем жизни (Европа, Северная Америка), эта патология регистрируется с частотой до 10 - 30%. Среди европейских стран наиболее низкая заболеваемость отмечена в Ирландии (5%), а наиболее высокая — в Швеции (32%). Среди населения Африки желчнокаменная болезнь встречается менее, чем у 1% [2]. В России распространенность желчнокаменной болезни в среднем составляет 10-15% [3]. Основными факторами риска развития холелитиаза являются: женский пол, возраст старше 40 лет, ожирение, при индексе массы тела более 30, беременность и наследственная предрасположенность. Во время беременности желчнокаменная болезнь обнаруживается у 78% пациенток, а клинические симптомы проявляются у 44%. [4]. Холелитиаз обнаруживается в любом возрасте, однако наибольший процент приходится на трудоспособный контингент населения (40-69 лет), что обуславливает социальную значимость данной проблемы [5]. Соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 4-6:1.

Помимо этого, желчнокаменная болезнь является предиктором такого грозного осложнения как холедохолитиаз. Холедохолитиаз возникает у 8-25% больных с желчнокаменной болезнью, при этом у 60-70% из них, развивается механическая желтуха различной степени выраженности [6]. Холестаз в свою очередь, может привести к необратимому повреждению печени и развитию острого холангита, летальность при котором достигает 13%. Помимо этого, еще одним осложнением холедохолитиаза является острый билиарный панкреатит. Он встречается у 25-30% больных с желчнокаменной болезнью.

Билиарный панкреатит более чем в половине случаев приводит к деструктивным изменениям поджелудочной железы, с инфицированием последней и развитием гнойных осложнений. Смертность у данных больных может достигать 30% [7; 8].

Тактика хирургического лечения больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, за последние 20 лет претерпела значительные изменения, направленные, прежде всего, на снижение травматичности проводимого вмешательства. До 1980 года единственным способом лечения холедохолитиаза являлась холецистэктомия с холедохотомией и литоэкстракцией. Несмотря на значительные достижения хирургов в выполнении данных операций, процент послеоперационных осложнений оставался на достаточно высоком уровне (19-37%), не говоря о длительном восстановительном периоде [9]. Данное обстоятельство побудило к поиску новых путей решения проблемы. Альтернативным вариантом лечения данной категории больных стала эндоскопическая ретроградная холангиография с эндоскопической папиллосфинктеротомией и холедохолитоэкстракцией. Эта операция в последнее десятилетие получила широкое распространение как в плановой, так и в неотложной хирургии холедохолитиаза [10].

Опыт, полученный при выполнении малоинвазивных эндоскопических вмешательств и совершенствование эндоскопической техники, позволили расширить показания к их осуществлению, а также значительно снизить частоту интра- и послеоперационных осложнений [11].

Однако окончательным этапом лечения данной категории больных, позволяющим предотвратить рецидив холедохолитиаза, является лапароскопическая холецистэктомия. До настоящего времени в литературе не определены оптимальные сроки выполнения лапароскопической холецистэктомии после ретроградных дренирующих вмешательств на желчных протоках [12; 13]. По данным разных авторов, вероятность

возникновения деструктивных форм холецистита после эндоскопических вмешательств резко возрастает, что связано с попаданием контрастного препарата в желчный пузырь, рефлюкса кишечного содержимого, а также травматизацией пузырного протока в случае стентирования холедоха. Так, частота развития острых деструктивных форм холецистита в течение первых 14 дней составляет от 0,5 до 1,5%, а в течение 18 месяцев - до 20% [14]. Помимо этого, рецидив холедохолитиаза при холецистэктомии, выполненной в первые дни после ретроградных дренирующих вмешательств на желчных протоках составляет всего 0,5% - 1,3%, по сравнению с больными, которым холецистэктомия была выполнена через 7-8 недельный промежуток (15 – 25%) [15].

Требования к уменьшению частоты послеоперационных осложнений, продолжительности пребывания больных в стационаре и необходимость раннего возвращения к трудовой деятельности, определяют потребность в совершенствовании хирургической тактики. Таким образом, вышеизложенные факты обусловили необходимость проведения данного исследования.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, за счет выполнения лапароскопической холецистэктомии в оптимальные сроки после эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции, с применением гибридной хирургической методики.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ результатов лечения больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, на основании определения технических сложностей выполнения лапароскопической холецистэктомии, морфологического исследования стенки удаленных желчных пузырей, а также бактериологического исследования желчи;

2. Определить критерии и оптимальные сроки выполнения лапароскопической холецистэктомии после эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции у пациентов с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом;

3. Обосновать, разработать и внедрить методику одномоментного гибридного вмешательства в лечении пациентов с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом;

4. Разработать алгоритм лечения больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом.

Научная новизна работы

1. Определены критерии выполнения лапароскопической холецистэктомии в оптимальные сроки после эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции на основании анализа результатов лечения пациентов ретроспективной группы;

2. Впервые установлены оптимальные сроки выполнения лапароскопической холецистэктомии после эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции на основании морфологического исследования операционного материала (стенка желчного пузыря);

3. Доказано, что с увеличением времени между эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракцией и лапароскопической холецистэктомией, увеличивается рост патогенной микрофлоры в полости желчного пузыря;

4. Разработан алгоритм лечения больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана научная концепция ведения пациентов с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, позволившая определить критерии и оптимальные сроки выполнения лапароскопической холецистэктомии после эндоскопической ретроградной

холедохолитоэкстракции, тем самым позволившая снизить процент возникновения интраоперационных технических сложностей, частоту возникновения деструктивных форм холециститов, а также количество послеоперационных осложнений.

Введена в практику методика одномоментного гибридного вмешательства в лечении больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, позволившая улучшить результаты лечения больных.

Полученные результаты посевов желчи из полости желчного пузыря, позволили избирательно подходить к выбору антибактериальной терапии у данной группы больных.

Разработанный алгоритм лечения больных с холецистохоледохолитиазом позволил улучшить результаты лечения больных данной группы.

Полученные данные могут быть использованы в практической деятельности хирургов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Определены критерии и оптимальные сроки выполнения лапароскопической холецистэктомии после эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции, позволившие улучшить результаты лечения больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом;

2. Доказано, что одномоментное выполнение эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции и лапароскопической холецистэктомии в условиях гибридной операционной, позволяет эффективно и безопасно выполнить данное вмешательство у пациентов с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом при строгих соблюдении определенных критериев.

Апробация диссертации

Апробация работы состоялась на совместном заседании сотрудников кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и врачей ГКБ им. С. П. Боткина ДЗ г. Москвы (Протокол №8 от 24.03.2022г.).

Основные положения диссертации представлены на научно-практической конференции молодых ученых – медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (г. Москва, 21-22 мая 2020 г.), 3-ей научно-практической конференции молодых специалистов ДЗМ «Актуальные вопросы неотложной медицины» (г. Москва, 18 сентября 2020 г.), а также на пленум Правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (г. Архангельск, 3-4 июня 2021 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 работы, из них 3 – в научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.17 Хирургия (медицинский науки) и областям исследования п. №2 разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний, п. №4 экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены и используются в отделении гепатопанкреатобилиарной хирургии № 50 и отделения экстренной хирургической помощи №75 и №76 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы.

Степень личного участия автора

Автором лично проведен анализ научной отечественной и зарубежной литературы, по изучаемой теме, обоснована актуальность темы диссертации и

степень ее разработанности, в связи с чем сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования, проведено обследование, лечение и наблюдение за пациентами. Самостоятельно проведен анализ полученных результатов и их статистическая обработка, на основании чего сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Подготовлены публикации по теме выполненной работы.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и иллюстрирована таблицами и рисунками. Состоит из введения, обзора современной медицинской литературы, описания клинического материала и методов исследования, главы с изложением результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего в себя 117 работ, из них 14 отечественных и 103 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология желчнокаменной болезни

Желчнокаменная болезнь является одним из самых распространенных заболеваний, как в западных, так и в восточных странах [16]. В зарубежной литературе говорится о 20% частоте встречаемости заболевания среди населения [17]. Одновременно с ростом количества больных холелитиазом, увеличивается и количество ее осложненных форм. Так у 20% пациентов с ЖКБ имеет место холедохолитиаз, который в 50% случаев протекает бессимптомно [6]. Распространенность холелитиаза в США составляет 16,4% человек (6-7,4% мужчин и 9% женщин), в то время как в Европе, данная цифра варьирует в пределах от 5,9% до 21,9% от общей численности населения [18]. По Российским данным частота распространенности желчнокаменной болезни в среднем составляет от 5% до 15% [3].

1.2 Этиология и патогенез желчнокаменной болезни

Эпидемиологическими исследованиями, установленным фактором риска желчнокаменной болезни является возраст. Причем за последние десятилетие отмечается тенденция к расширению возрастного диапазона. Холелитиаз встречается у 5% детей. Однако помимо возраста еще одним важным фактором является пол. Так женщины подвержены большему риску развития желчных камней, чем мужчины, и как следствие, повышенному риску возникновения холедохолитиаза [18; 19]. В США холелитиаз в возрасте старше 45 лет встречается у 40,2% женщин и 19,2% мужчин [20]. По данным европейских авторов, в возрастной популяции от 20 до 70 лет, конкременты в желчном пузыре были обнаружены у 21,2% женщин и 17,7% мужчин [21]. На территории Российской Федерации частота встречаемости желчнокаменной болезни у женщин старше 60 лет, составляет 75%, в то время как у мужчин 25% [22]. Причиной тому случит нестабильный гормональный фон, проявляющийся в повышении уровня эстрогенов крови. Эстрогены в свою очередь стимулируют печеночные рецепторы к липопротеину, усиливают

всасывание холестерина в кишечнике и его секрецию в желчь, а также замедляют моторику желчного пузыря. Эти факторы усиливают холелитогенез [23].

1.3 Клиническая картина

Длительное время конкременты в желчном пузыре могут оставаться бессимптомными. Однако у 11-21% пациентов с желчнокаменной болезнью на момент операции диагностируются конкременты в общем желчном протоке [24]. В 86-90% случаев камни первично образуются в желчном пузыре, а затем мигрируют в общий желчный проток. Конкременты могут быть флотирующими, оставаясь бессимптомными, или вызывать закупорку желчного протока, приводя к развитию механической желтухи различной степени тяжести, острого билиарного панкреатита или острого холангита [25].

Даже при наличии множественных конкрементов в общем желчном протоке, нарушения пассажа желчи может не возникнуть. При миграции конкрементов в наиболее узкие отделы общего печеночного и общего желчного протоков — его терминальный отдел и в ампулу большого сосочка двенадцатиперстной кишки возникает препятствие оттоку желчи в кишечник, что уже вызывает клинические проявления.

Основными клиническими симптомами холедохолитиаза являются: боли в правом подреберье, с возможной иррадиацией в правое плечо, правую лопатку, пожелтение кожных покровов и слизистых, которое встречается в 50% случаев, преимущественно за счет повышения уровня прямого билирубина. Также, вследствие недостаточного поступления желчи в двенадцатиперстную кишку стул становится ахоличным, а моча приобретает темный цвет [26].

Механическая желтуха не всегда является основным клиническим признаком холедохолитиаза. Иногда она носит ремиттирующий характер при наличии вентильного камня в терминальном отделе общего желчного протока или большого сосочка двенадцатиперстной кишки. При окклюзии камнем

терминального отдела холедоха возникает желчная гипертензия, что приводит к возникновению клинической симптоматики. При дальнейшем повышении давления во внепеченочных желчных протоках просвет последних расширяется и конкремент всплывает в проксимальные отделы общего печеночного протока, что приводит к купированию симптомов [27].

В случае развития острого холангита, характерно появление триады Шарко (желтуха, ассоциирующаяся с желчной коликой и сепсис проявляющийся лихорадкой и потрясающим ознобом) [28].

Нарушение оттока желчи ведет к быстрому вовлечению в воспалительный процесс огромной поверхности всего билиарного тракта, сети желчных капилляров, в которой инфицированная желчь напрямую контактирует с печеночной клеткой и образует дефекты в защитном слое клеточных мембран. Также наличие билиарной гипертензии приводит к нарушению микроциркуляции крови в печеночной паренхиме, резко усиливая механизмы транслокации микроорганизмов и резорбции метаболитов их деятельности. Увеличение количества микроорганизмов и эндотоксинов, в совокупности с местным повреждением, ведут к формированию апостем в печени, с развитием острой печеночной недостаточности, тяжелого холангиогенного сепсиса и септического шока [29].

При развитии такого осложнения как острый билиарный панкреатит, появляется опоясывающая боль в верхних отделах живота, распространяющаяся в спину, соотносящаяся с повышением уровня амилазы в сыворотке крови. Помимо этого, при билиарном панкреатите возникает дискинезия нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки, проявляющаяся тошнотой, изжогой, рвотой не приносящей облегчения. На более поздней стадии боль может уменьшиться, но нарастают симптомы, характерные для внешнесекреторной недостаточности. Они проявляются диспепсическими расстройствами кишечного типа, стеатореей, снижением массы тела.

Данное состояние возникает в следствии обструкции терминального отдела общего желчного протока или ампулы дуоденального сосочка и развития гипертензии в главном панкреатическом протоке с последующей дилатацией и разрывом мелких панкреатических протоков. Это приводит к выделению секрета в паренхиму железы, активации пищеварительных ферментов и возникновению деструктивно-дегенеративных изменений в поджелудочной железе [30].

1.4 Лабораторная диагностика

В лабораторных исследованиях крови традиционно изменение так называемых показателей холестаза: прямого билирубина, гаммаглутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы. Помимо этого, достоверно установлено, что при холедохолитиазе повышаются показатели цитолиза печени [31]. В настоящее время, считается, что прямой билирубин является основным лабораторным показателем наличия холедохолитиаза, а динамика его снижения, отражает процесс выздоровления. Все остальные биохимические показатели являются менее значимыми [32]. При клиническом анализе кала можно отметить отсутствие стеркобилина. Однако во многих случаях изменений со стороны лабораторных показателей может быть не зафиксировано [33].

1.5 Инструментальная диагностика

1.5.1 Ультразвуковая диагностика

Дооперационная диагностика холецистохоледохолитиаза включает в себя ряд инструментальных исследований. Самым распространенным является ультразвуковое исследование органов гепатопанкреатобилиарной зоны. УЗИ представляет собой метод диагностики первой линии [34]. Доступность, неинвазивность и относительно низкая цена данного исследования, позволяет использовать его повсеместно для диагностики заболеваний органов брюшной полости. Близкое расположение желчного пузыря к передней брюшной стенке и отсутствие в нем газового содержимого,

делает ультразвуковое исследование идеальным методом для изучения строения желчного пузыря и установления наличия желчных камней, где чувствительность ультразвука составляет 96% [35]. К сожалению, точность УЗИ при обнаружении холедохолитиаза снижается до 50%, так как конкременты в общем желчном протоке часто не дают акустической тени, или находятся в дистальной части холедоха, где не видны за газовым содержимым двенадцатиперстной кишки. В этих случаях диагностика холедохолитиаза часто основывается на косвенном признаке обструкции общего желчного протока, таком как холедохоектазия [36]. Определение понятия расширения холедоха также является предметом обсуждения, поскольку предлагаемые «нормальные» рамки варьируются в широких границах от 5 до 11 мм, отчасти потому, что диаметр холедоха может увеличиваться с возрастом и после холецистэктомии [37]. УЗИ позволяет выявить еще один косвенный признак повышенного риска развития холедохолитиаза: количество и размер камней в желчном пузыре. Поскольку несколько желчных камней малого размера (до 0,5 см) с большей долей вероятности мигрируют в общий желчный проток, этот вывод следует учитывать при оценке общего желчного протока [38].

1.5.2 Компьютерная томография органов брюшной полости

Компьютерная томография является методом диагностики второй линии для многих заболеваний органов брюшной полости, отчасти из-за лучевой нагрузки на пациента и большей стоимости оборудования, чем УЗИ [39]. МСКТ-холангиография, выполненная после введения йодированного контрастного вещества, выделяемого желчью, показывает чувствительность 88%-92% и специфичность 75%-92%, сравнимую с магнитно-резонансной холангиографии [40]. Помимо этого, 64-детекторная КТ нового поколения на портальной фазе имеет 72%-78% чувствительности и 96% специфичности при диагностике холедохолитиаза [41]. Несмотря на то, что компьютерная томография является более инвазивным методом диагностики по сравнению с МРХГ, что делает ее менее предпочтительной в настоящее время, доступность

и распространенность данного метода постепенно возводит ее на первый план в диагностике холедохолитиаза [42].

1.5.3 Магнитно-резонансная холангиопанкреатография

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография в настоящее время считается наиболее точной неинвазивной процедурой для обнаружения конкрементов как в желчном пузыре, так и в общем желчном протоке с 85%-92% чувствительностью и 93%-97% специфичностью [43]. Проведенные метаанализы показали, что совокупная чувствительность эндосонографии желчевыводящих протоков и МРХПГ составляет 93% и 85%, в то время как их специфичность ровняется 96% и 93% соответственно, без существенных различий [44]. Независимо от общей эффективности, следует отметить, что МРХПГ является неинвазивным методом, который может обеспечить более высокое пространственное разрешение, чем эндосонография, однако она является менее чувствительной чем ЭУС к обнаружению камней общего желчного протока размером менее 6 мм [45]. Другими недостатками МРХПГ является его меньшая доступность в региональных клиниках. Невозможность ее применения в исключительных случаях (патологическое ожирение, клаустрофобия, наличие металлоконструкций), также является специфической проблемой данной методики [46].

1.5.4 Эндоскопическая ультрасонография панкреатобилиарной зоны

Эндоскопическая ультрасонография все чаще используется во всем мире в качестве диагностического метода. Зачастую она является первым этапом перед эндоскопическим дренирующим вмешательством (ЭРХГ, ЭПСТ) [47]. На основании научных данных об отсутствии статистически значимой разницы в чувствительности (93% против 85%) и специфичности (96% против 93%) между ЭУС и МРХПГ, Европейское общество эндоскопических хирургов предложило МРХПГ или ЭУС у пациентов с риском возникновения холедохолитиаза в качестве метода диагностики первой линии [48]. Несмотря на то, что ЭУС связана с возможностью

одномоментного выполнения ЭРХГ и ЭПСТ, что делает ее более привлекательной, в то же время данное вмешательство проводится под седацией, таким образом, по своей природе являясь более инвазивным, чем МРХПГ. По сравнению с ЭРХГ, ЭУС показала ту же специфичность и более высокую чувствительность (91% против 75%), в основном за счет случаев с конкрементами в общем желчном протоке менее 4 мм и эктазией холедоха, где ЭРХГ нередко показывает ложноотрицательные результаты [49]. Кроме того, ЭУС имеет низкий процент развития постманипуляционного панкреатита (2%) и практически нулевую смертность, что делает данную процедуру высокоинформативной и безопасной у пациентов с риском возникновения холедохолитиаза. В то же время, инвазивный характер эндоскопической ультрасонографии, необходимость в седации, наличия соответствующего оборудования и опытного персонала, делает данное вмешательство оптимальным только в тех случаях, когда риск выявления холедохолитиаза достаточно высок, что потенциально позволит одномоментно выполнить ЭРХГ и ЭПСТ [50]. Эндоскопическая ультрасонография и эндоскопическая ретроградная холангиография с папиллосфинктеротомией выполненные за одно вмешательство, являются наиболее оптимальными, так как предусматривают наличие единого наркоза и потенцируют меньшее количество осложнений [51].

1.5.5 Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография получила широкое распространение в качестве метода диагностики холедохолитиаза еще в конце 80-х, начале 90-х годов [52]. Её чувствительность составляет 75-93%, а специфичность - 100% [53]. В настоящее время от использования ЭРХГ в качестве диагностического метода у пациентов с риском возникновения холедохолитиаза постепенно отказываются, так как получают много отрицательных результатов [54]. По сравнению с ЭУС и МРХПГ, точность ЭРХГ неоптимальна, снижается в случае расширения общего желчного

протока и при наличии мелкого холедохолитиаза [55]. Кроме того, ЭРХГ включает в себя не только рентгеновское облучение и инвазивность, но и в 2-11% случаев может приводить к развитию острого постманипуляционного панкреатита [56]. Из всего вышеперечисленного следует, что ЭРХГ остается показанной для пациентов с подтвержденным по УЗИ холедохолитиазом, в то время как МРХПГ и ЭУС могут использоваться в качестве метода диагностики второй линии [57].

1.5.6 Интраоперационная антеградная холангиография

Интраоперационная диагностика холедохолитиаза в настоящее время завоевывает все больше сторонников. Все интраоперационные методики, направленные на выявление холедохолитиаза, имеют общие преимущества и недостатки: с одной стороны, они исключают выполнение любых предоперационных процедур, что потенциально сокращает время госпитализации и расходы, с другой стороны, они элиминируют возможность использования различных хирургических манипуляций всякий раз, когда холедохолитиаз подтверждается в ходе операции, так как любая предоперационная процедура уже невозможна [58]. В случае интраоперационного диагностирования холедохолитиаза возможны следующие варианты: лапароскопическое удаление конкрементов из общего желчного протока, одномоментное выполнение лапароскопической холецистэктомии и эндоскопической холангиографии со сфинктеротомией и литоэкстракцией и третий вариант – это выполнение ЭРХГ и ЭПСТ в послеоперационном периоде [59]. Первые два варианта предполагают наличие специального инструментария, а также наличия хирургических и эндоскопических навыков. Третий вариант имеет главный недостаток, заключающийся в невозможности выполнения процедуры в случае предшествующих оперативных вмешательствах на желудке, или в случае трудности визуализации БДС и его канюлирования [60]. Помимо этого, не следует забывать, что в некоторых случаях для разрешения холедохолитиаза

приходится прибегать к открытому вмешательству, что также упраздняет любые усилия по малоинвазивному лечению холедохолитиаза [61].

Первые сообщения о применении интраоперационной холангиографии для диагностики холедохолитиаза были получены в 1930-х годах, в арсенал лапароскопии она была введена в начале 1990-х годов. Использование ИХГ все чаще подвергается обсуждению относительно ее эффективности и затрат на проведение [62]. Учитывая 59%-100% чувствительность и 93%-100% специфичность ИХГ в диагностике холедохолитиаза, ее рентабельность является убедительным аргументом в пользу систематического использования. Однако обзор литературы не показал преимуществ ее регулярного использования [63; 64]. Кроме того, при выполнении ИХГ проводят канюляцию пузырного протока, для контрастирования холедоха, что может быть трудновыполнимым в случае его воспалительных изменений или при коротком пузырном протоке. Помимо этого, выполнение ИХГ может привести к перфорации холедоха и желчеистечению, что резко ограничивает использование данного метода в повседневной практике [65].

1.5.7 Лапароскопическое ультразвуковое исследование билиарного тракта

Лапароскопическое УЗИ в настоящее время является одним из самых востребованных методов [66]. Рациональность его использования заключается в возможности непосредственно близкого расположения УЗИ датчика к холедоху, что позволяет диагностировать конкременты практически в 100% случаев [67]. Данный метод менее инвазивный, чем ИХГ, хотя и требует специальных инструментов и навыков ультразвуковой диагностики. В руках экспертов лапароскопическое УЗИ имеет чувствительность 92%-95%, а специфичность 99%-100% в диагностике холедохолитиаза [68]. В специализированных клиниках данное исследование давно стало основным методом рутинной визуализации желчных протоков, для оценки их содержимого, в результате чего ИХГ выполняется только в 4%-23% случаев,

при недостаточной визуализации, или при сложной билиарной анатомии. Более того, частота положительных результатов выше при лапароскопическом УЗИ, чем при ИХГ (95%-99% против 92%-97%), а операционное время короче (5-8 мин против 15-16 мин) [69]. Кроме того, данный метод не подвергает пациента риску повреждения желчного протока и может быть выполнен у беременных, так как не оказывает рентгенологическую нагрузку [70]. Основными ограничениями к использованию лапароскопического УЗИ являются кривая обучения, связанная с его первоначальным использованием и невозможность, в некоторых случаях, точно определить анатомию желчных протоков [71].

1.6 Современные способы лечения больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом

Диагностика и лечение холедохолитиаза радикально изменились за последние 30 лет. Начиная с 1980-х годов, внедрение внутрипротоковой эндоскопии изменило подход к лечению пациентов с холедохолитиазом [72]. А распространение лапароскопических вмешательств на органах брюшной полости с 1990 года, еще более кардинально поменяло тактику ведения пациентов с билиарным литиазом. Параллельно были предложены и другие методы борьбы с холецистохоледохолитиазом, в том числе литотрипсия [73]. До 2000-х годов, диагностике холедохолитиаза на дооперационном этапе отдавали второстепенное значение. Это было связано как с низкой чувствительностью инструментальных методов исследования, так и с холецистэктомией выполняемой открытым методом, позволяющей без лишних проблем провести интраоперационную ревизию холедоха [74]. Однако начиная с 21 века, внедрение и распространение новых диагностических методов исследования и малоинвазивных оперативных техник, привели к более точной предоперационной диагностике холедохолитиаза, а также к лечению, основанному на междисциплинарном подходе [75].

Вопрос тактики ведения пациентов с холецистохоледохолитиазом до настоящего времени остается спорным. Еще в 2006 году Европейская ассоциация эндоскопических хирургов (European Association for Endoscopic Surgery and other interventional techniques (EAES)) оправдывало принцип «ожидания» у пациентов пожилого возраста, в то время как в 2008 году руководство Британского общества гастроэнтерологов (The British Society of Gastroenterology (BGS)) рекомендовало в случае наличия конкрементов в общем желчном протоке, производить их экстракцию независимо от возраста больного [76; 77]. Данные рекомендации имеют значение при бессимптомном холедохолитиазе который составляет примерно половину случаев и при котором активные хирургические действия могут оказаться неоправданными [76].

В настоящее время без четкого ответа остаются два основных вопроса: как с минимальными экономическими затратами диагностировать холедохолитиаз и как его лечить. В этой связи концепция риска дислокации конкрементов из желчного пузыря в общий желчный проток имеет ключевое значение для определения наиболее подходящего алгоритма ведения пациентов.

На сегодняшний день существуют два основных подхода в лечении пациентов с холецистохоледохолитиазом. С одной стороны, подход «laparoscopy first» (лапароскопия-первая), который опирается на интраоперационную холангиографию или интраоперационное лапароскопическое УЗИ и лапароскопическую санацию холедоха, с другой стороны, отношение «endoscopy first» (эндоскопия-первая), включающий эндоскопическую ультрасонографию, эндоскопическую ретроградную холангиографию с папиллосфинктеротомией для диагностики и лечения холедохолитиаза [77]. До настоящего момента консенсус в отношении выбора оптимального способа лечения, достигнуто не было, а выбор в большей степени обусловлен наличием инструментария, персонала и финансовыми

затратами [78]. Все это побуждает на проведение всесторонних исследований с целью определения наиболее оптимального способа лечения данной категории больных.

Обзор опубликованных рандомизированных исследований, сравнивающих результаты лечения холецистохоледохолитиаза с помощью открытой хирургии, лапароскопии и различных эндоскопических методов, не выявил существенных различий в отношении общей смертности и заболеваемости [79; 80]. Данные показатели находятся в пределах 0%-3% и 13%-20%, соответственно [81]. Тем не менее, общий показатель наличия резидуального холедохолитиаза после открытой холецистэктомии с литоэкстракцией был значительно ниже (6%), чем после двухэтапной методики лечения (ЭРХГ, ЭПСТ, холедохолитоэкстракция с последующей лапароскопической холецистэктомией) - 16% [82]. Однако разница в продолжительности пребывания в стационаре и длительность восстановительного периода ставят малоинвазивные вмешательства на первое место.

1.6.1 Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с эндоскопической папиллосфинктеротомией и холедохолитоэкстракцией

На сегодняшний день наиболее распространенными способами лечения холедохолитиаза являются эндоскопические вмешательства. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография и эндоскопическая папиллосфинктеротомия впервые была выполнена в 1974 году [83]. Данная методика заключается в эндоскопической визуализации большого дуоденального сосочка (Фатеров сосочек), его канюлирования с целью проведения ЭРХГ и выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии с последующим извлечением конкрементов с помощью корзинки Дормиа. Показатель успешности выполнения данной процедуры, по имеющимся данным, превышает 90% [84]. Несмотря на то, что в большинстве случаев процедура считается безопасной, процент осложнений достаточно высок и

составляет 5-9,8%, в основном вследствие развития послеоперационного острого панкреатита или кровотечения. Смертность при данном осложнении составляет 0,3%-2,3%. Перфорация двенадцатиперстной кишки после данной манипуляция возникает в 0,3%-1% случаев и смертность составляет 16%-18% [85].

Сроки выполнения ЭРХГ также являются предметом обсуждения, так как эндоскопическая ретроградная холангиография с эндоскопической папиллосфинктеротомией и холедохолитоэкстракцией может быть проведена до, во время или после холецистэктомии [86].

Эндоскопическое вмешательство, выполняемое перед операцией имеет как плюсы, так и минусы. Положительная сторона заключается в занятости лишь эндоскопической и анестезиологической бригады врачей, удобстве расположения пациента, а также возможности выбора разных способов декомпрессии в случае невозможности канюляции большого дуоденального сосочка двенадцатиперстой кишки. Минус заключается в необходимости повторного наркоза для выполнения лапароскопической холецистэктомии [87].

Выполнение дренирующего вмешательства на общем желчном протоке после холецистэктомии также является двухступенчатой методикой лечения холецистохоледохолитиаза и как в первом случае имеет преимущества и недостатки. С одной стороны, оно нивелирует вероятность развития резидуального холедохолитиаза, тем самым сводя к минимуму любые возможные осложнения и затраты, связанные с повторным эндоскопическим вмешательством на желчных протоках. С другой стороны, в случае отсутствия эндоскопического доступа к БДС, или при невозможном выполнении литоэкстракции, может потребоваться повторное лапароскопическое вмешательство [88].

Метод «Rendez-vous» позволяет избежать отрицательных моментов при использовании двухступенчатых оперативных вмешательств. Данная

методика подразумевает синхронное удаление как желчного пузыря, так и конкрементов в общем желчном протоке, в ходе одной и той же процедуры (одномоментная методика). Однако данная операция требует наличия специального оборудования, рентген-операционной, опытной бригады врачей-эндоскопистов и хороших навыков владения лапароскопией [89].

До конца 1980-х годов удаление желчного пузыря проводили методом «открытой» холецистэктомии. Холедохолитиаз также разрешали путем лапаротомии с исследованием и санацией общего желчного протока, заканчивая операцию либо сфинктеротомией, либо формированием билиодигестивного анастомоза [90]. Несмотря на то, что в настоящее время открытая хирургия считается крайне устаревшим методом лечения холедохолитиаза, последние литературные данные показывают ее превосходство перед ЭРХГ в достижении лучшей санации общего желчного протока, без увеличения послеоперационных осложнений и смертности (20% против 19% и 1% против 3% для открытой хирургии и эндоскопии, соответственно) [91]. Помимо этого, лапаротомная холецистэктомия с ревизией и санацией холедоха является операцией выбора в трудных ситуациях, при невозможности закончить операцию лапароскопически и своевременное осознание проблемы и принятие правильного решения о необходимости конверсии, позволяет избежать непоправимых ошибок.

1.6.2 Лапароскопическая литотрипсия

С введения в обиход хирургов лапароскопической холецистэктомии, лечение холедохолитиаза также стало возможным выполнять лапароскопически. Достаточно часто для визуализации холедоха, после диссекции структур треугольника Кало, используется либо лапароскопия интраоперационная холангиография, либо лапароскопическое УЗИ [92]. В случае обнаружения конкрементов в общем желчном протоке предпринимается попытка санации последнего путем «промывки» с помощью ирригатора. Данная процедура может быть выполнена через пузырный проток,

если он достаточно большой, или с помощью холедохотомии. Холедохотомия позволяет не только промыть проток, но и извлечь конкременты с помощью корзины Дорми [93]. Лапароскопическая санация желчных протоков в руках экспертов, является столь же эффективной, как и санация холедоха при эндоскопическом дренирующем вмешательстве [94].

Однако, несмотря на явные преимущества метода, существуют и недостатки. Во-первых, это сложность диагностики при инфильтративных изменениях исследуемых зон в случае воспаления, либо нетипичной анатомии. Во-вторых, дорогостоящее оборудование и необходимость высокого навыка владения лапароскопии [95].

Еще одним способом лечения холецистохоледохолитиаза является литотрипсия. Впервые введенная в 1982 году литотрипсия, теоретически представляет собой идеальный вариант лечения холедохолитиаза, так как позволяет санировать холедох без дополнительных разрезов [96]. Однако, несмотря на то, что литотрипсия технически может фрагментировать и камни в желчном пузыре, ее нельзя считать радикальным вариантом лечения холецистохоледохолитиаза, так как этиологией желчных камней считается литогенная желчь в желчном пузыре, следовательно, желчные камни могут рецидивировать после литотрипсии [97]. Более того, поскольку фрагментированные желчные камни меньше по размеру, можно предположить, что они имеют более высокий риск миграции в общий желчный проток, что приведет к рецидиву холедохолитиаза. Литотрипсия, также имеет недостатки, связанные с потребностью в специальных инструментах и квалифицированном персонале, что ограничивает ее использование [98].

1.6.3 Эндоскопическая механическая литотрипсия

Существуют различные варианты литотрипсии, один из них эндоскопическая механическая литотрипсия. Эндоскопическая механическая литотрипсия обычно выполняется после эндоскопической сфинктеротомии при крупном холедохолитиазе, когда конкременты не могут быть удалены с

помощью корзины Дорми [99]. На данный момент имеется две методики дробления: первая выполняется вне эндоскопа, так называемое «слепое» дробление, и вторая в эндоскопе, характеризующая выполнением литотрипсии под контролем зрения. Последняя позволяет достичь полной санации холедоха в 80-90% случаев. Минусами данной методики является трудности выполнения при конкрементах больших размеров (превышающие 3 см), а также наличие осложнений от ударной волны. Помимо этого, процедуру выполняют под общей анестезией и зачастую требуется несколько сеансов [100].

1.6.4 Эндоскопическая электрогидравлическая литотрипсия.

Другим вариантом литотрипсии является эндоскопическая электрогидравлическая литотрипсия. Эндоскопическая электрогидравлическая литотрипсия, использующая систему «mother – baby», также может быть использована для лечения сложного холедохолитиаза. Mother-score имеет большой рабочий канал для размещения baby-score с датчиком калибра 4,5 Fr, и электрогидравлический генератор ударных волн. Через инструментальный канал дуоденоскопа (mother-score) в холедох вводится холедохоскоп (baby-score), внешний диаметр 3,4 мм, диаметр инструментального канала – 1,2 мм. Через инструментальный канал беби-скопа вводится зонд для проведения электрогидравлической литотрипсии. Необходимое условие – наличие гидравлической среды (лучше – подача физиологического раствора). Ударная волна при электрогидравлической литотрипсии формируется вследствие выпаривания жидкости из раствора, окружающего конкремент, искровым разрядом высокого напряжения, передаваемого через зонд-электрод. Поскольку эти ударные волны могут также разрушить нормальные ткани, важно, чтобы зонд был расположен близко к камню [101]. Частота удаления камней из общего желчного протока составляет от 74% до 98%. Однако для этой процедуры необходимы дорогостоящие эндоскопы, а также отличная координация действий двух

опытных эндоскопистов [102]. Последняя проблема была потенциально решена путем введения так называемой системы SpyGlass, где один и тот же эндоскопист контролирует как дуоденоскоп, так и холангиоскоп (SpyScope). После эндоскопической сфинктеротомии SpyScope через дуоденоскоп вводится в билиарное дерево, где с помощью электрогидравлического литотрипсического зонда в 3-Fr можно выполнять электрогидравлическую литотрипсию [103].

1.6.5 Эндоскопическая лазерная литотрипсия

Еще одним видом литотрипсии является эндоскопическая лазерная литотрипсия. С середины девяностых годов лазерно-индуцированная ударно-волновая литотрипсия применялась для разрушения огромных камней при рентгеноскопической визуализации, однако ее использование было запрещено из-за риска термоиндуцированной билиарной перфорации [104]. В настоящее время однооперационная управляемая холангиоскопия (SpyGlass) позволяет безопаснее использовать лазерную литотрипсию под прямым наблюдением [105]. Сообщается об удалении конкрементов из общего желчного протока в 93%-97% случаев [106]. Среди нескольких разработанных типов лазерных литотрипторов, новейшим является гольмиевый лазер, однако его использование ограничено, из-за высокой стоимости оборудования. В настоящее время появляется все больше сообщений об использовании лазерной литотрипсии для лечения холедохолитиаза во время лапароскопической холецистэктомии, однако эффективность данного способа еще не доказана [107].

1.6.6 Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия

Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия также является способом лечения холедохолитиаза. Как правило, для выполнения данного вмешательства требуется общая анестезия, так как возникающий дискомфорт может быть неадекватно купирован простой седацией. Факторами, определяющими успех ЭУВЛ, являются размер, структура камня

и диаметр холедоха. Помимо этого, ЭУВЛ имеет противопоказания к использованию, такие как тромбоз воротной вены и варикозное расширение вен передней брюшной стенки. Также он может вызвать побочные явления, проявляющиеся билиарной коликой, подкожными экхимозами, сердечной аритмией, холангитом, развитием панкреатита, приводить к перфорации кишечника и даже повреждению внутренних органов [108]. Частота рецидива холедохолитиаза в течение последующих 1-2 лет составляет около 14% [109].

В рандомизированном исследовании, сравнивающем ЭУВЛ и лазерную литотрипсию, последняя является предпочтительной для разрешения холедохолитиаза (97% против 73%). Таким образом, ЭУВЛ на данный момент не рассматривается в качестве процедуры первой линии при лечении холедохолитиаза [108].

В настоящее время отсутствует консенсус в отношении выбора наилучшего способа лечения холецистохоледохолитиаза [110]. Использование литотрипсии не только не дает уверенности в полноценной санации, но и может вызвать серьезные осложнения, что делает ее применение небезопасным. Помимо этого, необходимость специального оборудования и навыков в управлении, делает использование данных методов неактуальным на сегодняшний день [111].

В современном веке развития лапароскопии, все больше хирургов отдают предпочтение одноэтапному лапароскопическому подходу в лечении холецистохоледохолитиаза, включающему в себя лапароскопическую холецистэктомию с лапароскопической ревизией и санацией желчного протока. Однако, вследствие большей технической сложности, трудоемкости, а также необходимости наличия специального оборудования, данный метод используется редко, выводя на первое место двухэтапный способ лечения, включающий эндоскопическую ретроградную холангиографию с папиллосфинктеротомией и литоэкстракцией и лапароскопическую холецистэктомию [112]. Если технические и тактические аспекты

эндоскопического этапа у большинства хирургов не вызывают разногласий, то проблема выбора оптимальных сроков выполнения лапароскопической холецистэктомии у больных после перенесенного эндоскопического дренирующего вмешательства на желчных протоках является предметом обсуждения с момента внедрения в клиническую практику подобных операций [113].

На сегодняшний день активно рассматривается вопрос о необходимости раннего выполнения данного вмешательства. Так ряд японских авторов говорят о необходимости одномоментного выполнения эндоскопической ретроградной холангиографии с эндоскопической папиллосфинктеротомией и холедохолитоэкстракцией и лапароскопической холецистэктомии, объясняя это рядом преимуществ. Во-первых, интраоперационная холангиография позволяет достичь лучшей визуализации билиарного тракта при диссекции структур в зоне треугольника Кало, что снижает риск повреждения желчных протоков. Во-вторых, антеградное введение проводника в устье Фатерого соска при выполнении методики «Rendez-vous», позволяет предотвратить случайную канюляцию главного панкреатического протока, снижая вероятность развития острого панкреатита. В-третьих, при одномоментном выполнении лапароскопической холецистэктомии и эндоскопической литоэкстракции снижается вероятность развития рецидива холедохолитиаза [114]. Помимо этого, существуют и другие преимущества одностадийного подхода в лечении данной категории больных, включающие однократное поступление в стационар, более короткий срок пребывания в нем, что уменьшает общую стоимость лечения. Однако существуют и противники данного подхода. Reinders J.S., и соавторы говорят о возможности безопасного выполнения лапароскопической холецистэктомии в течение 72 часов после эндоскопического вмешательства, приводя в пример когортные многоцентровые исследования [115]. Авторы объясняют этот факт низкой вероятностью развития рецидива холедохолитиаза (0,5%), а также

незначительными фиброзными изменениями в зоне треугольника Кало. В качестве основного аргумента они приводят меньшее время операции, чем при одномоментном вмешательстве. В то же время американские коллеги говорят о возможности увеличения сроков безопасного выполнения лапароскопической холецистэктомии до 7 суток [116].

Таким образом, можно заключить, что диагностика и лечение больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом сложная и многогранная задача. Улучшения результатов лечения данной категории больных можно добиться только при использовании новых подходов и методик на всех этапах лечения пациентов. Неоднозначность имеющихся данных и отсутствие научного обоснования адекватных сроков выполнения лапароскопической холецистэктомии после эндоскопического дренирующего вмешательства на общем желчном протоке, побудило к проведению данной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика исследуемых групп больных

В соответствии с поставленной целью и задачами нами было проведено ретроспективное и проспективное контролируемое параллельное открытое одноцентровое исследование. Охват пациентов не сплошной, метод выборочный.

В представленном исследовании использовался анализ лечения 364 пациентов с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, находившихся в клинике за период с 2016 по 2021 год, госпитализированные в отделение гепатопанкреатобилиарной хирургии №50. Возрастной диапазон составлял от 18 до 80 лет, из них 288 женщины и 76 мужчин.

Операционно-анестезиологический риск.

Оценка операционно-анестезиологического риска на предоперационном этапе осуществлялась анестезиологом-реаниматологом, согласно критериям Американского общества анестезиологов (American Society Anesthesiologists (ASA)) и критериям Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (МНОАР).

Критерии включения в исследование.

В исследование включены пациенты с диагностированным хроническим калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом, старше 18 лет.

Критерии исключения не включения:

Критериями не включения в исследование служил возраст пациентов младше 18 лет, операционно-анестезиологический риск ASA, МНОАР IV-V.

Ретроспективная группа (группа I)

Данная группа включала больных с 2016 по 2018 года. В ее состав вошло 198 пациентов с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом. В данной группе, всем пациентам, лапароскопическая холецистэктомия выполнялась через временной промежуток от 14 до 30 суток, после эндоскопической ретроградной холангиографии с эндоскопической

папиллосфинктеротомией и холедохолитоэкстракцией. Соотношение мужчин и женщин составило 1:5. Средний возраст составил $60,89 \pm 11,84$ (от 54 до 80 лет).

Перспективная группа (группа 2)

На основании полученных результатов лечения пациентов ретроспективной группы, в перспективной группе, нами были установлены критерии в сроках выполнения лапароскопической холецистэктомии после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии с эндоскопической папиллосфинктеротомией и холедохолитоэкстракцией.

Данная группа включала 166 пациентов, находившихся на лечении в клинике с 2019 по 2021 года. В данной группе пациенты были разделены на подгруппы, в зависимости от сроков выполнения лапароскопической холецистэктомии после ЭРХГ, ЭПСТ, холедохолитоэкстракции. Соотношение мужчин и женщин составило 1:4. Средний возраст составил $65 \pm 9,4$ (от 58 до 79 лет).

Подгруппа 2.1

В данную подгруппу вошел 31 пациент, у которых лапароскопическая холецистэктомия была выполнена одномоментно, после ЭРХГ, ЭПСТ и холедохолитоэкстракции.

Критериями одномоментного выполнения ЭРХГ, ЭПСТ, холедохолитоэкстракции и лапароскопической холецистэктомии служило наличие единичных (1-3) бессимптомных, подвижных конкрементов холедоха, удаленных без технических сложностей при эндоскопической ретроградной папиллосфинктеротомии с холедохолитоэкстракцией, а также отсутствие механической желтухи, холангита и билиарного панкреатита.

Подгруппа 2.2

В данную подгруппу вошло 78 пациента, которым лапароскопическая холецистэктомия выполнялась в срок от одного до трех дней после ЭРХГ, ЭПСТ и холедохолитоэкстракции.

Критериями выполнения холецистэктомии на 1-3 сутки после эндоскопической ретроградной папиллосфинктеротомии с холедохолитоэкстракцией служило наличие единичных (1-3) конкрементов холедоха, при ЭРХГ, ЭПСТ и холедохолитоэкстракции выполненной с некоторыми техническими сложностями (незначительное кровотечение из зоны папиллотомного разреза, многократные канюляции холедоха, канюляция главного панкреатического протока). Однако обязательным условием столь раннего выполнения лапароскопической холецистэктомии, являлось отсутствие гиперамилаземии и клиники острого панкреатита в первые сутки после ретроградного вмешательства на желчных протоках.

Подгруппа 2.3

В данную подгруппу вошло 35 пациентов с лапароскопической холецистэктомией выполненной в срок от четырех до 7 дней после ЭРХГ, ЭПСТ и холедохолитоэкстракции.

Критериями выполнения холецистэктомии во временной промежуток от 4 до 7 дней, после эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции, служило наличие у пациентов механической желтухи класса «А» и «В» по Э.И. Гальперину, а также билиарного панкреатита легкой степени тяжести. Холецистэктомия производилась по нормализации лабораторных показателей и купирования явлений острого панкреатита.

Подгруппа 2.4

В данную подгруппу вошло 22 пациента с лапароскопической холецистэктомией выполненной на 14-30 сутки после ЭРХГ, ЭПСТ, холедохолитоэкстракции. Эта подгруппа включала пациентов с механической желтухой тяжелой степени тяжести (класс «С» по Э.И. Гальперину), острым билиарным панкреатитом средней и тяжелой степени тяжести, острым гнойным холангитом, а также в случае наличия множественного, крупного, сложного холедохолитиаза. Операция также выполнялась после нормализации лабораторных показателей и стихания воспалительных явлений.

2.2. Хирургическое лечение больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом

В задачи хирургического лечения входило, на первом этапе, выполнение эндоскопической ретроградной холангиографии с эндоскопической папиллосфинктеротомией и холедохолитоэкстракцией. Вторым этапом включал выполнение лапароскопической холецистэктомии.

Показаниями к выполнению эндоскопической ретроградной холангиографии с эндоскопической папиллосфинктеротомией и холедохолитоэкстракцией, служило наличие конкрементов в общем желчном протоке, подтверждённых клинически и лабораторно-инструментальными методами диагностики.

Показанием к выполнению лапароскопической холецистэктомии являлось наличие конкрементов в желчном пузыре, подтвержденных по данным ультразвуковых, либо других (МРТ, КТ органов брюшной полости) инструментальных методов исследования.

2.3 Сравнительная характеристика больных хроническим калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом

В исследовании были сравнены характеристики ретроспективной и проспективной групп больных. Пациенты описанных групп были сравнимы по следующим критериям: пол, возраст, наличие осложнений со стороны холедохолитиаза (таблица 1); (рисунок 1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика больных хроническим калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом.

<i>Характеристика</i>	<i>Ретроспективная группа (группа 1) (n = 198)</i>	<i>Проспективная группа (группа 2) (n = 166)</i>	<i>P</i>
Пол:			
–мужской	39	41	<
–женский	159	125	0,001
Возраст:			
–54–60 лет	9	15	<
–61–70 лет	63	62	0,001
–71–80 лет	126	89	
Осложнения холедохолитиаза:	16	11	
–Механическая желтуха класс «А» по Э.И. Гальперину			
–Механическая желтуха класс «В» по Э.И. Гальперину	20	7	
–Механическая желтуха класс «С» по Э.И. Гальперину	19	11	
–Острый билиарный панкреатит легкой степени тяжести	1	2	<
–Острый билиарный панкреатит средней и тяжелой степени тяжести	5	3	0,003
–Острый гнойный холангит	2	1	

Как видно в представленной таблице группы были статистически сравнимы по полу, возрасту, а также наличия механической желтухи различной степени тяжести (оцениваемой по классификации Э.И. Гальперина), билиарного панкреатита, а также острого холангита (таблица 1).

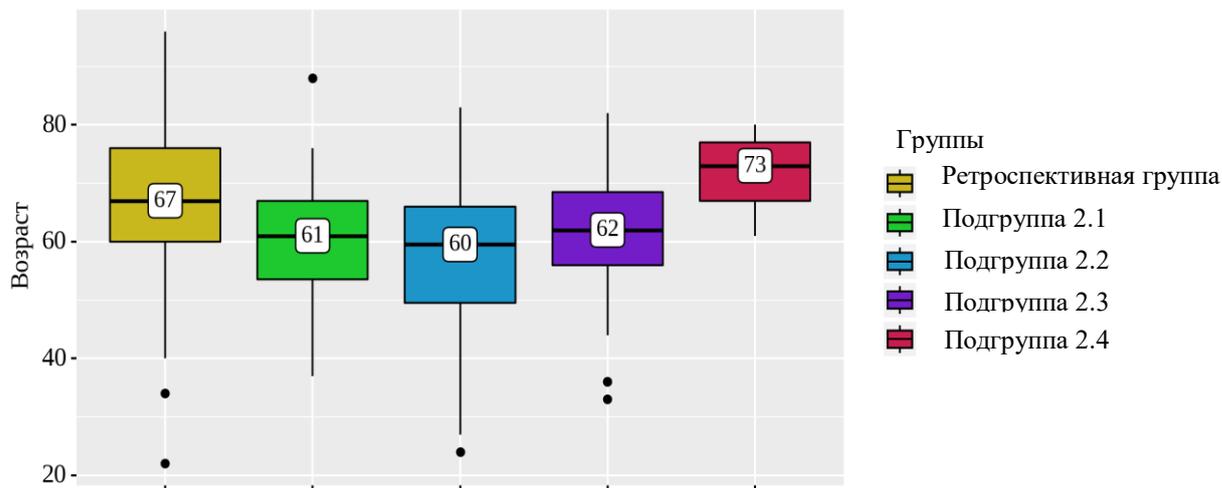


Рисунок 1. Градация пациентов ретроспективной и проспективной группы по возрасту (*используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса*).

На данном рисунке показано распределение пациентов разных групп в зависимости от среднего возраста больных. Как видно из представленной картины возраст пациентов всех групп варьировал от 60 до 73 лет. Средний возраст составил 67 лет ($p=0,04$) (рисунок 1).

2.4 Лабораторные методы исследования у больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось обследование согласно стандарту оказания медицинской помощи взрослому населению в городе Москве, а также согласно приказу ДЗ г. Москвы № 83 от 13.02.2017г.

Стандартными методами лабораторной диагностики являлись общеклинический анализ крови, общеклинический анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин общий, билирубин прямой, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидазы, мочевиная, креатинин, общий белок), оценка свертывающей системы крови, определение группы крови и резус-фактора. Выполнение биохимического анализа крови осуществлялось на гематологическом анализаторе ADVIA 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).

2.5 Инструментальные методы исследования у больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом

2.5.1 Ультразвуковое исследование билиарного тракта

Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполняли с помощью ультразвукового сканера (GE Logic E 9 (General Electric), США) «Для визуализации органов гепатопанкреатобилиарной зоны применялись датчики 3,5–4 мГц. У пациентов с хроническим калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом, данный метод позволял оценить стенку желчного протока, ее слоистость, определить наличие конкрементов в полости желчного пузыря. При оценки желчных протоков, ультразвуковое исследование позволяло определить наличие билиарной гипертензии, наличие конкрементов в просвете, а также оценить сохранение слоистости стенки последних (рисунок 2).



Рисунок 2. УЗИ-картина холедохолитиаза.

На данной ультразвуковой картине представлен общий желчный проток, в терминальном отделе которого визуализировано два конкремента, вызвавшие нарушение оттока желчи и расширение холедоха (рисунок 2).

2.5.2 Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) проводились на высокопольном магнитно-резонансном томографе Signa Excite (General Electric, США) с напряженностью поля 1,5 Т. «Магнитно-резонансная томография имеет значительное преимущество в диагностике полостей, содержащих жидкость и визуализации в них конкрементов.

Для оценки состояния билиарных протоков наиболее эффективен режим магнитно-резонансной холангиопанкреатографии

Методика исследования включала в себя следующие этапы:

- оценка анатомии желчевыводящих протоковых систем;
- визуализация причин дилатации общего желчного протока;
- исключение признаков холедохолитиаза и наличия стриктур в области терминального отдела холедоха.

На рисунке 3 и 4 приведен клинический пример обследования пациентов с холедохолитиазом, при проведении МРТ органов брюшной полости.

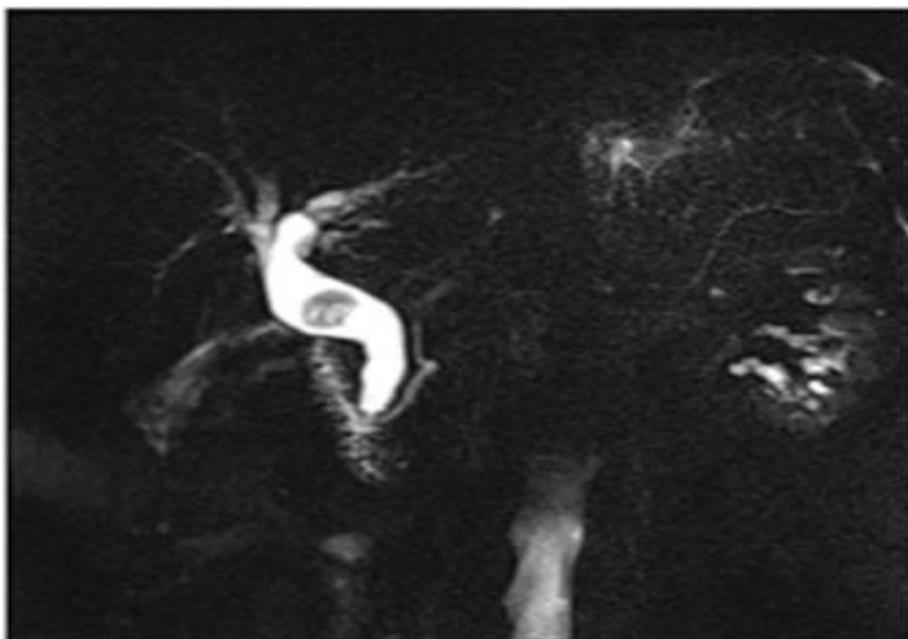


Рисунок 3. МРХПГ картина холедохолитиаза.

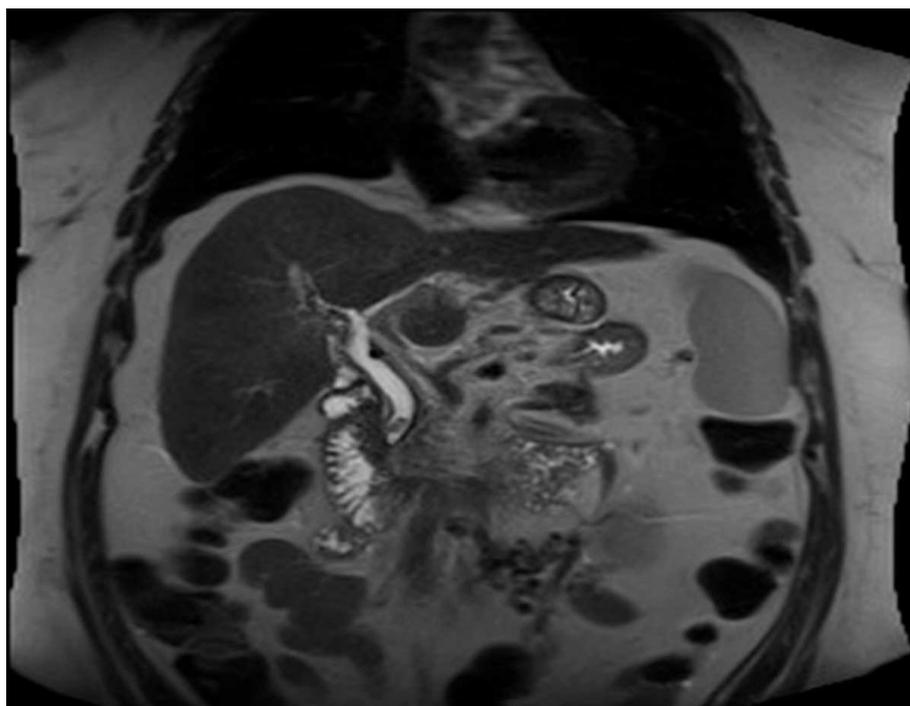


Рисунок 4. МРТ-картина наличия конкремента в терминальном отделе холедоха.

На данных рисунках представлена МРТ и МРХПГ-картина наличия конкремента в общем желчном протоке, с развитием билиарной гипертензии (рисунок 3, 4).

2.5.3 Особенности проведения эндоскопической ультразвуковой сонографии билиарного тракта

При неудовлетворительных инструментальных данных трансабдоминального ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии в качестве современного высокоточного метода диагностики может быть применено эндоскопическое ультразвуковое исследование билиарного тракта. Техника выполнения ЭндоУЗИ начинается по методике проведения стандартной ЭГДС в положении пациента на левом боку. Для проведения качественного исследования отдельных областей панкреатобилиарной зоны и детализации структур проводится полипозиционный и полипроекционный осмотр.

ЭУС осуществлялось с помощью видеоэндоскопической системы фирмы «Olympus» с системой ультразвуковой диагностики Nemio модель

SSA-550A. На дистальном конце эхоэндоскопа располагается скошенная (30°) оптика, обеспечивающая поле зрения в 120°, и ультразвуковой электронный конвексный датчик с частотой 7,5 МГц. Угол сканирования составляет 100° под углом 60° к оси эндоскопа. Сканирование производится в серошкальном В-режиме с поддержкой режима цветового доплеровского картирования (рисунок 5). Учитывая длительность процедуры и дискомфорт причиняемый пациенту во время ее выполнения, данное вмешательство проводят под общей анестезией.



Рисунок 5. Клинический пример диагностированного холедохолитиаза по данным ЭУС.

На данной эндосонографической картине представлен конкремент в холедохе, с развитием выраженной билиарной гипертензии (рисунок 5).

При неудовлетворительных результатах исследования всех вышеперечисленных методов исследования, для подтверждения диагноза холедохолитиаза, использовалась система SpyGlass DS (Boston Scientific, США), обеспечивающая прямую визуализацию желчных протоков при эндоскопии. Данная методика может применяться как для диагностики, так и для лечения сложного холедохолитиаза.

2.5.4 Эндоскопическая ретроградная холангиография

Эндоскопическая ретроградная холангиография и эндоскопическая папиллосфинктеротомия производились с использованием высокочастотного электрогенератора HPU-20 фирмы «Olympus» (Япония) и папиллотома KD-20Q-1 диаметром 2,2 мм. с длиной режущей струны 30 мм. под контролем цифрового рентгеновского аппарата «Siemens AXIOM Iconos R200» (Германия). Для канюляции большого дуоденального сосочка использовалась канюля PR-113Q-1 «Olympus» (Япония) диаметром 0,035 дюйма. Инструментальная ревизия желчевыводящих протоков осуществлялась корзиной Dormia FG-16L-1 с диаметром рабочего канала 2,2 мм. фирмы «Olympus» (Япония). Пример клинического случая приведен на рисунке 6.

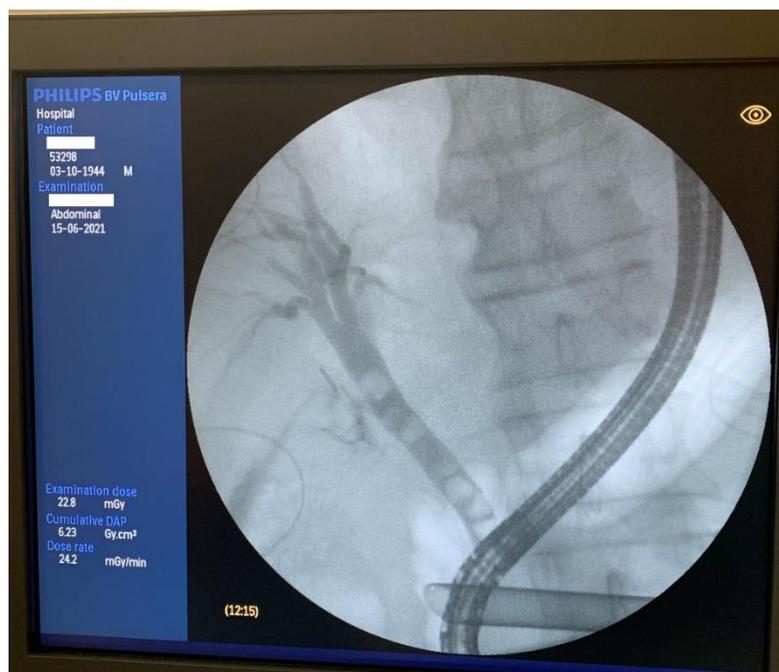


Рисунок 6. Интраоперационная холангиограмма холедохолитиаза

На данном рисунке представлены результаты выполнения ретроградной холангиографии, при которой диагностирован множественный холедохолитиаз с развитием билиарной гипертензии (рисунок 6).

2.6. Методика и особенности выполнения одномоментного вмешательства в лечении холецистохоледохолитиаза

Комбинированный подход в лечении холедохолитиаза впервые был описан Deslandres et al. в 1993 году [117]. Однако этот метод сразу не вызвал широкого интереса. Длительное время разные авторы спорадически представляли свои работы о применении данного способа лечения. В 2009 году La Greca et al. опубликовал первый обзор оригинальных статей и отчетов, включающих в себя около 800 пациентов, описывающих результаты и сравнивающих лечение холецистохоледохолитиаза одноэтапным и двухэтапным методами. В данном обзоре он показал преимущество выполнения данного метода и его общую эффективность. В последующем многие хирурги прибегали к одноэтапной методике лечения холецистохоледохолитиаза, показывая ее превосходство над двухэтапным методом. ГБУЗ ГКБ им С.П. Боткина в своем распоряжении имеет оборудованную рентген-операционную, эндоскопическую стойку и лапароскопическую стойку Karl Storz GmbH and Co, KG (Germany).

Наш подход к выполнению последовательного одноэтапного метода лечения холецистохоледохолитиаза осуществлялся следующим образом: под эндотрахеальным наркозом, в положении лежа на спине, бригада врачей – эндоскопистов приступает к первому этапу – холедохолитоэкстракции. Трансорально вводится дуоденоскоп (Olympus TJF-150 (Olympus), Япония), с инструментальным каналом 3,2 мм и углом поля зрения до 100°, в двенадцатиперстную кишку для визуализации большого дуоденального сосочка (БДС). После выведения БДС в адекватное положение, производят его канюляцию и контрольную холангиографию. Под эндоскопическим контролем, по проводнику вводят папиллотом (KD-20Q-1 диаметром 2,2 мм с длиной режущей струны 30 мм, выполняют сфинктеротомию и осуществляют литоэкстракцию с санацией холедоха. Инструментальная ревизия желчевыводящих протоков осуществлялась корзиной Dormia FG-16L-1 с

диаметром рабочего канала 2,2 мм, фирмы «Olympus» (Япония). Операция завершается контрольной холангиографией и удалением инструментов.

Второй этап заключается в выполнении лапароскопической холецистэктомии. Хирургическая бригада располагается согласно «американской» либо «французской» позиции. Расстановка троакаров стандартная. Первый 10 мм троакар, устанавливают над пупком (для ввода 30° оптики) один 5 мм троакар устанавливают в правом подреберье (для манипулирования желчным пузырем) и один в правом мезогастррии (для захвата желчного пузыря за дно и проведения ретракции печени) соответственно. Четвертый 10 мм троакар устанавливают в эпигастррии, на 2 см ниже мечевидного отростка грудины (для работы в зоне треугольника Кало). После производят позиционирование пациента в положение анти-Тренделенбург, с поднятым головным концом и наклоненным на 15° - 20° влево туловищем. Холецистэктомия выполняется от «шейки» по стандартной методике.

Безопасность медицинского персонала и пациентов обеспечивает полный набор средств радиологической защиты.

Основным преимуществом одноэтапного подхода в лечении холецистохоледохолитиаза, является решение вопроса лечения за одно анестезиологическое пособие и отсутствие необходимости в стентировании общего желчного протока, что несет риск дополнительной травматизации и развития острого холангита, а соответственно и в последующем вмешательстве по его удалению. Клинический пример выполнения одномоментного вмешательства приведен на рисунке 7.



Рисунок 7. Клинический пример выполнения одномоментного гибридного вмешательства.

На данном фото представлен первый этап одномоментного гибридного вмешательства, включающий выполнение эндоскопической ретроградной холангиографии с эндоскопической папиллосфинктеротомией и холедохолитоэкстракцией. Как видно из фото, пациент находится в положении лежа на спине, фиксирован. Операционное поле обработано и накрыто стерильной пленкой. Бригада эндоскопистов работает в области головного конца стола. По завершению данного этапа, пациенту сразу была выполнена лапароскопическая холецистэктомия (рисунок 7).

2.7 Особенности бактериологического исследования желчи из полости желчного пузыря

Желчь собирали из желчного пузыря после холецистэктомии в стерильную пробирку. Полученный материал доставляли в лабораторию не позднее 1-2 часов от момента взятия, следя за тем, чтобы пробирка находилась в вертикальном положении. Пробы биологических материалов засеивали на

питательные среды, рекомендованные МЗ СССР (Приказ № 535 утв. 22.04.1985 г.) и ВОЗ по методу «Gould», что позволяло определять общую численность микроорганизмов в материале. Для выделения анаэробной микрофлоры посев проводили на агар Шадлера с последующим культивированием в газогенераторных пакетах (BD GasPak, EZ Anaerobier Pouch System). Таксономическую принадлежность выделенных культур определяли традиционными методами с учётом их морфо-тинкториальных, культуральных, биохимических и антигенных свойств.

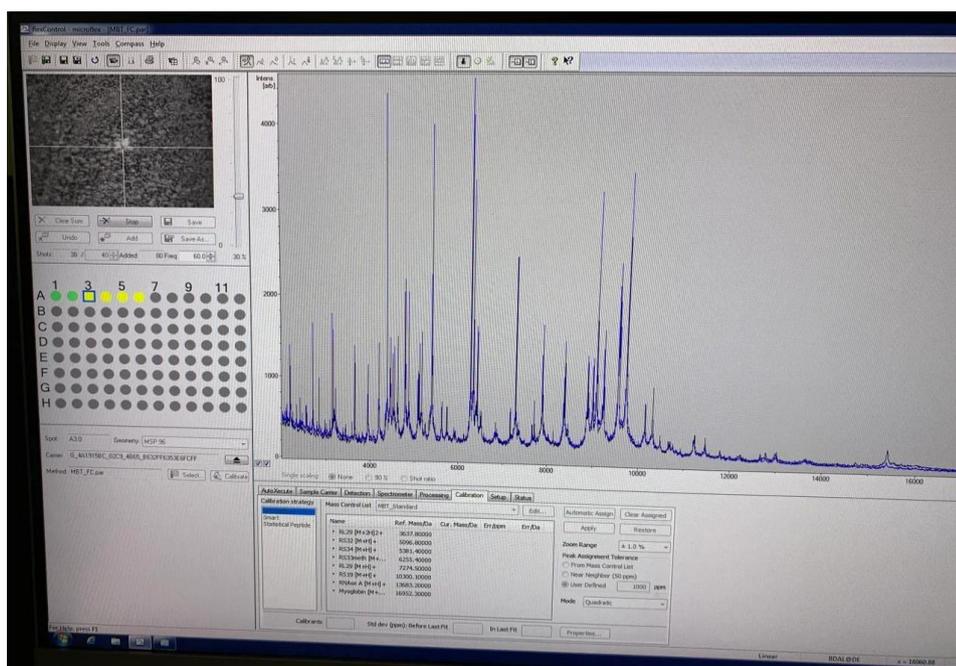
Исследование микроорганизмов проводили в автоматизированном бактериологическом анализаторе BD Phoenix 100. Для идентификации микроорганизмов использовали панели с антибиотикочувствительностью (ID/AST). Выявление грамм-негативных микроорганизмов и их чувствительности к антибактериальным препаратам производилась с использованием комбо-панелей NMIC/ID – 435 +CPO. Для определения вида и чувствительности к антибиотикам грамположительных микроорганизмов использовали комбо-панель PMIC/ID-600. Для идентификации стрептококков и определения их чувствительности к антибактериальным препаратам использовали комбо-панель SMIC/ID.

Для экспресс-идентификации микроорганизмов использовался настольный масс-спектрометр с применением метода MALDI-TOF (матричной лазерной десорбционной времяпролетной масс-спектрометрии) (рисунок 8; 9; 10)



Рисунок 8. MALDI масс-спектрометр microflex

На данном фото представлен аппарат для экспресс-индификации микроорганизмов. Данный аппарат позволяет ионизировать биологические макромолекулы в присутствии особого белка-матрицы (рисунок 8).



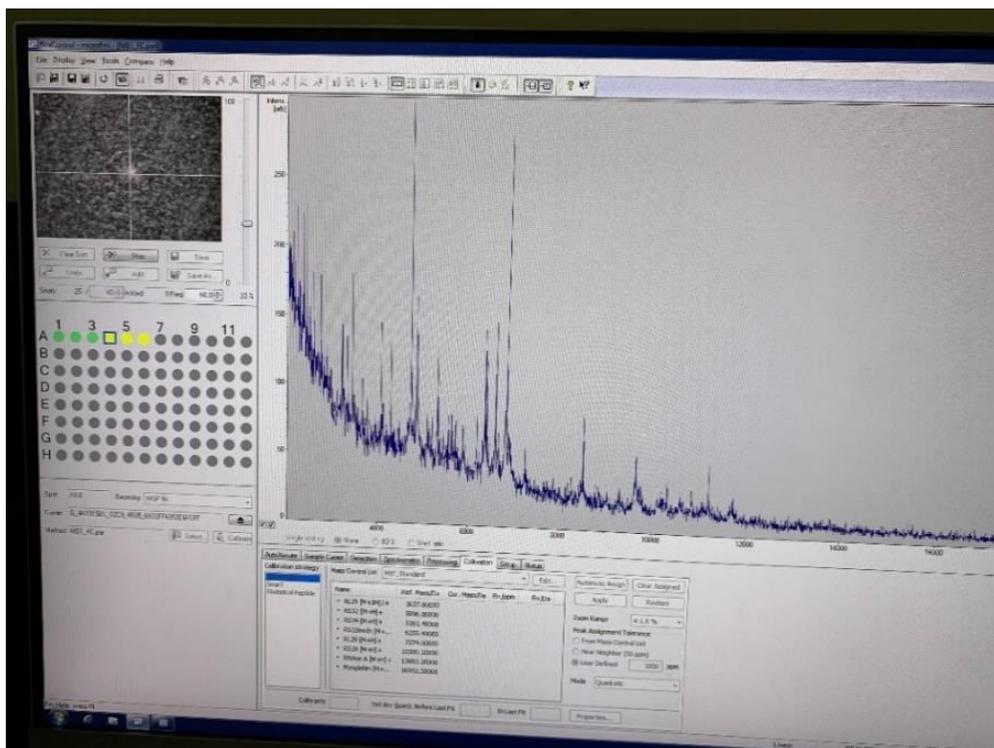


Рисунок 10. Клинический пример полученного спектра *Enterococcus faecium*

На рисунке 9 и 10 представлен процесс идентификации, основанный на сравнении полученных масс-спектров с референсными спектрами, присутствующих в базе данных. При достаточном количестве совпадений делается вывод о таксономической принадлежности исследуемых микроорганизмов к конкретной таксономической группе.

2.8. Особенности морфологического исследования стенки желчного пузыря

Для микроскопического исследования фрагменты ткани стенки желчного пузыря брали из дна, тела и шейки размерами 1x1 см. После фиксации ткани в нейтральном (забуференном до pH 7,2-7,4) формалине материал проводили через спирты возрастающей концентрации и заливали в парафин. Серии срезов толщиной 4 мкм получали на ротационном микротоме фирмы Leica RM 2245, а затем производили их окрашивание гематоксилином и эозином на аппарате MICROM HMS 760 X-H. Готовые гистологические препараты просматривали под микроскопом Axioskop 40 (Zeiss). Для морфометрических исследований срезы толщиной 3 мкм также готовили на

ротационном микротоме фирмы Leica RM 2245, окрашивали их гематоксилином и эозином, метиленовым синим. Учитывая изменение тканей при их фиксации в нейтральном формалине и проведении дегидратации, выполнено вычисление линейного коэффициента усадки ткани, который составил 1,42.

Гистометрические и цитометрические исследования проводились на основе компьютерной программы «Видео-Тест-Морфология 5.0» Получение цифровых изображений гистологических срезов осуществляли с помощью цифровой камеры Nikon DXM1200 с отдельным измерением слизистого, мышечного и серозного слоев стенки.

2.9 Статистическая обработка результатов

При создании базы данных использовали программу Microsoft Excel 2013.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.5.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью

критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

2.10 Оценка результатов лечения

Оценка результатов лечения производилась по ряду критериев. Сложности хирургического вмешательства были оценены согласно Токийским критериям 2018 г. (Tokyo Guidelines 2018) (таблица 2).

Таблица 2.

Токийские критерии интраоперационных технических сложностей выполнения лапароскопической холецистэктомии (Tokyo Guidelines 2018).

А. Факторы воспаления желчного пузыря (ЖП)	Баллы
<i>Вид ЖП</i>	
Спайки вокруг ЖП	2
Частично зарубцевавшиеся спайки вокруг ЖП	2
Диффузно зарубцевавшиеся спайки вокруг ЖП	4
<i>Вид треугольника Кало</i>	
Редкие фиброзные изменения в области т. Кало	2
Плотные фиброзные изменения в области т. Кало	3
Частичное рубцевание в области т. Кало	4
Диффузное рубцевание в области т. Кало	5
<i>Вид ложа ЖП</i>	
Редкие фиброзные изменения в области ложа ЖП	1
Плотные фиброзные изменения в области ложа ЖП	2
Частичное рубцевание в области ложа ЖП	3
Диффузное рубцевание в области ложа ЖП (включая сморщенный ЖП)	4
<i>Дополнительные критерии</i>	
Отек вокруг ЖП/в области т. Кало/в ложе ЖП	1
Кровотечение при диссекции тканей вокруг ЖП/в области т. Кало/в ложе ЖП	3
Некротические изменения ЖП/в области т. Кало/в ложе ЖП	4
Перфорация стенки ЖП/ абсцесс ЖП	3
Абсцесс ложа ЖП	4
Холецисто-кишечная фистула	5
Синдром Мириззи II тип	6
Синдром Мириззи III тип	5
В. Анатомические особенности	
Избыточный висцеральный жир	2
Инверсия ЖП вследствие цирроза печени	4
Образование коллатеральных вен вследствие цирроза печени	4
Физиологическая адгезия вокруг ЖП	1
Аномальный желчный проток	4
Прилежание шейки ЖП к холедоху	3

Минимальный уровень сложности составляет 1 балл, максимальный – 6 баллов.

Также оценивалась продолжительность оперативного вмешательства.

Уровень послеоперационного болевого синдрома, оценивался по визуально-аналоговой шкалы боли.

Также проанализированы послеоперационные осложнения согласно классификации Clavien-Dindo.

Определение чувствительности к антимикробным препаратам оценивалась на основании рекомендаций европейского комитета (EUCAST 10.0). Согласно данным рекомендациям выделяют MDS – multi-drug sensitive – микроорганизмы с множественной лекарственной чувствительностью, MDR - multi-drug resistance - микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью и XDR - extensively drug resistant – микроорганизмы с широкой лекарственной устойчивостью.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ

3.1 Анализ технических сложностей при выполнении лапароскопической холецистэктомии

На первом этапе работы детально проанализированы результаты лечения 198 пациентов с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом ретроспективной группы, находившихся на лечении с 2016 по 2018 года.

В данной группе сложности во время лапароскопической холецистэктомии были выявлены у 80 (4%) пациентов. Из них, уровень сложности в один балл был отмечен у 6 больных. Он характеризовался наличием перивезикального инфильтрата с отеком, а также редкими фиброзными изменениями в области ложа желчного пузыря. У 7 (3,5%) пациентов были выявлены плотные фиброзные изменения в области ложа желчного пузыря, а также спаечный процесс вокруг желчного пузыря с их частичным рубцеванием (2 балла). В 33 (16,6%) случаях интраоперационно отмечено наличие умеренного спаечного процесса с выраженной контактной кровоточивостью при диссекции структур, частичное рубцевание в области ложа желчного пузыря, а также плотные фиброзные изменения в области треугольника Кало (3 балла). Технические сложности, при выполнении лапароскопической холецистэктомии в четыре балла, выявлены у 18 (9%) пациентов. Они были представлены перипузырным спаечным процессом и фиброзными изменениями ложа желчного пузыря и треугольника Кало с контактной кровоточивостью. В 15 (7,5%) случаях интраоперационная картина была представлена диффузным рубцеванием области треугольника Кало, выраженным спаечным процессом данной зоны и ложа желчного пузыря и наличием холецисто-кишечной фистулы (5 баллов). И в одном/198 (0,5%) случае выявлены диффузные рубцовые изменения в области треугольника

Кало, с фиброзными изменениями в области ложа желчного пузыря (6 баллов). При этом конверсия в данной группе больных потребовалась в 6 (3,1%) случаях.

3.2. Оценка продолжительности оперативного вмешательства.

Продолжительности выполнения лапароскопической холецистэктомии у пациентов ретроспективной группы составила от 40 до 180 минут. Среднее время выполнения операции $95 \pm 19,7$ минут.

3.3 Оценка выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде.

В ретроспективной группе интенсивность болевого синдрома через 3 часа после лапароскопической холецистэктомии в среднем составляла $6,42 \pm 2,1$ (от 6 до 9 баллов). Через 6 часов послеоперационный болевой синдром составил – $6,1 \pm 1,23$, находясь в диапазоне от 4 до 8 баллов. Через 12 часов уровень послеоперационной боли соответствовал $3,4 \pm 0,8$ (от 2 до 5 баллов). И через 24 часа уровень боли в ретроспективной группе составлял $2,6 \pm 1,2$ (от 1 до 3 баллов).

3.4 Анализ общих осложнений после лапароскопической холецистэктомии

Общие осложнения были оценены по классификации Clavien-Dindo. В ретроспективной группе они были выявлены в 88 (44,4%) случаях. Осложнения I категории были выявлены у 44 (22,2%) пациентов. Они были представлены рвотой, гипертермией, болевым синдромом, потребовавшее введение наркотических анальгетиков. Осложнения II категории отмечены у 27 (13,6%) пациентов и характеризовались длительной (более трех суток) лихорадкой, потребовавшие усиления антибактериальной терапии и проведения дезинтоксикационной инфузионной терапии, развитием пневмонии, а также в одном случае отмечено нагноение послеоперационной раны. Осложнения IIIa и IIIb категории имели место у 15 (7,5%) пациентов и во всех случаях были представлены острыми жидкостными скоплениями ложа

удаленного желчного пузыря, потребовавшими дренирования под контролем УЗИ с использованием как местной, так и общей анестезии. В одном случае (0,5%) отмечено осложнение IV категорией, характеризующееся развитием септического состояния на фоне острого гнойного холангита, потребовавшее наблюдения и лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Также в одном (0,5%) случае зафиксирован летальный исход на фоне развития сепсиса и полиорганной недостаточности.

3.5. Результаты гистологического исследования желчного пузыря у пациентов после лапароскопической холецистэктомии

У пациентов ретроспективной группы воспалительные изменения желчного пузыря были выявлены у 86 (43,4%) больных.

Так, гистологическая картина характерная для острого катарального холецистита была отмечена у 16 (8%) пациентов. Она характеризовалась инфильтративными изменениями в области дна желчного пузыря, с лейкоцитарной инфильтрацией данной зоны и сохранением слоистости структур (рисунок 11).

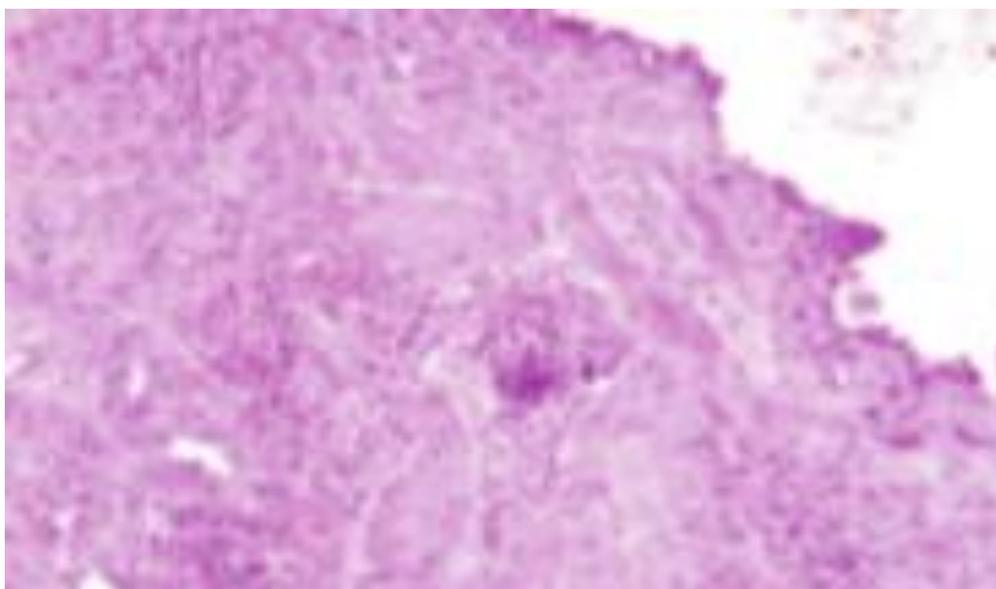


Рисунок 11. Микрофото. Гистологическая картина острого катарального холецистита. * Окр. Гематоксилином и эозином. Ув.об.х10 ок.

У 55 (27,7%) пациентов, при морфологическом исследовании желчного пузыря, было выявлено нарушение слоистости стенки желчного пузыря, с

усилением клеточной инфильтрации поверхностных слоев слизистой оболочки и дистрофией эпителия, с набуханием и гипохромностью ядерных структур клеток, наиболее ярко выраженным в области тела и шейки желчного пузыря, где также преобладали сегментоядерные и нейтрофильные лейкоциты. Данная картина наиболее характерна для острого флегмонозного холецистита (рисунок 12; 13).

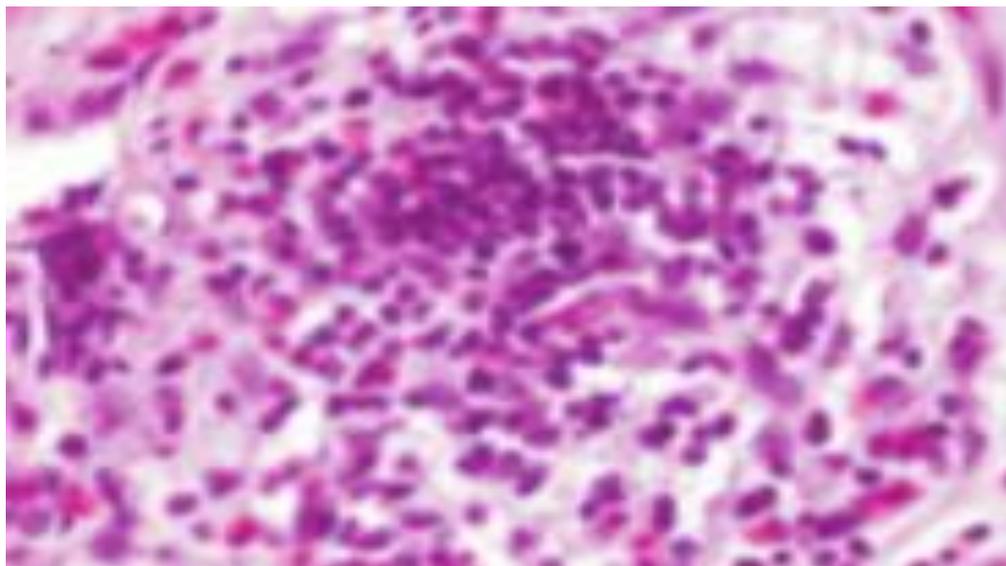


Рисунок 12. Микрофото. Гистологическая картина острого флегмонозного холецистита. * Окр. Гематоксилином и эозином. Ув.об.х10 ок.

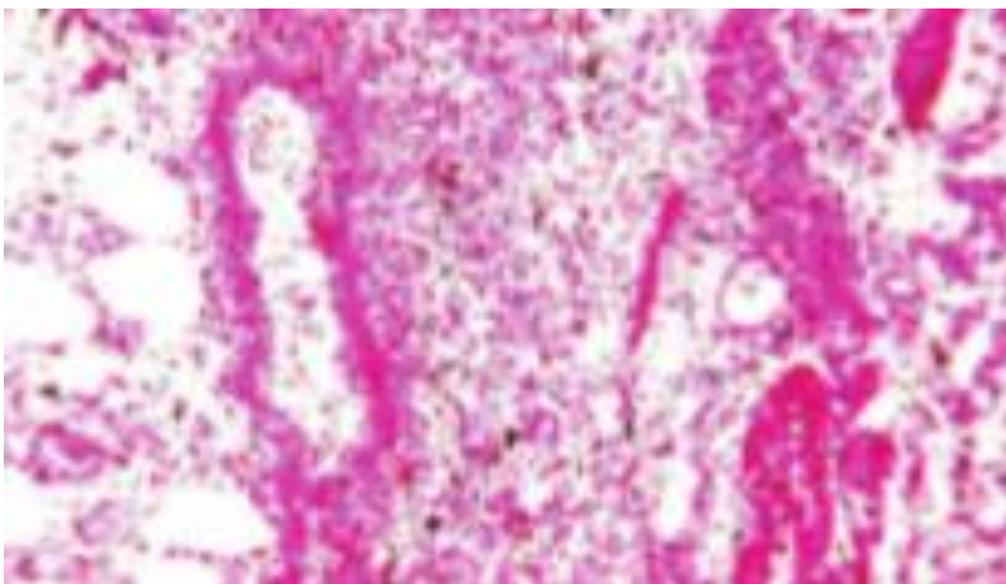


Рисунок 13. Микрофото. Гистологическая картина острого флегмонозного холецистита. * Окр. Гематоксилином и эозином. Ув.об.х10 ок.

У 15 (7,5%) пациентов гистологические изменения были представлены утолщением всех слоев стенки желчного пузыря, усилением их клеточной инфильтрации, с преобладанием сегментоядерных и нейтрофильных лейкоцитов во всех отделах. Также, у 7 пациентов были отмечены участки полной атрофии всех слоев, что наиболее характерно для острого гангренозного холецистита (рисунок 14). Данные цитометрического исследования желчных пузырей приведены в таблице 3.

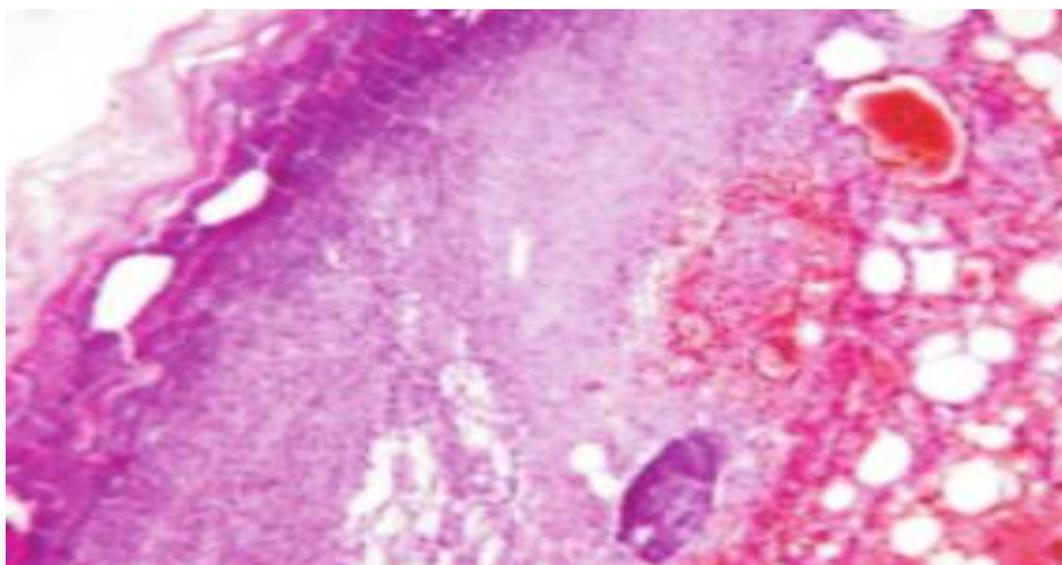


Рисунок 14. Микрофото. Гистологическая картина острого гангренозного холецистита. * Окр. Гематоксилином и эозином. Ув.об.х10 ок.

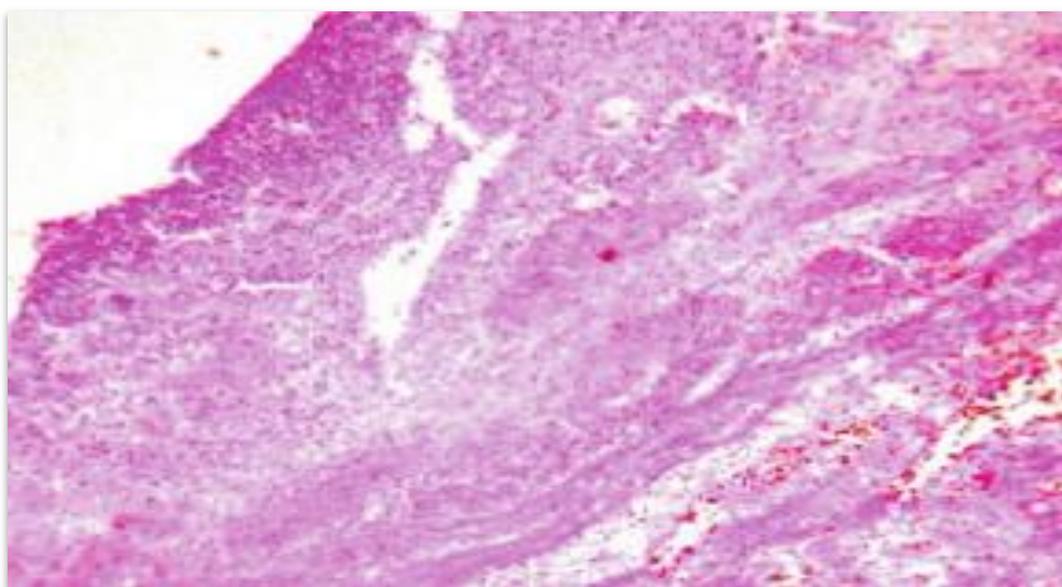


Рисунок 15. Микрофото. Гистологическая картина острого гангренозного холецистита. * Окр. Гематоксилином и эозином. Ув.об.х10 ок.

Таблица 3.

Данные цитометрического исследования желчных пузырей.

Количество клеток (1 мм*мм)

Группы	Ретроспективная группа (n=198)								
	Острый катаральный холецистит			Острый флегмонозный холецистит			Острый гангренозный холецистит		
Локализация	дно	тело	шейка	дно	тело	шейка	дно	тело	шейка
Лейкоциты	29,3± 1,6	10,3± 0,67	1,7± 1,6	1005± 7,2	1908± 1,4	3205± 1,9	2876± 3,2	4201± 2,7	3561± 2,5
Лимфоциты	135± 1,8	3,1± 2,3	5,0± 0,12	897± 5,3	662± 3,1	2540± 1,8	2030± 6,1	1984± 5,1	3897± 1,3
Плазмоциты	20± 1,4	0,8± 5,1	3,2± 2,7	57± 8,0	10,7±5, 2	176± 0,46	150,2± 0,33	56,3± 1,3	294± 1,7

По результатам цитометрического исследования желчных пузырей, можно сказать, что наиболее значимая воспалительная клеточная инфильтрация была отмечена при гангренозном изменении желчного пузыря. Также стоит заметить, что при катаральных формах холецистита наибольшее количество провоспалительных клеток локализовалось в области дна желчного пузыря, в то время как при гангренозных формах их большая часть была отмечена уже в области шейки желчных пузырей.

3.6. Результаты посева желчи из желчного пузыря у пациентов после лапароскопической холецистэктомии

Для изучения бактериологического обсеменения желчного пузыря после ранее выполненной декомпрессии желчных протоков, нами было проведено микробиологическое исследование желчи из полости удаленных желчных пузырей. Диагностически значимым считался титр 10^3 КОЕ/мл и более. Также производилось определение лекарственной устойчивости на основании

данных европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST). Выделяют MDS – multi-drug sensitive – микроорганизмы с множественной лекарственной чувствительностью, MDR - multi-drug resistance - микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью и XDR - extensively drug resistant – микроорганизмы с широкой лекарственной устойчивостью

В ретроспективной группе, выявлен рост как аэробной, так и анаэробной микрофлоры. *Escherichia coli* встречалась у 45 (22,7%) пациентов. Множественная лекарственная чувствительность (MDS - multi-drug sensitive) была выявлена у 27 (13,6%) больных, множественная лекарственная устойчивость (MDR - multi-drug resistance) отмечена у 16 (8%) пациентов и широкая лекарственная устойчивость (XDR - extensively drug resistant) отмечена в 2 (1%) случаях. *Enterococcus faecium* выявлен у 36 (18,1%) больных. Из них, множественная лекарственная чувствительность была выявлена у 22 (11,1%) больных, и множественная лекарственная устойчивость диагностирована у 14 (7%) пациентов. *Enterococcus casseliflavus* был обнаружен у 13 (6,5%) пациентов. Из них, микроорганизмы с множественной лекарственной чувствительностью были выявлены в 8 (4%) случаях и микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью диагностированы у 5 (2,5%). Помимо этого, имел место умеренный рост *Klebsiella Pneumonia* у 5 (2,5%) пациентов с MDS у 1 (0,5%), MDR у 3 (1,5%) и XDR у 1 (0,5%). *Pseudomonas aeruginosa* обнаружена у 2 (1%) больных, из которых множественная лекарственная устойчивость отмечена у 2 (1%) пациентов (рисунок 16; 17; 18; 19).

Помимо оценки бактериального спектра, в нашем исследовании производился расчет количественного состава микрофлоры.

При количественной оценке микробиологического состава желчи в ретроспективной группе обнаружено, что у 38 (19,1%) исследованных

больных бактериальная обсемененность составила 10^3 КОЕ/мл, у 45/198 – 10^4 КОЕ/мл и у 18 (9%) больных – 10^5 КОЕ/мл.

Определение вида микроорганизма и чувствительности позволило назначить адекватную антибактериальную терапию, тем самым предотвратив гнойно-воспалительные осложнения.



Рисунок 16. Рост *Escherichia coli* на питательной среде E.Coli-Coliform-хром-агар

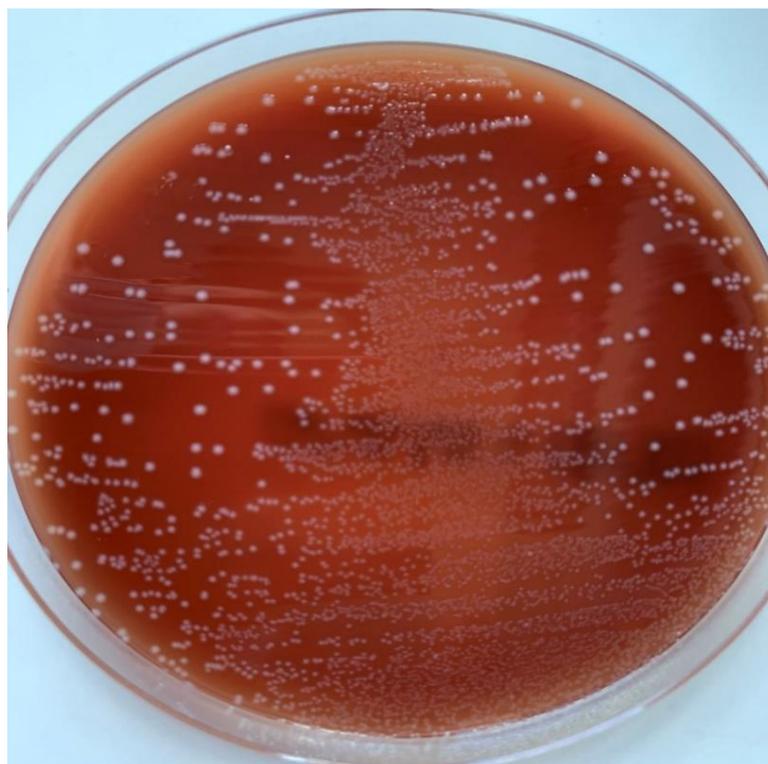


Рисунок 17. Рост *Enterococcus Faecium* на питательной среде «Энтерококкагар»



Рисунок 18. Рост *Klebsiella Pneumonia* на питательной среде Эндо



Рисунок 19. Рост *Pseudomonas aeruginosa* на питательной среде «ЦПХ-агар»

3.7 Статистический анализ результатов лечения пациентов ретроспективной группы

3.7.1 Анализ взаимосвязи между техническими сложностями при выполнении лапароскопической холецистэктомии от сроков ее выполнения

При оценки данной взаимосвязи нами была получена прямая зависимость между временем ожидания выполнения лапароскопической холецистэктомии и наличием интраоперационных сложностей (рисунок 20).

Наблюдаемая зависимость показателя «Интраоперационные сложности» от показателя «Времени до выполнения лапароскопической холецистэктомии» описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Интраоперационные сложности}} = 0,012 \times X_{\text{Время до ЛХЭ}} + 0,752$$

При увеличении показателя «Время до выполнения ЛХЭ» на 1 следует ожидать увеличение показателя «Интраоперационные сложности» на 0,012. Полученная модель объясняет 7,1% наблюдаемой дисперсии показателя «Интраоперационные сложности» ($p < 0,048$).

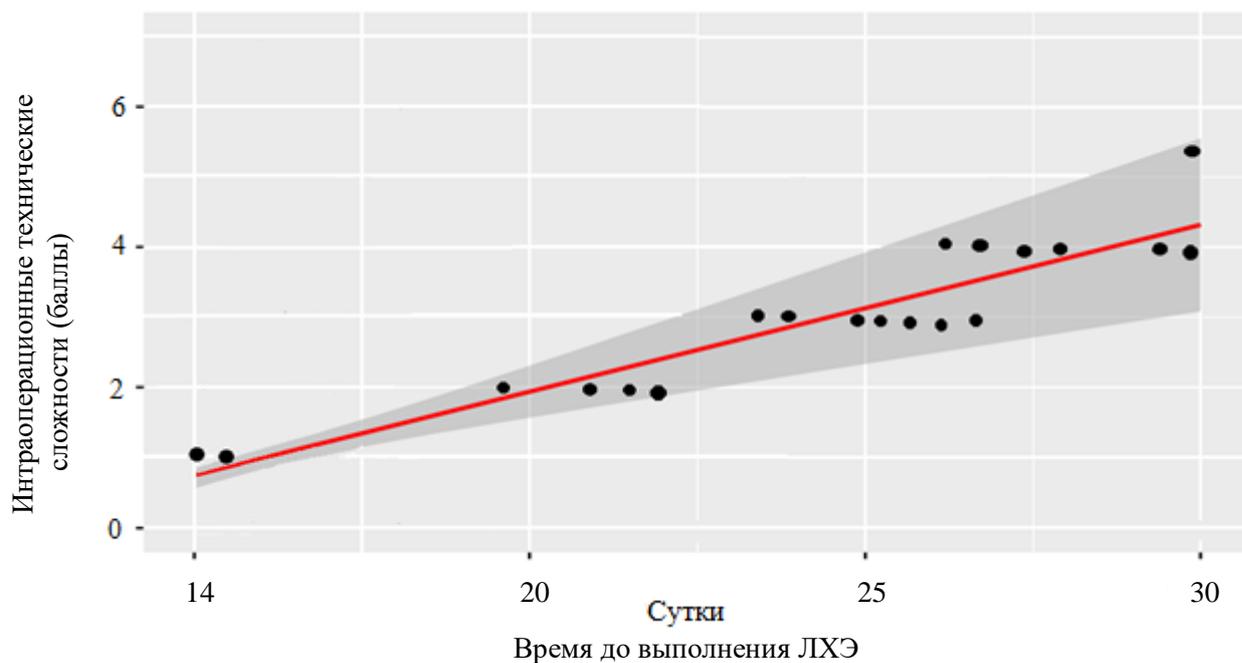


Рисунок 20. Зависимость возникновения технических сложностей при выполнении ЛХЭ от сроков ее выполнения.

Данный рисунок характеризует наличие прямой взаимосвязи между временем до выполнения лапароскопической холецистэктомии и наличием интраоперационных технических сложностей. При увеличении сроков между эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракцией и лапароскопической холецистэктомией, увеличивается количество и тяжесть интраоперационных технических сложностей (рисунок 20).

3.7.2 Анализ взаимосвязи между длительностью операции и временем до выполнения лапароскопической холецистэктомии

При статистической оценке зависимости длительности оперативного вмешательства и времени ожидания выполнения лапароскопической холецистэктомии, также отмечена прямая зависимость. Из чего следует, что с увеличением времени ожидания выполнения лапароскопической холецистэктомии, увеличивается и продолжительность вмешательства (рисунок 21).

Наблюдаемая зависимость показателя «Длительность операции» от показателя «Время до выполнения ЛХЭ» описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{Длительность операции}} = 0,51 \times X_{\text{Время до выполнения ЛХЭ}} + 46,635$

При увеличении показателя «Время до выполнения ЛХЭ» на 1 следует ожидать увеличение показателя «Длительность операции» на 0,51. Полученная модель объясняет 20,2% наблюдаемой дисперсии показателя «Длительность операции» ($p=0,003$).

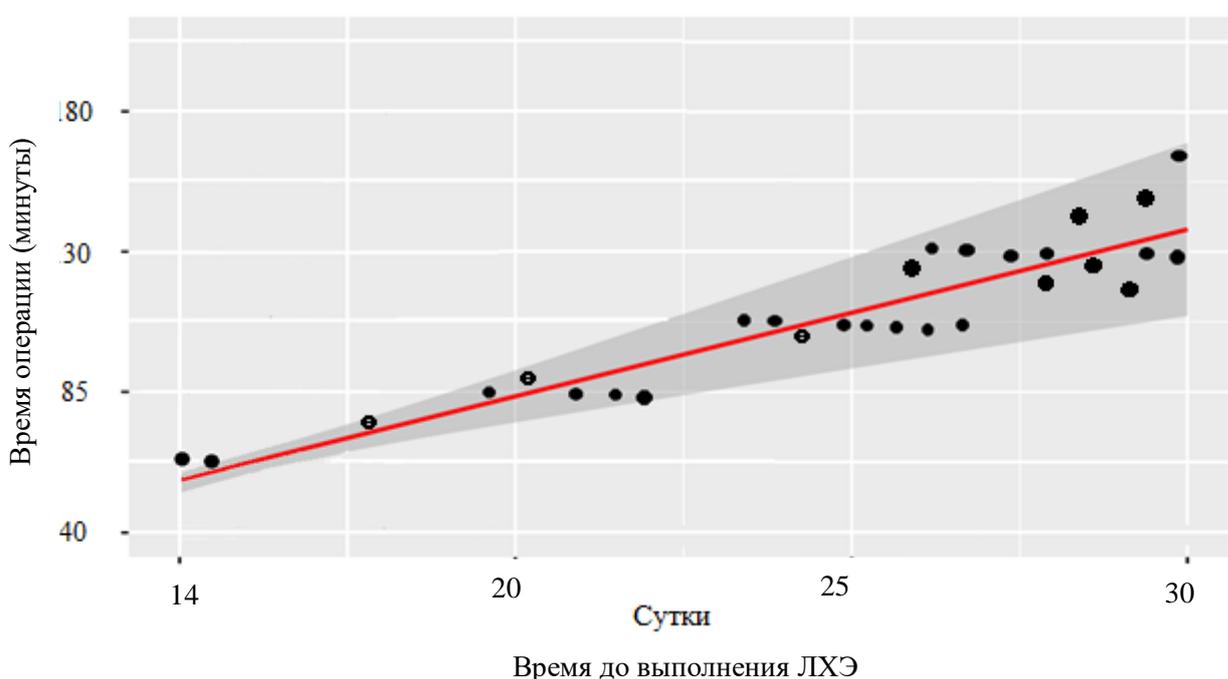


Рисунок 21. Зависимость длительности операции от сроков выполнения ЛХЭ

3.7.3 Анализ взаимосвязи между возникновением послеоперационных осложнений и временем ожидания выполнения лапароскопической холецистэктомии

Согласно полученным данным при оценке зависимости возникновения осложнений в послеоперационном периоде и временем ожидания выполнения лапароскопической холецистэктомии, была выявлена статистически значимая прямая зависимость ($p < 0,047$) (таблица 4).

Таблица 4.

Зависимость возникновения послеоперационных осложнений от сроков выполнения ЛХЭ (*используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса*).

Показатель	Категории	n	Время до выполнения ЛХЭ		p
			Me*	Q ₁ – Q ₃ *	
Осложнения	без осложнений	113	15	14 – 18	0,047
	Clavien-Dindo I	44	20	19 – 25	
	Clavien-Dindo II	27	23	23 – 25	
	Clavien-Dindo III	15	28	25 – 30	

*Me-среднее значение

*Q₁-начальное значение

Q₃-конечное значение

Согласно приведенным данным можно отметить, что с увеличением времени между эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракцией и лапароскопической холецистэктомией, увеличивается количество и тяжесть послеоперационных осложнений.

3.7.4 Анализ взаимосвязи между развитием деструктивных форм холецистита и временем до выполнения лапароскопической холецистэктомии

При анализе зависимости развития деструктивных форм холецистита и временем ожидания лапароскопической холецистэктомии, выявлена статистически значимое увеличение количества деструктивных холециститов, с увеличением времени ожидания операции (таблица 5).

Таблица 5.

Зависимость возникновения деструктивных форм холецистита от сроков выполнения ЛХЭ (*используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса*).

Показатель	Категории	n	Время до выполнения ЛХЭ		p
			Me*	Q ₁ – Q ₃ *	
Морфология ЖП	Хронический холецистит (ХХ)	112	15	14 – 20	< 0,001
	Острый катаральный холецистит (ОКХ)	16	21	20 – 23	
	Острый флегмонозный холецистит (ОФХ)	55	24	18 – 30	
	Острый гангренозный холецистит (ОГХ)	15	28	26 – 30	

*Me-среднее значение

*Q₁-начальное значение

Q₃-конечное значение

Согласно проведенному анализу результатов лечения пациентов ретроспективной группы, можно отметить, что с увеличением времени между эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракцией и лапароскопической холецистэктомией, увеличивается и количество деструктивных форм холецистита, что в свою очередь подтверждается данными статистики.

3.7.5. Анализ взаимосвязи между бактериальной обсемененностью желчи и временем до выполнения лапароскопической холецистэктомии

Анализ посевов желчи из полости желчного пузыря, также показал прямую зависимость между обсемененностью желчи и временем до выполнения лапароскопической холецистэктомии (таблица 6; рисунок 22).

Таблица 6.

Зависимость развития бактериальной обсемененности желчи от сроков выполнения ЛХЭ (*используемый метод: U-критерий Манна-Уитни*).

Показатель	Категории	n	Время до выполнения ЛХЭ		p
			Me*	Q ₁ – Q ₃ *	
Бактериальная обсемененность	стерильно	97	15	14 – 19	0,046
	бактериальный рост	101	24	20 – 30	

*Me-среднее значение; *Q₁-начальное значение; Q₃-конечное значение

Согласно данной таблице наибольшее количество диагностически значимого титра бактериального роста в желчи, полученной из полости желчного пузыря приходилось на 20-30 сутки.

Таким образом, полученные данные показали, что основным фактором, влияющим на увеличение интраоперационных сложностей, а также неудовлетворительные результаты лечения пациентов с хроническим калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом, являются сроки выполнения лапароскопической холецистэктомии после ЭРХГ, ЭПСТ и холедохолитоэкстракции. Это подтолкнуло нас на поиск путей решения данной проблемы.

Глава 4. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ СРОКОВ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ

4.1 Изменение диагностического протокола у больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом проспективной группы

У больных ретроспективной группы основным методом диагностики холедохолитиаза являлось трансабдоминальное ультразвуковое исследование брюшной полости. Так при анализе всех 198 историй болезни пациентов данной группы, с целью исключения резидуального холедохолитиаза, выполнялось ультразвуковое исследование гепатопанкреатобилиарной зоны непосредственно перед лапароскопической холецистэктомией. В сомнительных случаях, при наличии минимальной билиарной гипертензии (размер общего желчного протока 6-8 мм), повышенных показателях трансаминаз печени, выполнялась МРХПГ. При невозможности выполнения последней, а также в случае неудовлетворительных данных УЗИ и МРХПГ, пациентам выполнялась ЭУС ГПБЗ. У больных, которым единственным методом диагностики являлось лишь УЗИ органов брюшной полости, резидуальный холедохолитиаз был выявлен в 26 (13,1%) случаях. МРХПГ было выполнено 64 пациентам. Среди них, холедохолитиаз интраоперационно был диагностирован у 11 (5,5%) больных. Эндосонография желчевыводящих протоках выполнена 39 больным. Интраоперационно холедохолитиаз у данной категории пациентов, был выявлен лишь в 2 (1%) случаях. Чувствительность данного метода составила 89,3%, специфичность 94,8%.

Учитывая полученные данные, отсутствие четкого алгоритма диагностики у пациентов данной категории, в проспективной группе нами был пересмотрен протокол обследования больных. Так отсутствие четких патогномоничных признаков холедохолитиаза (конкременты в желчном

протоке, выраженная билиарная гипертензия) и наличие характерной клинической картины, диктует необходимость тщательного дообследования. У пациентов с характерной клинической картиной, наличием конкрементов в желчном пузыре, с целью скрининга выполнялось ультразвуковое исследование гепатопанкреатобилиарной зоны. В случае неудовлетворительной визуализации гепатикохоледоха, наличия минимальной билиарной гипертензии (6-8 мм.), без четкой визуализации конкрементов в холедохе, выполнялась магнитно-резонансная холангиопанкреатография. Она была выполнена у 89 (53,6%) пациентов. При этом в 6 (6,7%) случаях интраоперационно диагностирован микрохоледохолитиаз. Чувствительность данного метода составила 71% и специфичность 92,4%. При невозможности выполнения МРТ (ожирение 3 и более степени, наличие металлоконструкций в организме, клаустрофобия), а также в случае неинформативности исследования (плохая визуализация гепатикохоледоха) мы прибегали к выполнению эндосонографии желчевыводящих протоков. Этот метод исследования был применен в 74 (44,5%) случаях. При этом у четырех больных (5,4%) конкременты в холедохе были диагностированы лишь интраоперационно. Чувствительность составила 89,3%, специфичность 94,8%. У 33 (19,8%) больных, с наличием характерной клинической картины, минимальной билиарной гипертензий (6-8 мм.) и отсутствием четкой визуализации конкрементов в общем желчном протоке, было выполнено комплексное обследование, включающее применение МРХГ и ЭУС ГПБЗ при этом чувствительность метода составила 91,3%, а специфичность 98,7%.

Таким образом, можно сделать следующие выводы, что при наличии у пациентов выраженного болевого синдрома в правом подреберье, изменении цвета мочи, повышении показателей трансаминаз, билирубина в биохимическом анализе крови, необходимо тщательное обследование с целью исключения наличия конкрементов в желчных протоках.

Наиболее оптимальным является применение комплекса диагностических процедур (МРХПГ+ ЭУС), что позволяет составить целостное представление о наличии холедохолитиаза и практически в 100% случаях. Это в свою очередь, помогает принять своевременное решение об оперативном лечении.

4.2 Выбор оптимальных сроков выполнения лапароскопической холецистэктомии у пациентов проспективной группы

Оценивая непосредственные результаты лечения больных ретроспективной группы, был проведен многофакторный анализ зависимости возникновения интраоперационных технических сложностей и послеоперационных осложнений от возраста больных, наличия механической желтухи различной степени тяжести, билиарного панкреатита, острого холангита, а также от времени выполнения лапароскопической холецистэктомии после эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции.

При проведении многофакторного анализа выявлено, что основным фактором, влияющим на риск возникновения интраоперационных технических сложностей и развития послеоперационных осложнений является время до выполнения лапароскопической холецистэктомии после ретроградного декомпрессионного вмешательства на желчных протоках ($p=0,001$). Зависимости по остальным факторам выявлено не было.

При анализе причин возникновения интраоперационных технических сложностей, а также развития послеоперационных осложнений выявлено, что формирование фиброзных изменений в области треугольника Кало, ложа желчного пузыря, возникновение контактной кровоточивости, а также возникновение острых жидкостных скоплений ассоциировано с увеличением сроков выполнения ЛХЭ после ЭРХГ, ЭПСТ, холедохолитоэкстракции. При увеличении последнего, возрастает тяжесть хирургического вмешательства, а также развитие послеоперационных осложнений (таблица 7).

Таблица 7.

Многофакторный анализ зависимости возникновения интраоперационных технических сложностей и послеоперационных осложнений от возраста пациентов, наличия механической желтухи, билиарного панкреатита, острого холангита и времени до выполнения ЛХЭ

<i>Фактор</i>	<i>Количество больных</i>	<i>ИТХ</i>	<i>Послеоперационные осложнения</i>	<i>P</i>	<i>Корреляция Пирсона</i>
Возраст: – 54–60 лет – 61–70 лет – 71–80 лет	9 63 126	7 39 34	3 56 29	0,72	0,054
Механическая желтуха: – класс «А» по Э.И. Гальперину – класс «В» по Э.И. Гальперину – класс «С» по Э.И. Гальперину	49 31 15	30 11 6	28 10 9	0,76	0,11
Острый билиарный панкреатит: – легкое течение – среднее течение – тяжелое течение	28 16 9	22 8 5	19 4 6	0,42	0,16
Острый холангит: – I (легкая) степень – II (умеренная) степень – III (тяжелая) степень	13 2 1	10 1 0	9 1 1	0,69	0,1
Время до выполнения ЛХЭ: – 14-20 сутки – 21-25 сутки – 26-30 сутки	75 64 59	28 32 54	11 26 34	0,04	0,50

ИТХ – интраоперационные технические сложности.

В дальнейшем в работе произведена оценка причин развития деструктивных форм холециститов от времени выполнения лапароскопической холецистэктомии. Выявлено, что у больных, оперированных на 14-17 сутки, деструктивных изменения стенки желчного

пузыря выявлены всего у 6 (3%) пациентов, в то время как у больных, оперированных в более позднее время, гистологическая картина, характеризующаяся катаральными, флегмонозными и гангренозными изменениями стенки желчного пузыря обнаружена в большем проценте случаев ($p=0,001$).

В последующем проанализирована связь бактериальной обсемененности желчи из полости желчного пузыря и временем до выполнения лапароскопической холецистэктомии. Выявлено, что у пациентов, с лапароскопической холецистэктомией выполненной на 20-30 сутки уровень бактериальной обсемененности выше, чем у пациентов оперированных на 14-19 сутки ($p=0,046$).

Таким образом, на основании проведенного многофакторного анализа, нами также было установлено, что на возникновение деструктивных форм холециститов, а также рост бактериальной обсемененности желчи, влияет время до выполнения лапароскопической холецистэктомии ($p=0,02$). Зависимости по остальным факторам не выявлено (таблица 8).

Таблица 8.

Многофакторный анализ зависимости возникновения деструктивных форм холециститов холециститов и бактериальной обсемененности желчи от возраста пациентов, наличия механической желтухи, билиарного панкреатита, острого холангита и времени до выполнения ЛХЭ

<i>Фактор</i>	<i>Количество больных</i>	<i>Деструктивные формы холецистита</i>	<i>Бактериальная обсемененность желчи</i>	<i>P</i>	<i>Корреляция Пирсона</i>
Возраст: – 54–60 лет – 61–70 лет – 71–80 лет	9 63 126	10 49 27	6 48 47	0,64	0,061
Механическая желтуха: – класс «А» по Э.И. Гальперину – класс «В» по Э.И. Гальперину – класс «С» по Э.И. Гальперину	49 31 15	21 15 12	35 20 8	0,68	0,18
Острый билиарный панкреатит: – легкое течение – среднее течение – тяжелое течение	28 16 9	11 7 8	14 6 7	0,32	0,21
Острый холангит: – I (легкая) степень – II (умеренная) степень – III (тяжелая) степень	13 2 1	4 2 1	8 1 0	0,59	0,2
Время до выполнения ЛХЭ: – 14-20 сутки – 21-25 сутки – 26-30 сутки	75 64 59	6 28 34	31 51 46	0,02	0,40

По результатам дообследования принималось решение о сроках выполнения лапароскопической холецистэктомии. Учитывая полученные данные многофакторного анализа, принято решение о выделении критериев в

выполнении лапароскопической холецистэктомии на разные сроки после ЭРХГ, ЭПСТ и холедохолитоэкстракции.

Таким образом, больные проспективной группы были разделены на подгруппы в зависимости от сроков выполнения лапароскопической холецистэктомии.

Подгруппа 2.1 включала 31 пациента которым лапароскопическая холецистэктомия выполнялась одновременно с эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракцией. В подгруппу были отнесены больные с единичными (1-3) бессимптомными, подвижными конкрементами холедоха, удаленными без технических сложностей при эндоскопической ретроградной папиллосфинктеротомии с холедохолитоэкстракцией, а также при отсутствии механической желтухи, холангита и билиарного панкреатита.

Подгруппа 2.2 включала 78 больных которым лапароскопическая холецистэктомия выполнялась на 1-3 сутки с единичными конкрементами холедоха, при эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции, выполненной с некоторыми техническими сложностями (незначительное кровотечение из зоны папиллотомного разреза, многократными канюляциями холедоха, канюляцией главного панкреатического протока). Однако обязательным критерием столь раннего выполнения лапароскопической холецистэктомии, служило отсутствие гиперамилаземии и клиники острого панкреатита в первые сутки после ретроградного вмешательства на желчных протоках.

Подгруппа 2.3 включала 35 пациентов с механической желтухой класса «А» и «В» по Э.И. Гальперину, а также билиарным панкреатитом легкой степени тяжести, которым лапароскопическая холецистэктомия выполнялась на 4-7 сутки.

Подгруппа 2.4 включала 22 больных с острым билиарным панкреатитом средней и тяжелой степени тяжести, механической желтухой класса «В» и «С»

по Э.И. Гальперину, а также острым гнойным холангитом, у которых лапароскопическая холецистэктомия выполнялась на 14-30 сутки.

4.3. Анализ сложности хирургического вмешательства.

В проспективной группе технические сложности во время лапароскопической холецистэктомии были выявлены у 33 (19,8%) больных.

Из них в подгруппе 2.1 - у 4 (12,9%) пациентов. В двух случаях в области ложа желчного пузыря выявлены редкие фиброзные изменения (1 балл). У одного пациента имело место инфильтрация и отек ложа желчного пузыря и треугольника Кало (2 балл) и также, в одном случае были обнаружены фиброзные изменения как в области ложа желчного пузыря, так и в области треугольника Кало (3 балла).

В подгруппе 2.2 сложности во время хирургического вмешательства возникли у 8 (10,2%) оперируемых. В одном случае выявлен отек ложа желчного пузыря (1 балл). В двух случаях выявлены инфильтративные изменения гепатодуоденальной связки и желчного пузыря (2 балла). В пяти случаях отмечена отечность гепатодуоденальной связки и ложа желчного пузыря с контактной кровоточивостью при диссекции тканей (3 балла).

В подгруппе 2.3 сложности во время хирургического вмешательства возникли у 7 (20%) больных. В пяти случаях они были представлены отеком гепатодуоденальной связки и фиброзными изменениями тканей области треугольника Кало (1 балл). В одном случае выявлен спаечный процесс в подпеченочном пространстве (2 балла). И у одного пациента имели место отек ложа желчного пузыря с контактной кровоточивостью (4 балла).

В подгруппе 2.4 сложности во время выполнения лапароскопической холецистэктомии возникли у 14 (63,6%) больных. В четырех случаях в области ложа желчного пузыря выявлены редкие фиброзные изменения, а также инфильтрация и отек ложа желчного пузыря и треугольника Кало (1 балл). Выраженный спаечный процесс и массивный фиброз ложе желчного пузыря был также диагностирован у четырех пациентов (2 балла). У трех пациентов

имело место отек гепатодуоденальной связки с выраженной контактной кровоточивостью при диссекции тканей (3 балла). В одном случае у пациента отмечены некротические изменения в области тела желчного пузыря (4 балла) и также в одном случае отмечено диффузное рубцевание тканей в области треугольника Кало с отсутствием дифференцировки элементов в данной зоне (5 баллов). Обобщенные данные приведены в таблице 9.

Таблица 9.

Критерии технических сложностей при выполнении лапароскопической холецистэктомии

Категории сложности	Перспективная группа (n=166)			
	Подгруппа 2.1 (n=31)	Подгруппа 2.2 (n=78)	Подгруппа 2.3 (n=35)	Подгруппа 2.4 (n=22)
1 балл	2 (4,8%)	1 (1,2%)	5 (12,9%)	4 (18,1%)
2 балла	1(2,4%)	2 (2,5%)	1 (2,8%)	4 (18,1%)
3 балла	1 (2,4%)	5 (6%)	-	3 (13,6%)
4 балла	-	-	1 (1,8%)	1 (4,5%)
5 баллов	-	-	-	2 (9%)
6 баллов	-	-	-	-
Всего	4 (12,9%)	8 (10,2%)	7 (20%)	14 (63,6%)

При анализе данной таблицы стоит отметить, что наименьшее количество технических сложностей при выполнении лапароскопической холецистэктомии и их тяжесть, была выявлена у больных подгруппы 2.1, в то время как у больных подгруппы 2.4 интраоперационные сложности носили большую тяжесть и количество.

4.4 Оценка продолжительности оперативного вмешательства.

При анализе продолжительности оперативного вмешательства было выявлено, что в перспективной группе средняя продолжительность операции составила $48 \pm 19,7$ минут (от 30 до 190 минут). Из них, в подгруппе 2.1 общее

время лапароскопической холецистэктомии составило $25 \pm 9,5$ (от 20 до 50 минут). В подгруппе 2.2 среднее время операции составило $37,5 \pm 3$ минут (от 30 до 100 минут). В подгруппе 2.3 лапароскопическая холецистэктомия заняла 69 ± 8 минут (от 40 до 130 минут). И в подгруппе 2.4 продолжительность операции составила 85 ± 9 (от 45 до 120 минут). Обобщенные данные приведены в таблице 10.

Таблица 10.

Продолжительность оперативного вмешательства

Время операции (мин.)	Проспективная группа (n=166)			
	Подгруппа 2.1 n = 31	Подгруппа 2.2 n = 78	Подгруппа 2.3 n = 35	Подгруппа 2.4 n = 22
	$30 \pm 9,5$	$37,5 \pm 3$	69 ± 8	85 ± 9

При анализе данной таблице, можно отметить, что у пациентов первой и второй подгрупп время выполнения лапароскопической холецистэктомии примерно равное, в то время как у больных третьей и четвертой подгруппы оно увеличивается более чем в два раза.

4.5 Оценка выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде

В проспективной группе интенсивность болевого синдрома через 3 часа после операции в среднем составила $7,56 \pm 3,1$ (от 6 до 9 баллов). В подгруппе 2.1 – $6,3 \pm 0,17$ (от 6 до 7 баллов), в подгруппе 2.2 – $7,2 \pm 1,9$ (от 7 до 9 баллов). В подгруппе 2.3 - $7,0 \pm 2,5$ (от 6 до 9 баллов) и в подгруппе 2.4 $7,3 \pm 1,5$ (от 7 до 9 баллов) Через 6 часов послеоперационный болевой синдром в среднем составил – $5,8 \pm 1,2$, находясь в диапазоне от 3 до 8 баллов. В подгруппе 2.1 - $4,58 \pm 2,2$ (от 4 до 8 баллов), в подгруппе 2.2 - $4,7 \pm 2,3$ (от 3 до 6 баллов). В подгруппе 2.3 - $4,8 \pm 0,72$ (от 4 до 7 баллов) и в подгруппе 2.4 $5,4 \pm 0,98$ (от 4 до

8 баллов). Через 12 часов уровень послеоперационной боли в основной группе составлял $3,04 \pm 0,62$ (от 2 до 6 баллов), в подгруппе 2.1 – $3,6 \pm 0,67$ (от 3 до 6 баллов), в подгруппе 2.2 – $3,3 \pm 1,8$ (от 3 до 4 баллов). В подгруппе 2.3 – $3,8 \pm 0,47$ (от 3 до 4 баллов) и в подгруппе 2.4 $4,1 \pm 1,3$ (от 3 до 6 баллов). Через 24 часа уровень боли в основной группе составлял $2,14 \pm 0,62$ (от 1 до 3 баллов), в подгруппе 2.1 – $2 \pm 0,2$ (от 1 до 4 баллов), в подгруппе 2.2 – $1,9 \pm 0,32$ (от 1 до 3 баллов), в подгруппе 2.3 – $2,18 \pm 0,2$ (от 1 до 3 баллов) и в подгруппе 2.4 – $2,1 \pm 1,85$ (от 1 до 3 баллов).

4.6 Анализ общих осложнений после лапароскопической холецистэктомии.

В проспективной группе осложнения были выявлены у 40 (24%) пациентов. Из них, в подгруппе 2.1 осложнения I категории были представлены тошнотой и однократной рвотой у трех (9,6%) пациентов. Осложнения II категории возникли у одного (3,2%) пациента и были представлены гипертермией, потребовавшей коррекции антибактериальной терапии. Осложнений IIIа и более, в данной подгруппе отмечено не было.

У больных в подгруппе 2.2 осложнения I категории отмечены у пяти (6,4%) пациентов и также характеризовались наличием рвоты в послеоперационном периоде и выраженным болевым синдромом. Осложнения II категории выявлены в двух (2,6%) случаях и были представлены лихорадкой, купированной на фоне приема антибактериальных препаратов. Осложнения IIIа категории отмечены у одного (1,3%) пациента и представлены острым жидкостным скоплением, потребовавшим дренирования под УЗ-наведением. Осложнений IV и V не отмечено.

В подгруппе 2.3 Осложнения I категории отмечены у 6 (17,1%) больных и представлены диспептическими явлениями, купированным на фоне приема блокаторов дофаминовых рецепторов. Осложнения II категории были выявлены у трех (8,5%) пациентов и характеризовались гипертермией, образованием серомы в области послеоперационной раны, что потребовало

усиления антибактериальной терапии и вскрытия последней. Осложнения IIIa категории были выявлены у четырех (11,4%) больных и представлены жидкостными скоплениями и абсцессами подпеченочного пространства, потребовавшего дренирования под УЗ-наведением. Осложнений IV и V категории (летальный исход) отмечено не было.

В подгруппе 2.4 Осложнения I категории отмечены у пяти (22,7%) больных и представлены рвотой и лихорадкой, купированной на фоне стандартной консервативной терапии. Осложнения II категории выявлены у 6 (27,2%) пациентов и характеризовались гипертермией и нагноением послеоперационной раны, потребовавшее вскрытия абсцесса и коррекции антибактериальной терапии. Осложнения IIIa и IIIb категории были выявлены у двух (9%) больных и представлены абсцессами ложа удаленного желчного пузыря, потребовавшими дренирования как под местной, так и под общей анестезией. Обобщенные данные приведены в таблице 11.

Таблица 11.

Общие послеоперационные осложнения согласно классификации
Clavien-Dindo

Категория осложнений	Перспективная группа (n=166)			
	Подгруппа 2.1 (n=31)	Подгруппа 2.2 (n=78)	Подгруппа 2.3 (n=35)	Подгруппа 2.4 (n=22)
I	3 (9,6%)	5 (6,4%)	6 (17,1%)	5 (22,7%)
II	1 (3,2%)	2 (2,6%)	3 (8,5%)	6 (27,2)
IIIa	-	1 (1,3%)	4 (11,4%)	2 (9%)
IIIb	-	-	-	2 (9%)
IV/ V	-	-	-	-
Всего	4 (12,9%)	8 (10,2%)	13 (37,1%)	15 (68,1%)

При анализе данной таблицы стоит отметить, что у больных с холецистэктомией выполненной одномоментно, количество и тяжесть

послеоперационных осложнений значительно ниже, чем у пациентов других групп. Так в подгруппе 2.2 осложнения III категории выявлены в одном случае, в то время как у больных подгрупп 2.3 и 2.4 уже в четырех случаях.

4.7 Результаты гистологического исследования желчного пузыря у пациентов после лапароскопической холецистэктомии

В проспективной группе патологические изменения в стенке желчного пузыря были выявлены у 30 (18%) больных.

Так в подгруппе 2.1 изменения в стенке желчного пузыря были отмечены у трех (9,6%) пациентов. Они были представлены инфильтративными изменениями в области дна желчного пузыря, с присутствием в данной зоне лейкоцитов. Слоистость структур была сохранена. Данная гистологическая картина наиболее характерна для острого катарального холецистита.

В подгруппе 2.2 деструктивные формы холецистита были выявлены у 6 (7,6%) пациентов. Морфологическая картина, характеризовалась нарушением слоистости стенки желчного пузыря, диффузной полиморфной инфильтрацией с преобладанием сегментоядерных и нейтрофильных лейкоцитов в области дна и тела желчного пузыря. Данные изменения характерны для острого флегмонозного холецистита.

В подгруппе 2.3 у 8 (22,8%) больных была отмечена деструкция стенки желчного пузыря. В 7 случаях имело место нарушение слоистости стенки желчного пузыря, с диффузной полиморфной инфильтрацией дна, тела и шейки желчного пузыря и преобладанием в данной зоне сегментоядерных и нейтрофильных лейкоцитов. В одном случае гистологическое строение стенки желчного пузыря характеризовалось очаговым утолщением слизистой оболочки, ее гиперемией и гиперсекрецией слизи, с усилением клеточной инфильтрации поверхностных слоев слизистой оболочки и дистрофией эпителия, с набуханием и гипохромностью ядерных структур клеток, наиболее ярко выраженным в области шейки желчного пузыря, где также преобладали

сегментоядерные и нейтрофильные лейкоциты. В области дна и тела желчного пузыря встречались участки атрофии. Данная гистологическая картина характерна для острого гангренозного холецистита.

В подгруппе 2.4 деструктивная форма холецистита выявлена у 13 (59%) пациентов. В 9 случаях отмечена диффузная инфильтрация дна, тела и шейки желчного пузыря, с наличием большого количества нейтрофильных лейкоцитов. В остальных четырех случаях отмечена дистрофия эпителия с наличием участков атрофии в области тела желчного пузыря и преобладанием сегментоядерных и нейтрофильных лейкоцитов в области шейки желчного пузыря, что характерно для острого гангренозного холецистита. Данные цитометрического исследования удаленных желчных пузырей представлены в таблице 12.

Таблица 12.

Данные цитометрических исследований стенки желчных пузырей.

Количество клеток (1 мм*мм)

Группы	Проспективная группа (n=166)											
	Подгруппа 2.1.			Подгруппа 2.2			Подгруппа 2.3			Подгруппа 2.4		
Локализация	дно	тело	шейка	дно	тело	шейка	дно	тело	шейка	дно	тело	шейка
Лейкоциты	16,3± 1,34	6,7± 0,59	0,56± 1,8	19,6± 1,6	8,7± 1,3	0,67± 1,75	543± 5,2	769± 1,85	1298± 1,3	673± 5,8	865± 1,9	1408± 1,8
Лимфоциты	87± 1,9	1,4± 0,3	2,5± 0,32	81± 1,8	5,1± 1,95	5,8± 1,23	341± 6,3	329± 3,3	1056± 1,78	453± 7,1	421± 1,3	1536± 1,54
Плазмоциты	10± 1,8	0,3± 4,8	2,9± 0,67	16,3± 0,59	0,97± 1,83	4,3± 6,1	21± 1,98	5,1± 1,87	89± 0,34	65± 1,03	8,3± 0,7	101± 0,78

При анализе данных цитометрического исследования стенки желчного пузыря, можно отметить следующую закономерность, у пациентов первой и второй подгруппы наибольшее количество провоспалительных клеток локализуется в области дна желчного пузыря, в то время как у больных третьей и четвертой подгрупп их количество значительно увеличивается в теле и дне желчных пузырей.

4.8. Результаты посева желчи из желчного пузыря у пациентов после лапароскопической холецистэктомии

При оценке посевов желчи из желчного пузыря у пациентов подгруппы 2.1 проспективной группы, отмечен умеренный рост *Escherichia coli* в 6×10^3 КОЕ/мл (19,3%) случаях и умеренный рост *Enterococcus faecium* в 5×10^4 КОЕ/мл (16,1%) случаях, чувствительных к большинству β -лактамных антибактериальных препаратов.

При оценке бактериальной обсемененности желчи у пациентов подгруппы 2.2, культуры были представлены грамм положительными кокками и энтеробактериями примерно в равных долях (*Escherichia coli* 17×10^3 КОЕ/мл (21,7%); *Enterococcus faecium* 13×10^3 КОЕ/мл (16,6%)).

При исследовании посевов желчи у пациентов подгруппы 2.3, в 11×10^4 (31,4%) КОЕ/мл случаях была выявлена *Escherichia coli*, в 13×10^3 КОЕ/мл (37,1%) случаях *Enterococcus faecium* и у 2×10^3 КОЕ/мл (5,7%) больных *Enterococcus casseliflavus*.

При оценке бактериальной обсемененности желчи из желчного пузыря у пациентов подгруппы 2.4 в 10×10^4 КОЕ/мл (45,4%) случаях был выявлен диагностически значимый титр *Escherichia coli*. В четырех (18,1%) случаях диагностированы Грамм «+» кокки (*Enterococcus faecium* 2×10^3 КОЕ/мл и *Enterococcus casseliflavus* 2×10^4 КОЕ/мл), в одном 10^3 КОЕ/мл (4,5%) случае выявлена *Klebsiella pneumoniae* и у одного 10^5 КОЕ/мл (4,5%) больного обнаружена *Pseudomonas aeruginosa*. Результаты посевов желчи позволили более избирательно подходить к выбору антибактериальной терапии. Обобщенные данные представлены в таблице 13.

Таблица 13.

Качественный состав микрофлоры желчи

Вид микроорганизма	Перспективная группа (n=166)				Чувствительность
	Подгруппа 2.1 (n=31)	Подгруппа 2.2 (n=78)	Подгруппа 2.3 (n=35)	Подгруппа 2.4 (n=22)	
Escherichia Coli	6 (19,3%)	17 (21,8%)	11 (31,4%)	10 (45,4%)	MDS-33 (19,8%) MDR-11 (6,6%)
Enterococcus Faecium	5 (16,1%)	13 (16,6%)	13 (37,1%)	2 (9%)	MDS-25 (15%) MDR-8 (4,8%)
Enterococcus Casseliflavus	-	-	2 (5,7%)	2 (9%)	MDS-3 (1,8%) MDR-1 (0,6%)
Klebsiella Pneumonia	-	-	-	1 (4,5%)	MDR-1 (0,6%)
Pseudomonas aeruginosa	-	-	-	1 (4,5%)	MDR-1 (0,6%)
Нет роста микроорганизмов	20 (64,5%)	48 (61,5%)	9 (25,7%)	6 (27,2%)	

При анализе данной таблицы можно также отметить, что наименьшая обсемененность желчи из полости желчного пузыря отмечена у больных первой и второй подгрупп, в то время как у пациентов третьей и четвертой подгруппы качественный и количественный состав значительно возрастает.

С целью подтверждения вышеизложенных положений представляется клинический случай.

Клинический пример.

Больная С., 58 лет поступила в ГКБ им. С. П. Боткина в экстренном порядке с болевым абдоминальным синдромом. Из анамнеза: в течении двух дней отмечает боли в правом подреберье с иррадиацией в поясничную область. Отмечала однократную рвоту. Гипертермии, изменение цвета мочи, кала не отмечала. По результатам ультразвукового исследования органов гепатопанкреатобилиарной зоны диагностированы конкременты в желчном пузыре, диаметром до 6-8 мм. И расширение общего желчного протока до 8-9 мм. Конкрементов в просвете холедоха выявлено не было. По данным лабораторных методов исследований отмечено повышение уровня лейкоцитов крови до $11 \times 10^9/\text{л}$, также имело место повышение уровня трансаминаз крови: АСТ – 65 ед/л, АЛТ – 78 ед/л. Больной выполнена МРХГ, по результатам которой также выявлена билиарная гипертензия. Данных за холедохолитиаз не получено. Учитывая неоднозначные результаты инструментальных методов исследования, пациентки выполнена эндосонография желчных протоков, по результатам которой выявлено наличие микрохоледохолитиаза (2 конкремента в терминальном отделе холедоха, максимальным размером до 3мм.). Принято решение о выполнении одномоментного вмешательства (рисунок 27). Первым этапом выполнена эндоскопическая ретроградная холангиография с эндоскопической папиллосфинктеротомией и холедохолитоэкстракцией. Операция выполнена без технических сложностей. Вторым этапом выполнена лапароскопическая холецистэктомия. По результатам контрольного УЗИ органов гепатопанкреатобилиарной зоны, выполненного на первые сутки после операции, билиарной гипертензии, жидкостных скоплений в области операции выявлено не было. Пациент был выписан на вторые сутки. На рисунке 22 представлена интраоперационная картина.



Рисунок 22. Методика одномоментного гибридного вмешательства в лечении больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом.

На данном рисунке представлен первый этап одномоментного вмешательства, заключающийся в выполнении эндоскопической ретроградной холеледохолитоэкстракции. По завершению данного этапа, пациентки была выполнена лапароскопическая холецистэктомия (рисунок 22).

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неудовлетворительные результаты диагностики, а также хирургического лечения больных с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, наличие технических сложностей при выполнении холецистэктомии, наличие послеоперационных осложнений и неоднозначность имеющихся данных о сроках выполнения лапароскопической холецистэктомии после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии с эндоскопической папиллосфинктеротомией и холедохолитоэкстракцией, требуют поиска путей решения данной проблемы.

В соответствие с поставленной целью и задачами, нами было проведено ретроспективное и проспективное контролируемое параллельное открытое одноцентровое исследование, включающее 364 пациента, находившихся на лечении в отделении гепатопанкреатобилиарной хирургии №50 ГКБ им. С.П. Боткина.

На первом этапе работы, с целью ретроспективной оценки результатов лечения пациентов с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, проанализировано 198 больных. В данной группе всем пациентам с холецистохоледохолитиазом лапароскопическая холецистэктомия выполнялась на 14-30 сутки после эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции.

У больных ретроспективной группы основным методом диагностики холедохолитиаза являлось трансабдоминальное ультразвуковое исследование брюшной полости. При этом у 16 (8,1%) пациентов конкременты в желчном протоке на дооперационном этапе диагностированы не были. Чувствительность данного метода исследования составила 47,5%, специфичность 85,9%. Учитывая полученные результаты, в проспективной группе нами был пересмотрен протокол обследования больных. Так при отсутствии четкой визуализации конкрементов в холедохе по данным УЗИ

органов брюшной полости и наличия характерной клинической картины, минимальной билиарной гипертензии, нами выполнялась МРХПГ. Чувствительность данного метода составила 71% и специфичность 92,4%. При технической невозможности выполнения МРТ, мы прибегали к выполнению эндосонографии желчевыводящих протоков. Чувствительность данного метода составила 89,3%, а специфичность 94,8%. Также у части пациентов, при отсутствии четкой визуализации конкрементов по данным УЗИ органов брюшной полости, нами было выполнено комплексное обследование, включающее применение МРХГ и ЭУС ГПБЗ при этом чувствительность метода составила 91,3%, а специфичность 98,7%.

Учитывая показатели выявления холедохолитиаза у пациентов ретроспективной и проспективной групп, можно сделать следующие выводы, что наиболее оптимальным является применение комплекса диагностических процедур (МРХПГ+ ЭУС), что позволяет составить целостное представление о наличии холедохолитиаза практически в 100% случаях ($p=0,046$). Это в свою очередь, помогает принять своевременное решение об оперативном лечении.

Принимая во внимание данные корреляционного анализа, у пациентов проспективной группы, мы прибегли к более активной тактике в отношении сроков выполнения лапароскопической холецистэктомии после эндоскопической ретроградной холангиографии с эндоскопической папиллосфинктеротомией и холедохолитоэкстракцией. Однако, в связи с наличием больных с осложненными формами холедохолитиаза и связанных с этим риском развития как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений, нами были применены критерии в выполнении холецистэктомии на разные сроки после ЭРХГ, ЭПСТ и холедохолитоэкстракции.

Так одномоментная лапароскопическая холецистэктомия выполнялась у больных с единичными (1-3) бессимптомными, подвижными конкрементами холедоха, удаленными без технических сложностей при эндоскопической ретроградной папиллосфинктеротомии с холедохолитоэкстракцией, а также

при отсутствие механической желтухи, холангита и билиарного панкреатита. В случае эндоскопической ретроградной холангиографии с папиллосфинктеротимией и холедохолитоэкстракцией, выполненной с некоторыми техническими сложностями, у пациентов с единичными (1-3), бессимптомными конкрементами холедоха, холецистэктомию откладывали и проводили на 1-3 сутки, при условии отсутствия гиперамилаземии и клиники острого панкреатита в первые сутки после ретроградного вмешательства на желчных протоках. При наличии у пациента механической желтухи класса «А» и «В» по Э.И. Гальперину, а также билиарного панкреатита легкой степени тяжести, холецистэктомия осуществлялась на 4-7 сутки, по нормализации лабораторных показателей и стихания воспалительных явлений. И у больных с острым билиарным панкреатитом средней и тяжелой степени тяжести, механической желтухой класса «В» и «С» по Э.И. Гальперину, а также острым гнойным холангитом и множественным холедохолитиазом, лапароскопическую холецистэктомию производили в плановом порядке по купированию воспалительных явлений, на 14-30 сутки.

5.1 Анализ интраоперационных сложностей у пациентов ретроспективной и проспективной группы

При анализе результатов лечения пациентов ретроспективной группы наличие технических сложностей согласно TG18, было отмечено у 80 (40,4%) больных. При этом интраоперационные сложности в 5 и 6 баллов выявлены у 16 (8%) пациентов, среди которых выявлен холецисто-тонкокишечный свищ, что потребовало прибегнуть к конверсии ($p < 0,001$). В то время как у больных проспективной группы мы наблюдаем снижение как количества, так и тяжести интраоперационных сложностей 33 (19,8%). В большинстве случаев технические сложности при выполнении холецистэктомии были представлены двумя и тремя баллами. Однако необходимо заметить увеличение интраоперационных технических сложностей при увеличении времени между ЭРХГ, ЭПСТ, холедохолитоэкстракцией и лапароскопической

3 сутки, время вмешательства составило $30 \pm 9,5$ минут и $37,5 \pm 3$ минуты соответственно, в отличие от пациентов с холецистэктомией выполненной на более поздних сроках. В подгруппе 2.3 продолжительность оперативного вмешательства составила 69 ± 8 минут и в подгруппе 2.4 - 85 ± 9 минут ($p = 0,034$) (таблица 14).

Таблица 14.

Длительность выполнения лапароскопической холецистэктомии у пациентов ретроспективной и проспективной группы.

Показатель	Категории	n	Длительность операции		p
			Me*	Q ₁ – Q ₃ *	
Группа	Ретроспективная группа	198	57	45 – 70	0,034
	Подгруппа 2.1	31	35	30 – 42	
	Подгруппа 2.2	78	40	35 – 55	
	Подгруппа 2.3	35	55	45 – 65	
	Подгруппа 2.4	22	65	50 – 84	

*Me-среднее значение; *Q₁-начальное значение; Q₃-конечное значение

В таблице представлено среднее время выполнения лапароскопической холецистэктомии у пациентов всех групп. Так у больных ретроспективной группы, а также у больных третьей и четвертой подгрупп проспективной группы время выполнения холецистэктомии находилось в диапазоне от 45 до 84 минут, в то время как у пациентов первой и второй подгруппы среднее время выполнения лапароскопической холецистэктомии составило 35 и 40 минут соответственно.

5.3 Анализ послеоперационных осложнений у пациентов ретроспективной и проспективной группы

Сравнительный анализ послеоперационных осложнений также показал большее количество негативных событий после операций у больных

ретроспективной группы 88 (44,4%). Так осложнения I категории были отмечены у 44 (22,2%), осложнения II категории имели место в 27 (13,6%) случаях и осложнения IIIa и IIIb категории выявлены у 15 (7,5%) больных. Осложнения IV и V категории были выявлены у двух (1%) пациентов ($p = 0,050$). У пациентов проспективной группы их количество составило 40 (24%). В подгруппе 2.1 осложнения были выявлены лишь у четырех (12,9%), I и II категориями. В подгруппе 2.2. осложнения отмечены у 8 (10,2%) пациентов, и характеризовались I и II категориями. В подгруппе 2.3 количество послеоперационных осложнений составило 13 (37,1%) и в четырех случаях они были представлены IIIa категорией. В подгруппе 2.4 осложнения были выявлены у 15 (68,1%) пациентов. При этом IIIa и IIIb категории были представлены у четырех больных (таблица 15).

Таблица 15.

Анализ показателя "Группа" в зависимости от показателя "Осложнения"

Показатель	Категории	Осложнения				P*
		без осложнений	Clavien-Dindo I	Clavien-Dindo II	Clavien-Dindo III	
Группа	Ретроспективная группа	112 (46,3)	45 (71,4)	26 (70,3)	15 (71,4)	0,05
	Подгруппа 2.1	27 (11,2)	3 (4,8)	1 (2,7)	0 (0,0)	
	Подгруппа 2.2	69 (28,5)	5 (7,9)	2 (5,4)	1 (4,8)	
	Подгруппа 2.3	27 (11,2)	5 (7,9)	2 (5,4)	1 (4,8)	
	Подгруппа 2.4	7 (2,9)	5 (7,9)	6 (16,2)	4 (19,0)	

5.4 Анализ морфологических изменений стенки желчного пузыря у пациентов ретроспективной и проспективной группы

При оценке морфологической картины удаленных желчных пузырей, мы наблюдали наличие деструктивных форм у пациентов ретроспективной

группы в 86 (43,3%) случаях, при этом преобладали изменения характерные для флегмонозного (27,7%) и гангренозного холецистита (7,5%). В то время как у больных проспективной группе было отмечено уменьшение как количества деструктивных форм, так и тяжести степени деструкции. Так в проспективной группе деструктивные формы холецистита были выявлены всего в 30 (18%) случаях. Из них в подгруппе 2.1 изменения в стенки желчного пузыря были отмечены лишь у трех (9,6%) больных, в подгруппе 2.2 у 6 (7,6%) пациентов, в подгруппе 2.3 у 8 (22,8%) и в подгруппе 2.4 у 13 (59%) больных. Обобщённые данные в процентном соотношении приведены на рисунке 24.

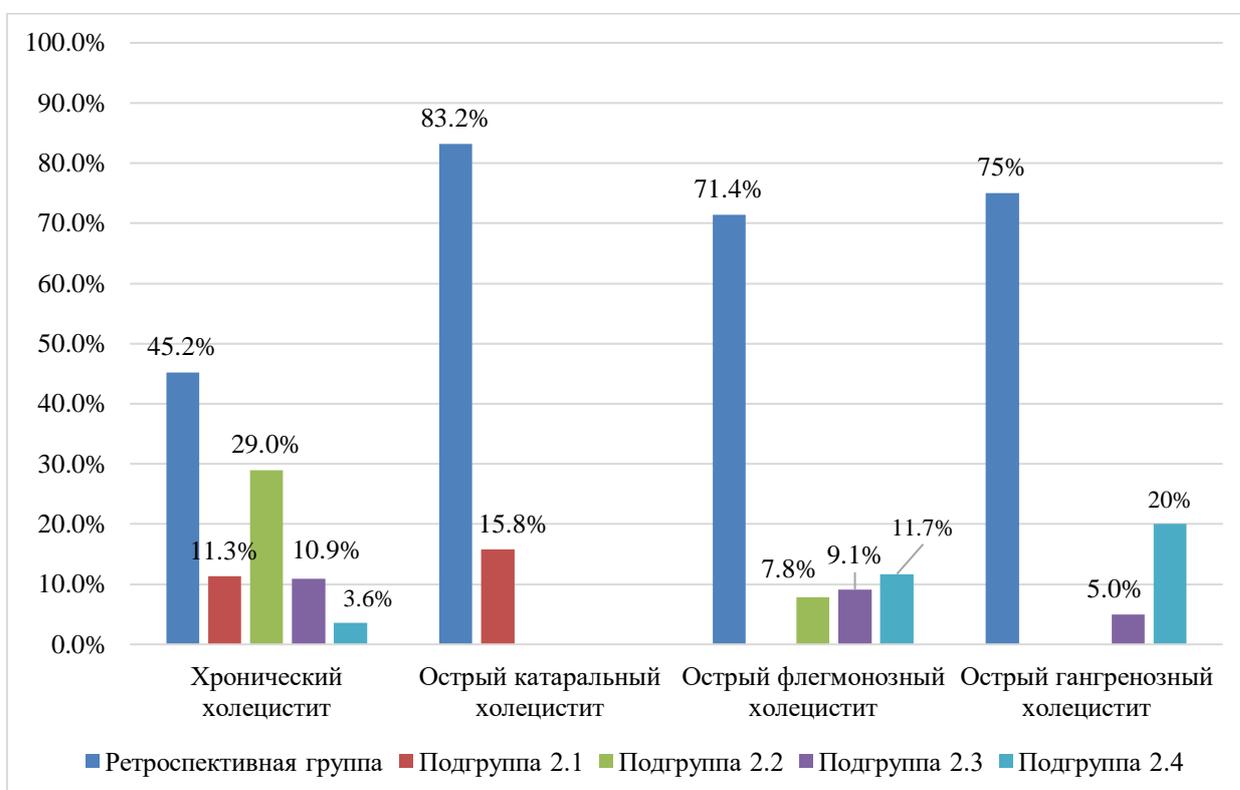


Рисунок 24. Диаграмма распределения патоморфологических изменений стенки желчного пузыря у пациентов ретроспективной и проспективной группы.

Также у пациентов ретроспективной группы, нами было отмечено, что наиболее количество деструктивных форм холециститов выявлено на 18-25 сутки. Однако гангренозные изменения возникли у больных, которым холецистэктомия выполнялась на 25-30 сутки (таблица 18).

Таблица 18.

Зависимость возникновения деструктивных форм холецистита от сроков выполнения ЛХЭ.

Показатель	Категории		Время до выполнения ЛХЭ		p
			Me*	Q ₁ – Q ₃ *	
Морфология желчного пузыря	ОКХ	16	15	14-20	<0,001
	ОФХ	55	20	18-25	
	ОГХ	15	27	25-30	

*Me-среднее значение, *Q₁-начальное значение, Q₃-конечное значение

5.5 Анализ посевов желчи из полости желчного пузыря у пациентов ретроспективной и проспективной группы

Также, нами производился анализ посевов желчи из полости удаленного желчного пузыря. По этим данным, у пациентов ретроспективной группы диагностически значимый титр бактериальной обсемененности желчи был отмечен в 101 (51%) случае. При этом преобладала Грамм «+» флора, она наблюдалась у 49 (24,7%) больных. В 45 (22,7%) случаях выявлено наличие кишечной палочки, также, в пяти случаях была выявлена Грамм «-» клебсиелла и в двух случаях синегнойная палочка. В проспективной группе бактериальная обсемененность желчи выявлена более чем в половине случаев (87 (52,4%)). Однако, стоит отметить, что у больных с холецистэктомией выполненной одномоментно, патогенная микрофлора выявлена в 11 (35,4%) случаях. В подгруппе 2.2 вторичное инфицирование отмечено уже у 30 (38,4%) больных. Подгруппа 2.3 характеризовалось увеличением как количества 26 (74,2%), так и титра микроорганизмов. В подгруппе 2.4, патогенная микрофлора была выявлена в 17 (77,2%) случаях (рисунок 25).

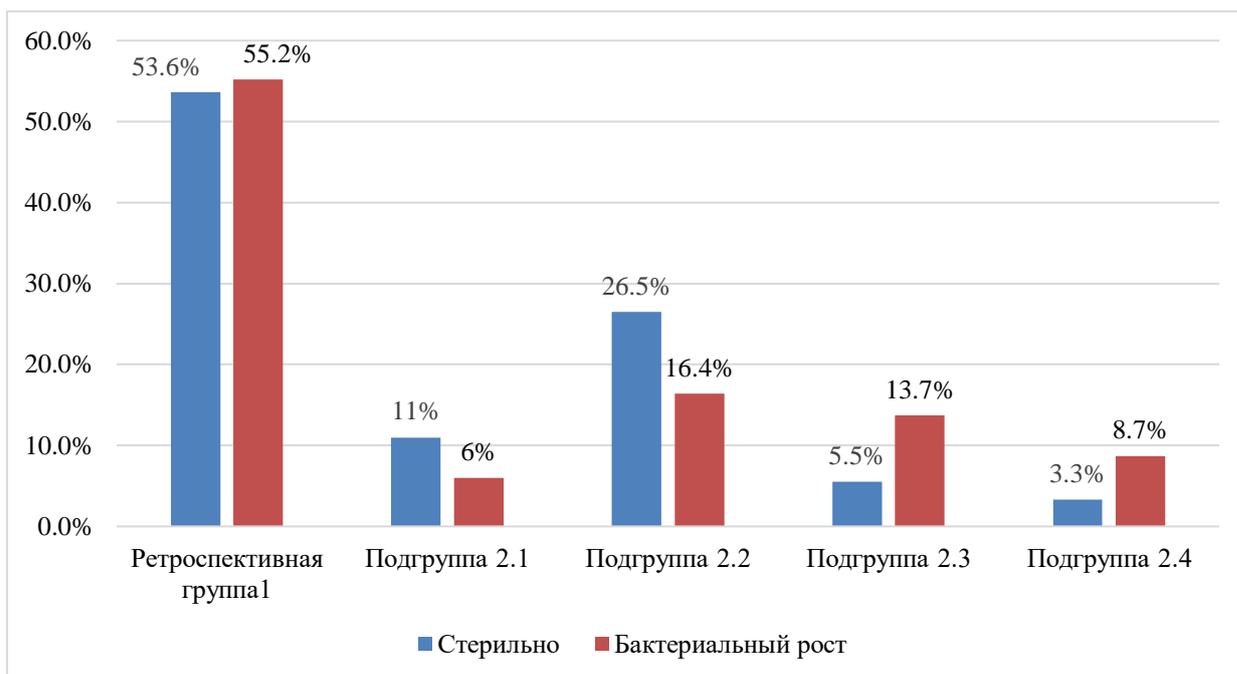


Рисунок 25. Диаграмма бактериальной обсемененность желчи у пациентов ретроспективной и проспективной группы

Также стоит отметить, что у пациентов в ретроспективной группе выявлено более чем 20% случаев микроорганизмов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, не отвечающих на действие даже самых современных антибактериальных препаратов. При этом у пациентов проспективной группы можно отметить резкое сокращение количества микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью (13% случаев) и исчезновением микроорганизмов с широкой лекарственной устойчивостью.

Заключение.

Таким образом, на основании проведенного анализа ими было выявлено, что сроки выполнения лапароскопической холецистэктомии после эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции, служат ведущим фактором, влияющим на результаты лечения пациентов с холецистохоледохолитиазом. При увеличении последних, нарастают технические сложности при выполнении лапароскопической холецистэктомии, возрастает количество деструктивных форм холециститов, происходит усиление роста бактериальной микрофлоры желчи из полости

желчного пузыря, следствием чего является увеличение количества послеоперационных осложнений.

Несомненно, наиболее оптимальным вариантом лечения сочетанного холецистохоледохолитиаза является одномоментное выполнение эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции и лапароскопической холецистэктомии. Однако, не всегда на практике возможно применение подобных гибридных операций как в связи с возможным развитием осложнений во время ретроградного вмешательства, так и в связи с необходимостью наличия технического обеспечения.

ВЫВОДЫ

1. Анализ результатов лечения больных ретроспективной группы показал, что с увеличением сроков между эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракцией и лапароскопической холецистэктомией, повышается техническая сложность хирургического вмешательства ($p=0,048$), количество послеоперационных осложнений ($p<0,001$), доля деструктивных форм холециститов ($p=0,05$), а также численность патогенной микрофлоры в полости желчного пузыря ($p=0,02$);

2. Критериями, определяющими оптимальные сроки выполнения лапароскопической холецистэктомии после эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции является механическая желтуха, билиарный панкреатит и острый холангит ($p<0,001$);

3. Пациентам с единичными, бессимптомными конкрементами холедоха, удаленными без технических сложностей, показано выполнение лапароскопической холецистэктомии одномоментно. В случае удаления конкрементов холедоха с некоторыми техническими сложностями, рекомендовано выполнение холецистэктомии в первые трое суток. Пациентам с механической желтухой класса «А» по Э.И. Гальперину, острым билиарным панкреатитом легкой степени тяжести, показано выполнение лапароскопической холецистэктомии на 4-7 сутки. Во всех остальных случаях рекомендуется выполнять лапароскопическую холецистэктомию на 14-30 сутки ($p=0,046$);

4. Выполнение одномоментного гибридного вмешательства у пациентов с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, эффективно и безопасно при условии строгого соблюдения критериев отбора больных ($p=0,031$);

5. Разработан алгоритм лечения больных с хроническим калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом, с применением гибридных хирургических технологий, позволяющий

уменьшить технические сложности при выполнении лапароскопической холецистэктомии ($p=0,05$), снизить количество послеоперационных осложнений ($p=0,001$), сократить количество деструктивных форм холециститов ($p=0,005$), а также численность патогенной микрофлоры в полости желчного пузыря ($p=0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом наряду со стандартными методами диагностики (УЗИ органов гепатопанкреатобилиарной зоны, МРХГ), в сомнительных случаях, необходимо выполнять эндоскопическую ультрасонографию желчевыводящих протоков, с целью оценки количества и размеров конкрементов;

2. Наиболее оптимальным вариантом хирургического лечения пациентов с осложненной формой желчнокаменной болезни является выполнение одномоментного гибридного вмешательства, включающего эндоскопическую ретроградную холедохолитоэкстракцию и лапароскопическую холецистэктомию.

3. У пациентов с единичными бессимптомными конкрементами холедоха наиболее оптимальным является выполнение лапароскопической холецистэктомии одномоментно, либо в первые сутки после эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции;

4. Лапароскопическая холецистэктомия в течение первых трех суток может быть выполнена у пациентов после эндоскопической ретроградной холангиографии с эндоскопической папиллосфинктеротомией и холедохолитоэкстракцией выполненной с техническими сложностями (незначительное кровотечение из зоны папиллотомного разреза, многократные канюляции холедоха, канюляция главного панкреатического протока), но при отсутствии клинико-инструментальной картины острого панкреатита и механической желтухи;

5. При имеющейся у пациента клинической картине механической желтухи класса «А» по Э.И. Гальперину, острого билиарного панкреатита легкой степени тяжести, рекомендовано выполнение лапароскопической холецистэктомии на 4-7 сутки. Во всех остальных случаях рекомендуется выполнять лапароскопическую холецистэктомию на 14-30 сутки, после

стабилизации состояния больного, нормализации лабораторных показателей и купирования воспалительных явлений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор сердечно благодарит за постоянную помощь своего научного руководителя – член-корреспондента РАН, профессора Шабунина Алексея Васильевича (заведующего кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Автор благодарит за помощь в наборе диссертационного материала весь коллектив хирургической клиники Боткинской больницы в лице главного врача, профессора Шабунина Алексея Васильевича, заместителя главного врача по медицинской части, д. м. н., проф. Багателия Зураба Антоновича, заместителя главного врача по хирургии, д. м. н., проф. Бедина Владимира Владимировича, заместителя главного врача по онкологии, к.м.н., доцента Грекова Дмитрия Николаевича, заведующего отделением хирургии печени и поджелудочной железы, д. м. н., профессора Тавобилова Михаила Михайловича, врача-хирурга отделения хирургии печени и поджелудочной железы, к. м. н. Карпова Алексея Андреевича.

Автор благодарит за помощь в проведении эндоскопических вмешательств коллектив отделения эндоскопии, в лице заведующего отделением эндоскопии, д. м. н., профессора Коржевой Ирины Юрьевны.

Автор благодарит за помощь в проведении исследования заведующего центром амбулаторной онкологической помощи, к. м. н., доцента Лебедева Сергея Сергеевича, врача ультразвуковой диагностики Иванову Наталью Александровну.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Farthing M. Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe / M. Farthing, S. E. Roberts, D. G., Samuel D. G. // *United European Gastroenterol J.* - 2014. - 2. - P. 539 – 543.
2. Shabanzadeh D. M. Incidence of gallstone disease and complications / D. M. Shabanzadeh // *Curr Opin Gastroenterol.* - 2018. - 34. - P. 81 – 89.
3. Шабунин А.В. Оптимизация лечебно-диагностической тактики у больных с холедохолитиазом / А. В. Шабунин, В. В. Бедин, М. М. Тавобилов, А. А. Карпов, П. А. Дроздов, И. Ю. Коржева // *Московский хирургический журнал.* - 2018. - №3. - С. 24.
4. Козлов П. В. Внутрпеченочный холестаз беременных / П. В. Козлов, И. В. Самсонова // *РМЖ. Мать и дитя.* - 2019. - №2(4). - С. 274 - 279.
5. Шаповальянц С. Г. Хирургическая тактика лечения холедохолитиаза, осложненного механической желтухой, у больных с измененной анатомией билиарной области / С. Г. Шаповальянц, Т. Б. Ардасенов, Е. Д. Федоров // *Хирургия им. Н.И. Пирогова.* - 2011. - №10. – С. 35 - 38.
6. Королев М. П. Холедохолитиаз в нестандартных ситуациях: возможности комбинированных методов малоинвазивного вмешательства / М. П. Королев, Л. Е. Федотов, Р.Г. Аванесян, Г. А. Хусейнов // *Вестник хирургии.* - 2012. – Т.171 - №4 – С. 74-78.
7. Acosta J. M. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis / J. M. Acosta, C. L. Ledesma // *N. Engl. J. Med.* - 1974. - №290 (9). - P. 484–487.
8. Cohn E. M. The diagnosis of common duct stones by intravenous cholangiography compared with common duct exploration / E. M. Cohn, H. D. Freiman // *Am J Gastroenterol.* - 1961. - № 35. - P. 513–517.
9. Kondo S. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography / S. Kondo, H. Isayama, M. Akahane, N.

Toda, N. Sasahira, Y. Nakai, N. Yamamoto, K. Hirano, Y. Komatsu, M. Tada // *Eur J Radiol.* - 2005. - №54. - P. 271–275.

10. Machi J. Laparoscopic ultrasonography versus operative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: review of the literature and a comparison with open intraoperative ultrasonography / J. Machi, T. Tateishi, A. J. Oishi, N. L. Furumoto, R. H. Oishi, S. Uchida, B. Sigel // *J Am Coll Surg.* - 1999. - №188. - P. 360 – 367.

11. Сайфутдинов И. М. Сравнительная оценка эффективности оригинального и традиционного способов эндоскопического лечения холедохолитиаза / И. М. Сайфутдинов, Д. М. Красильников, Р. Н. Хайруллин, Л. Е. Славин, Р. Т. Зимагулов, М. В. Панасюк // *Эндоскопическая хирургия.* - 2019. - №25 (4). - P. 5-11.

12. Guan G. Comparing a single-staged laparoscopic cholecystectomy with common bile duct exploration versus a two-staged endoscopic sphincterotomy followed by laparoscopic cholecystectomy / G. Guan, C. Sun, Y. Ren, Z. Zhao, S. Ning // *Surgery.* - 2018. - №164 (5). - P.1030 - 1034.

13. Parikh M. P. Temporal trends in utilization and outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute cholangitis due to choledocholithiasis from 1998 to 2012 / M. P. Parikh, N. M. Gupta, P. N. Thota, R. Lopez, M. R. Sanaka // *Surg Endosc.* - 2018. - № 32 (4). - P. 1740 - 1748.

14. Reinders J. S. Incidence of Bactobilia increases over time after endoscopic sphincterotomy / J. S. Reinders, K. Kortram, B. Vlamincx // *Dig Surg.* - 2011. - № 28. - P. 288 – 292.

15. Rizzuto A. Intraoperative Cholangiography During Cholecystectomy in Sequential Treatment of Cholecystocholedocholithiasis: To Be, or Not to Be, That Is the Question A Cohort Study / A. Rizzuto, M. Fabozzi, A. Settembre, S. Reggio, E. Tartaglia, S. Di Saverio, P. Angelini, V. Silvestri, C. Mignogna, R. Serra, S. De Franciscis, L. De Luca, D. Cuccurullo, F. Corcione // *Int J Surg.* - 2018. - P. 53 - 58.

16. Вовк Е.И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: лечение или профилактика? / Е. И. Вовк // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* - 2010. - № 2. - С. 4.
17. Воротынцев А. С. Современные представления о диагностике и лечении желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита / А. С. Воротынцев // *Лечащий врач.* - 2012. - № 2. – С. 54 - 58.
18. Калинин А. В. Желчнокаменная болезнь / А. В. Калинин *Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение: руководство для врачей* // М.: Миклош. 2007. - С. 515 - 534.
19. Ibitoye B. O. Prevalence and complications of gallstone disease among pregnant women in a Nigerian hospital / B. O. Ibitoye, A. O. Adisa, O. N. Makinde, A. O. Ijarotimi // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2014. - №125 (1). - P. 41 - 43.
20. Zheng Y. Gallstone disease and increased risk of mortality: Two large prospective studies in US men and women / Y. Zheng, M. Xu, Y. Heianza, W. Ma, T. Wang, D. Sun, C. M. Albert, F. B. Hu, K. M. Rexrode, J. E. Manson, L. Qi // *Gastroenterol Hepatol.* - 2018. - № 33 (11). - P. 1925 - 1931.
21. Rebholz C. Genetics of gallstone disease / C. Rebholz, M. Krawczyk, F. Lammert // *Eur J Clin Invest.* - 2018. - №48 (7). - P. 129 - 135.
22. Вахрушев Я. М. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика /Я. М. Вахрушев, Н. А. Хохлачёва // *Архив внутренней медицины.* - 2016. - Т.3. № 29. - С. 30 - 35.
23. Hess E. Gallstones in pregnancy / E. Hess, R. P. Thumbadoo, E. Thorne, K. McNamee // *Br J Hosp Med (Lond).* - 2021. - № 2. 82 (2) - P. 1 - 8.
24. Labib P. L. Intraoperative ultrasound versus fluorescence and X-ray cholangiography for the identification of bile duct stones, biliary anatomy and bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: Time for a randomized controlled trial? / P. L. Labib, S. Aroori // *Br J Surg.* - 2020. - № 107 (11) - P. 563.
25. Copelan A. Choledocholithiasis: Diagnosis and Management / A. Copelan, B. S. Kapoor // *Tech Vasc Interv Radiol.* - 2015. - № 18 (4) - P. 244 - 55.

26. Schwartz S.I. Gallbladder and extrahepatic biliary system / S. I. Schwartz, R. C. Lillehei, G. T. Shires, F. C. Spencer, E.H. Storer, et all. // Principles of Surgery. - 1974. - P. 1221–1254.

27. Габриэль С.А. Современные малоинвазивные вмешательства в лечении больных с холедохолитиазом / С. А. Габриэль, В. И. Оноприев // Кубанский науч. мед. вестн. – 2012. – Т. 133, № 4. – С. 29-37.

28. Charcot J. M. Leçons sur les maladies du foie, des voies biliaires et des reins / J. M. Charcot // Paris: Faculté de Médecine de Paris. - 1877.

29. Williams E. J. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS) / E.J. Williams, J. Green, I. Beckingham, R. Parks, D. Martin, M. Lombard // Gut. - 2008. - № 57. - P. 1004–1021.

30. Reinders J. S. Incidence of Bactobilia increases over time after endoscopic sphincterotomy / J. S. Reinders, K. Kortram, B. Vlamincx // Dig Surg. - 2011. - № 28. - P. 288 – 292.

31. Sarli L. Scoring system to predict asymptomatic choledocholithiasis before laparoscopic cholecystectomy. A matched case-control study / L. Sarli, R. Costi, S. Gobbi, D. Iusco, G. Sgobba, L. Roncoroni // Surg Endosc. - 2003. - №17 - P. 1396–1403.

32. Barkun A. N. Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. McGill Gallstone Treatment Group / A. N. Barkun, J. S. Barkun, G. M. Fried, G. Ghitulescu, O. Steinmetz, C. Pham, J.L. Meakins, C. A. Goresky // Ann Surg. - 1994. - №220. - P 32–39.

33. Houdart R. Predicting common bile duct lithiasis: determination and prospective validation of a model predicting low risk. / R. Houdart, T. Perniceni, B. Darne, M. Salmeron, J.F. Simon // Am J Surg. - 1995. - №170. - P. 38–43.

34. Maple J. T. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. / J. T. Maple, T. Ben-Menachem, M. A. Anderson, V. Appalaneni, S. Banerjee, B. D. Cash, L. Fisher, M. E. Harrison, R. D. Fanelli, N. Fukami, S.O. Ikenberry, R. Jain, K. Khan, M. L.

Krinsky, L. Strohmeyer, J. A. Dominitz // *Gastrointest Endosc.* - 2010. - №71. - P. 1–9.

35. Topal B. The value of magnetic resonance cholangiopancreatography in predicting common bile duct stones in patients with gallstone disease. / B. Topal, M. Van de Moortel, S. Fieuws, D. Vanbeckevoort, W. Van Steenberg, R. Aerts, F. Penninckx // *Br J Surg.* – 2003. - № 90. - P. 42 - 47.

36. Costi R. Preoperative ultrasonographic assessment of the number and size of gallbladder stones: is it a useful predictor of asymptomatic choledochal lithiasis? / R. Costi, L. Sarli, G. Caruso, D. Iusco, S. Gobbi, V. Violi, L. Roncoroni // *J Ultrasound Med.* – 2002. - № 21. - P. 971 - 976.

37. Stott M. A. Ultrasound of the common bile duct in patients undergoing cholecystectomy / M. A. Stott, P. A. Farrands, P. B. Guyer, K. C. Dewbury, J. J. Browning, R. Sutton // *J Clin Ultrasound.* – 1991. - №19 – P. 73–76.

38. Majeed A.W. Common duct diameter as an independent predictor of choledocholithiasis: is it useful? / A. W. Majeed, B. Ross, A. G. Johnson, M. W. Reed // *Clin Radiol.* – 1999. - № 54 – P. 170–172.

39. Mitchell S.E. A comparison of computed tomography and sonography in choledocholithiasis / S.E. Mitchell, R.A. Clark // *AJR Am J Roentgenol.* – 1984. №142. - P.729–733.

40. Anderson S. W. Detection of biliary duct narrowing and choledocholithiasis: accuracy of portal venous phase multidetector CT / Anderson S. W, Rho E., Soto J. A. // *Radiology.* – 2008. - № 247. - P. 418 – 427.

41. Soto J. A. Diagnosing bile duct stones: comparison of unenhanced helical CT, oral contrast-enhanced CT cholangiography, and MR cholangiography / J. A. Soto, O. Alvarez, F. Múnera, S. M. Velez, J. Valencia, N. Ramírez // *AJR Am J Roentgenol.* – 2000. - №175 - P. 1127 – 1134.

42. Алиев М. А. Диагностическая точность магнитно-резонансной холангиографии и ультразвукового исследования при выявлении холедохолитиаза / М. А. Алиев, Б. Б. Баймаханов, Е. А. Ахметов // *Материалы*

Всероссийского конгресса лучевых диагностов: сборник научных работ. – М., 2007. – С. 15 – 16.

43. Ainsworth A. P. Is there a difference in diagnostic accuracy and clinical impact between endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography? / A. P. Ainsworth, S. R. Rafaelsen, P. A. Wamberg, J. Durup, T. K. Pless, M. B. Mortensen // *Endoscopy*. – 2003. - №35 - P. 1029 – 1032.

44. Verma D. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis / D. Verma, A. Kapadia, G. M. Eisen, D. G. Adler. // *Gastrointest Endosc*. - 2006. - №64. - P. 248–254.

45. Romagnuolo J. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease / J. Romagnuolo, M. Bardou, E. Rahme, L. Joseph, C. Reinhold, A.N. Barkun // *Ann Intern Med*. – 2003.- № 139. - P. 547–557.

46. Васильев А. Ю. Магнитно-резонансная холангиография в диагностике заболеваний желчевыводящих путей / А. Ю. Васильев, В. А. Ратников // М.: Медицина. - 2006. – С. 200.

47. Karakan T. EUS versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a prospective randomized trial / T. Karakan, M. Cindoruk, H. Alagozlu, M. Ergun, S. Dumlu, S. Unal. // *Gastrointest Endosc*. – 2009. - № 69. – P. 244 – 252.

48. Maple J.T. ASGE Standards of Practice Committee, The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis / J.T. Maple, T. Ben-Menachem, M.A. Anderson, V. Appalaneni, S. Banerjee, B. D. Cash, L. Fisher, M.E. Harrison, R. D. Fanelli, N. Fukami, S. O. Ikenberry, R. Jain, K. Khan, M. L. Krinsky, L. Strohmeyer, J. A. Dominitz // *Gastrointest Endosc*. – 2010. - № 71. – P. 1 – 9.

49. Polkowski M. Endoscopic ultrasound versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a randomized trial comparing two management strategies / M. Polkowski, J. Regula, A. Tilszer, E. Butruk. // *Endoscopy*. 2007. - № 39. – P. 296 – 303.

50. Bournet B. Early morbidity of endoscopic ultrasound: 13 years' experience at a referral center / B. Bournet, I. Miguères, M. Delacroix, D. Vigouroux, J. L. Bornet, J. Escourrou, L. Buscail. // *Endoscopy*. – 2006. - № 38. - P. 349 – 354.

51. Petrov M. S. Systematic review of endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis / M. S. Petrov, T. J. Savides // *Br J Surg*. – 2009. - № 96. – P. 967 – 974.

52. Prat F. Prospective controlled study of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common-bileduct lithiasis / F. Prat, G. Amouyal, P. Amouyal, G. Pelletier, J. Fritsch, A.D. Choury, C. Buffet, J.P. Etienne. // *Lancet*. – 1996. - № 347. – P. 75 – 79.

53. Tseng L. J. Over-the-wire US catheter probe as an adjunct to ERCP in the detection of choledocholithiasis / L. J. Tseng, Y. T. Jao, L. R. Mo, R. C. Lin // *Gastrointest Endosc*. – 2001. - № 54. – P. 720 – 723.

54. Macintyre I. M. Operative cholangiography: a study of observer variation / I. M. Macintyre, I. A. Goulbourne, J. M. Gollock, D. C. Grieve // *J R Coll Surg Edinb*. 1988. № 33. – P. 65 – 67.

55. Swanstrom L. L. Laparoscopic treatment of known choledocholithiasis / L. L. Swanstrom, D. R. Marcus, T. Kenyon // *Surg Endosc*. – 1996. - №10. – P. 526 – 528.

56. Rhodes M. Randomised trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography for common bile duct stones / M. Rhodes, L. Sussman, L. Cohen, M. P. Lewis // *Lancet*. – 1998. - №351. – P. 159 – 161.

57. Heinerman P. M. Selective ERCP and preoperative stone removal in bile duct surgery / P. M. Heinerman, O. Boeckl, W. Pimpl // *Ann Surg*. – 1989. - № 209. – P. 267 – 272.

58. Lu J. Efficacy of intraductal ultrasonography in the diagnosis of non-opaque choledocholith / J. Lu, C. Y. Guo, X. F. Xu, X. P. Wang, R. Wan // *World J Gastroenterol.* – 2012. - № 18. – P. 275 – 278.

59. Wehrmann T. Catheter probe extraductal ultrasonography vs. conventional endoscopic ultrasonography for detection of bile duct stones / T. Wehrmann, K. Martchenko, A. Riphaus // *Endoscopy.* – 2009. - № 41. – P. 133–137.

60. Huang S. W. Residual common bile duct stones on direct peroral cholangioscopy using ultraslim endoscope / S. W. Huang, C. H. Lin, M. S. Lee, Y. K. Tsou, K. F. Sung // *World J Gastroenterol.* – 2013. - №19. – P. 4966 – 4972.

61. Parsi M. A. Diagnostic and therapeutic cholangiopancreatography: performance of a new digital cholangioscope / M. A. Parsi, S. Jang, M. Sanaka, T. Stevens, J. J. Vargo // *Gastrointest Endosc.* – 2014. - № 79. – P. 936 – 942.

62. Hicken N. F. Cholangiography: Visualization of the gallbladder and bile ducts during and after operation / N. F. Hicken, R. R. Best, H. B. Hunt // *Ann Surg.* - 1936. - №103. – P. 210 – 229.

63. Ford J. A. Systematic review of intraoperative cholangiography in cholecystectomy / J. A. Ford, M. Soop, J. Du, B. P. Loveday, M. Rodgerst // *Br J Surg.* – 2012. - № 99. – P. 160 – 167.

64. Díaz-Osuna J. J. Use of intraoperative cholangiography in patients diagnosed with choledocholithiasis with preoperative imaging or endoscopic study / J. J. Díaz-Osuna, A. Leyva-Alvizo, C.E. Chávez-Pérez // *Cir Cir.* – 2019. - № 87(2). – P. 146 - 150.

65. Ragulin-Coyne E. Is routine intraoperative cholangiogram necessary in the twenty-first century? A national view / E. Ragulin-Coyne, E.R. Witkowski, Z. Chau, S. C. Ng, H. P. Santry, M. P. Callery, S. A. Shah, J. F. Tseng // *J Gastrointest Surg.* - 2013. - №17. – P. 434 – 442.

66. Machi J. Routine laparoscopic ultrasound can significantly reduce the need for selective intraoperative cholangiography during cholecystectomy / J.

Machi, A. J. .Oishi, T. Tajiri, K. M. Murayama, N. L. Furumoto, R. H. Oishi // Surg Endosc. – 2007. - № 21. – P. 270 – 274.

67. Halpin V. J. Laparoscopic intracorporeal ultrasound versus fluoroscopic intraoperative cholangiography: after the learning curve / V. J. Halpin, D. Dunnegan, N. J. Soper // Surg Endosc. – 2002. - № 16. – P. 336 – 341.

68. Falcone R. A. A prospective comparison of laparoscopic ultrasound vs intraoperative cholangiogram during laparoscopic cholecystectomy / R. A. Falcone, E. J. Fegelman, M. S. Nussbaum, D. L. Brown, T.M. Bebbe, G. L. Merhar, J. A. Johannigman, F. A. Luchette, K. Davis, J. M. Hurst // Surg Endosc. – 1999. - № 13. – P. 784 – 788.

69. Кулиш В. А. Этапная тактика мини-инвазивного хирургического лечения осложненного острого холецистита / В. А. Кулиш, С. В. Авакимян, Г. К. Карипиди, А. Я. Коровин // Кубанский научный медицинский вестник. - 2010. - № 9. – С. 119 – 122.

70. Бордаков В. Н. Современные методы диагностики холедохолитиаза / В. Н. Бордаков, И. П. Реуцкий, П. В. Бордаков // Военная медицина. - 2014. – Т.32. - № 3. – С. 94 -101.

71. Perry K. A. Laparoscopic ultrasound as the primary method for bile duct imaging during cholecystectomy / K. A. Perry, J. A. Myers, D. J. Deziel // Surg Endosc. - 2008. - №. 22. – P. 208 – 213.

72. Neoptolemos J. P. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones / J. P. Neoptolemos, D. L. Carr-Locke, N. J. London, I. A. Bailey, D. James, D. P. Fossard // Lancet. - 1988. - № 2. – P. 979 – 983.

73. Fan S. T. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy / S. T. Fan, E. C. Lai, F. P. Mok, C. M. Lo, S. S. Zheng, J. Wong N // Engl J. Med. - 1993. - №328. - P. 228 – 232.

74. Garrow D. Endoscopic ultrasound: a meta-analysis of test performance in suspected biliary obstruction / D. Garrow, S. Miller, D. Sinha, J. Conway, B.J. Hoffman, R.H. Hawes, J. Romagnuolo // *Clin Gastroenterol Hepatol.* - 2007. - № 5. – P. 616 – 623.

75. Kapetanios D. J. ERCP in acute biliary pancreatitis / D. J. Kapetanios // *World J Gastrointest Endosc.* - 2010. - № 2. – P. 25 – 28.

76. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland / UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut.* – 2005. - 54 (3). - 31–39.

77. Forsmark C.E. AGA Institute technical review on acute pancreatitis / C.E. Forsmark, J. Baillie // *Gastroenterology.* - 2007. - № 132. – P. 2022 – 2044.

78. Guan G. Comparing a single-staged laparoscopic cholecystectomy with common bile duct exploration versus a two-staged endoscopic sphincterotomy followed by laparoscopic cholecystectomy / G. Guan, C. Sun, Y. Ren, Z. Zhao, S. Ning // *Surgery.* – 2018. - №164 (5). - P. 1030 - 1034.

79. Lu J. Efficacy of intraductal ultrasonography in the diagnosis of non-opaque choledocholith / J. Lu, C.Y. Guo, X.F. Xu, X.P. Wang, R. Wan // *World J Gastroenterol.* - 2012. - 18 (3). – P. 275 - 278.

80. Zhu B. Comparison of emergent versus elective laparoscopic common bile duct exploration for patients with or without nonsevere acute cholangitis complicated with common bile duct stones / B. Zhu, Y. Wang, K. Gong, Y. Lu, Y. Ren, X. Hou, M. Song, N. Zhang // *J Surg Res.* – 2014. - 187(1). – P. 72 - 76.

81. Warchalowski L. The Analysis of Risk Factors in the Conversion from Laparoscopic to Open Cholecystectomy / L. Warchalowski, E. Luszczki, A. Bartosiewicz, K. Dereń, M. Warchalowska, L. Oleksy, A. Stolarczyk, R. Podlasek // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – 17 (20). - P. 7571.

82. Rizzuto A. Intraoperative Cholangiography During Cholecystectomy in Sequential Treatment of Cholecystocholedocholithiasis: To Be, or Not to Be, That

Is the Question A Cohort Study / A. Rizzuto, M. Fabozzi, A. Settembre, S. Reggio, E. Tartaglia, S. Di Saverio, P. Angelini, V. Silvestri, C. Mignogna, R. Serra, S. De Franciscis, L. De Luca, D. Cuccurullo, F. Corcione // *Int J Surg.* - 2018. - P. 53 - 58.

83. Demling L. Endoscopic papillotomy and removal of gall-stones: animal experiments and first clinical results (author's transl) / L. Demling, H. Koch, M. Classen, D. Belohlavek, O. Schaffner, K. Schwamberger, M. Stolte // *Dtsch Med Wochenschr.* - 1974. - № 99. – P. 2255 – 2257.

84. Bergman J. J. Randomised trial of endoscopic balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones / J.J. Bergman, E.A. Rauws, P. Fockens, A. M. van Berkel, P. M. Bossuyt, J. G. Tijssen, G. N. Tytgat, K. Huibregtse // *Lancet.* - 1997. - № 349. – P. 1124 – 1129.

85. Cotton P. B. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus / P. B. Cotton, G. Lehman, J. Vennes, J. E. Geenen, R. C. Russell, W. C. Meyers, C. Liguory, N. Nickl // *Gastrointest Endosc.* -1991. - № 37. – P. 383 – 393.

86. Clayton E. S. Meta-analysis of endoscopy and surgery versus surgery alone for common bile duct stones with the gallbladder in situ / E. S. Clayton, S. Connor, N. Alexakis, E. Leandros Br *J Surg.* - 2006. - № 93. – P. 1185 – 1191.

87. Tzovaras G. Laparoendoscopic rendezvous versus preoperative ERCP and laparoscopic cholecystectomy for the management of cholecysto-choledocholithiasis: interim analysis of a controlled randomized trial / G. Tzovaras, I. Baloyiannis, E. Zachari, D. Symeonidis, D. Zacharoulis, A. Kapsoritakis, G. Paroutoglou, S. Potamianos // *Ann Surg.* - 2012. - № 255. – P. 435 – 439.

88. Nathanson L. K. Postoperative ERCP versus laparoscopic choledochotomy for clearance of selected bile duct calculi: a randomized trial / L.K. Nathanson, N. A. O'Rourke, I. J. Martin, G. A. Fielding, A. E. Cowen, R. K. Roberts, B. J. Kendall, P. Kerlin, B. M. Devereux // *Ann Surg.* - 2005. - № 242. – P. 188 – 192.

89. Di Mauro D. Rendezvous technique for cholecystocholedochal lithiasis in octogenarians: is it as effective as in younger patients, or should endoscopic sphincterotomy followed by laparoscopic cholecystectomy be preferred? / D. Di Mauro, R. Faraci, L. Mariani, E. Cudazzo, R. Costi // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. - 2014. - № 24. – P. 13 – 21.

90. Schwartz S. I. Gallbladder and extrahepatic biliary system / S.I. Schwartz, R. C. Lillehei, G. T. Shires, F. C. Spencer, E. H. Storer et al. // Principles of Surgery. Second Edition. New York: McGraw-Hill. - 1974. - P. 1221 – 1254.

91. Dasari B. V. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones / B. V. Dasari, C. J. Tan, K. S. Gurusamy, D. J. Martin, G. Kirk, L. McKie, T. Diamond, M. A. Taylor // Cochrane Database Syst Rev. - 2013. - 12.

92. Riemann J. F. Clinical application of a new mechanical lithotripter for smashing common bile duct stones. Endoscopy / J. F. Riemann, K. Seuberth, L. Demling. - 1982. - № 14. – P. 226 – 230.

93. Siegel J.H. Endoscopic electrohydraulic lithotripsy / J.H. Siegel, J.S. Benzvi, W.E. Pullano // Gastrointest Endosc. - 1990. - № 36. – P. 134 –136.

94. Lux G. The first successful endoscopic retrograde laser lithotripsy of common bile duct stones in man using a pulsed neodymium-YAG laser / G. Lux, C. Ell, J. Hochberger, D. Müller, L. Demling // Endoscopy. - 1986. - №18. – P. 144 – 145.

95. Ponchon T. Extracorporeal lithotripsy of bile duct stones using ultrasonography for stone localization // T. Ponchon, X. Martin, A. Barkun, J.L. Mestas, A. Chavaillon, C. Boustière Gastroenterology. - 1990. - № 98. - P. 726 – 732.

96 Wang P. One-step percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotripsy in patients with choledocholithiasis. / P. Wang, H. Tao, C. Liu, X. Zhou, B. Sun, C. Zhu, K. Li, Z. Fang // Clin Res Hepatol Gastroenterol. – 2021. - 45(2). – P. 101 - 477.

97. Feng Y. Radiation-free digital cholangioscopy-guided laser lithotripsy for large common bile duct stones: feasibility and technical notes / Y. Feng, Y. Liang, Y. Liu, Y. Zhang, Y. Zhang, J. Zhang, R Shi // *Surg Endosc.* - 2021. – 35 (11). – P. 6390 - 6395.

98. Navaratne L. The ABCdE score for PREdicting Lithotripsy Assistance during transcystic Bile duct Exploration by Laparoendoscopy (PRE-LABEL) / L. Navaratne, Cecilia D. Martínez, Isla A. Martínez // *Surg Endosc.* - 2021. – 35 (11). – P. 5971 - 5979.

99. Van Dam J. Mechanical lithotripsy of large common bile duct stones. / Dam J. Van, M.V. Sivak // *Cleve Clin J Med.* - 1993. - № 60. – P. 38 – 42.

100. Binmoeller K. F. Treatment of difficult bile duct stones using mechanical, electrohydraulic and extracorporeal shock wave lithotripsy / K. F. Binmoeller, M. Brückner, F. Thonke, N. Soehendra // *Endoscopy.* - 1993. - № 25. – P. 201 – 206.

101. Farrell J. J. Single-operator duodenoscope-assisted cholangioscopy is an effective alternative in the management of choledocholithiasis not removed by conventional methods, including mechanical lithotripsy / J. J. Farrell, B. C. Bounds, S. Al-Shalabi, B. C. Jacobson, W. R. Brugge, R. H. Schapiro, P. B. Kelsey // *Endoscopy.* - 2005. - №37. - P. 542 - 547.

102. Arya N. Electrohydraulic lithotripsy in 111 patients: a safe and effective therapy for difficult bile duct stones / N. Arya, S. E. Nelles, G. B. Haber, Y. I. Kim, P. K. Kortan // *Am J Gastroenterol.* - 2004. - №99. - P. 2330 – 2334.

103. Reavis K.M. Advanced endoscopic technologies / K. M. Reavis, W. S. Melvin // *Surg Endosc.* - 2008. - №22. – P. 1533 – 1546.

104. Hochberger J. Management of difficult common bile duct stones / J. Hochberger, S. Tex, J. Maiss, E. G. Hahn // *Gastrointest Endosc Clin N Am.* - 2003. - №13. - P. 623 - 634.

105. Patel S. N. Holmium-yttrium aluminum garnet laser lithotripsy in the treatment of biliary calculi using single-operator cholangioscopy: a multicenter

experience / S. N. Patel, L. Rosenkranz, B. Hooks, P. R. Tarnasky, I. Raijman, D.S. Fishman, B.G. Sauer, M. Kahaleh // *Gastrointest Endosc.* - 2014. - №79. - P. 344 - 348.

106. Neuhaus H. Randomized study of intracorporeal laser lithotripsy versus extracorporeal shock-wave lithotripsy for difficult bile duct stones / H. Neuhaus, C. Zillinger, P. Born, R. Ott, H. Allescher, T. Rösch, M. Classen // *Gastrointest Endosc.* - 1998. - №47. – P. 327 – 334.

107. Maydeo A. Single-operator cholangioscopy-guided laser lithotripsy in patients with difficult biliary and pancreatic ductal stones / A. Maydeo, B.E. Kwek, S. Bhandari, M. Bapat, V. Dhir // *Gastrointest Endosc.* - 2011. - №74. – P. 1308 – 1314.

108. DiSario J. Biliary and pancreatic lithotripsy devices / J. DiSario, R. Chuttani, J. Croffie, J. Liu, D. Mishkin, R. Shah, L. Somogyi, W. Tierney, L.M. Song, B.T. Petersen // *Gastrointest Endosc.* - 2007. - №65. – P. 750 – 756.

109. Tandan M. Extracorporeal shock wave lithotripsy of large difficult common bile duct stones: efficacy and analysis of factors that favor stone fragmentation / M. Tandan, D. N. Reddy, D. Santosh, V. Reddy, V. Koppuju, S. Lakhtakia, R. Gupta, M. Ramchandani, G. V. Rao // *J Gastroenterol Hepatol.* - 2009. - №24. – P. 1370 – 1374.

110. Amplatz S. Extracorporeal shock wave lithotripsy for clearance of refractory bile duct stones / S. Amplatz, L. Piazzzi, M. Felder, M. Comberlato, S. Benvenuti, L. Zancanella, F. Di Fede, A. de'Guelmi, A. Bertozzo, P. Farris, T. Grasso, A. Mega, F. Chilovi // *Dig Liver Dis.* - 2007. - №39. – P. 267 – 272.

111. Cai J. S. Advances of recurrent risk factors and management of choledocholithiasis / J. S. Cai, S. Qiang, Y. Bao-Bing // *Scand J Gastroenterol.* - 2017. - № 52 (1). – P. 34 - 43.

112. Vakayil V. Single-stage management of choledocholithiasis: intraoperative ERCP versus laparoscopic common bile duct exploration / V. Vakayil, S. T. Klinker, M. L. Sulciner, R. Mallick, G. Trikudanathan, S. K. Amateau,

H. T. Davido, M. Freeman, J. V. Harmon // Surg Endosc. - 2020. - №34 (10). – P. 4616 - 4625.

113. Wiggins T. Evolution in the Management of Acute Cholecystitis in the Elderly: Population-Based Cohort Study / T. Wiggins, Sheraz R Markar, H. Mackenzie, S. Jamel, A. Askari, O. Faiz, S. Karamanakos, George B Hanna // Surgical Endoscopy. - 2018. - № 32. – P. 4078 – 4086.

114. Liverani A. One-step laparoscopic and endoscopic treatment of gallbladder and common bile duct stones: our experience of the last 9 years in a retrospective study / A. Liverani, M. Muroi, F. Santi, T. Neri, G. Anastasio, M. Moretti, F. Favi, L. Solines// Surgery. - 2013. - № 79 (12). – P. 1243 – 1247.

115. Wei L. A modified technique reduced operative time of laparoendoscopic rendezvous endoscopic retrograde cholangiopancreatography combined with laparoscopic cholecystectomy for concomitant gallstone and common bile ductal stone / L. Wei, W. Qunwei, X. Jing, Z. Liying, H. Jiangsheng, T. Zhaohui, L. Pengfei // Gastroenterol Res Pract. - 2014. - №86.

116. Paik K. H. Clinical Impact of Preoperative Relief of Jaundice Following Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography on Determining Optimal Timing of Laparoscopic Cholecystectomy in Patients with Cholangitis / K.H. Paik, Y.S. Lee, W. S. Park, Y. C. Shin, W. H. Paik // J Clin Med. - 2021. - №10 (19). – P. 4297.

117. Deslandres E. Intraoperative endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy / E. Deslandres, M. Gagner, A. Pomp, M. Rheault, R. Leduc, R. Clermont, J. Gratton, E. J. Bernard // Gastrointestinal Endoscopy. - 1993. - №39 (1). – P. 54 – 58.