

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АФАНАСЬЕВА Варвара Алексеевна

**ПОВТОРНЫЕ ЭНДОБИЛИАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ**

3.1.9. Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор,
Академик РАН
Шабунин Алексей Васильевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Определение желтухи. Виды желтухи. Этиологические причины желтухи.....	16
1.2. Механическая желтуха: классификация.....	18
1.3. Историческая справка: как развивалось лечение механической желтухи.....	19
1.4. Общие принципы выбора метода лечения при механической желтухе. Осложнения механической желтухи.....	21
1.5. Проксимальный блок: причины, способы лечения.....	24
1.6. Дистальный блок: причины, способы лечения.....	25
1.6.1. Холедохолитиаз.....	25
1.6.2. Доброкачественные стриктуры холедоха.....	26
1.6.2.1. Хронический панкреатит.....	27
1.6.2.2. Первичный склерозирующий холангит.....	29
1.6.2.3. Стриктуры ЖВП после трансплантации печени.....	30
1.6.2.4. Стриктуры ЖВП после хирургических вмешательств.....	32
1.6.2.5. Стриктуры ЖВП в исходе холедохолитиаза.....	33
1.6.2.6. IgG4-склерозирующий холангит.....	34
1.6.2.7. Стриктуры билиоэнтеральных анастомозов.....	34
1.6.3. Злокачественные билиарные обструкции.....	36
1.6.3.1. Злокачественные резектабельные билиарные обструкции.....	36

1.6.3.2. Злокачественные нерезектабельные билиарные обструкции.....	38
1.6.3.2.1. Первичные вмешательства при злокачественные нерезектабельных билиарных обструкциях.....	39
1.6.3.2.2. Повторные вмешательства при злокачественные нерезектабельных билиарных обструкциях	41
1.6.4. Паразитарные обструкции ЖВП.....	42
1.7. Заключение.....	43
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1. Общая характеристика пациентов.....	47
2.1.1. Определение микробиологической картины желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах и ее роль в определении рациональной антибиотикотерапии.....	48
2.1.2. Стриктуры дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии.....	52
2.1.2.1. Экстренная госпитализация.....	52
2.1.2.2. Плановая госпитализация.....	56
2.1.3. Дистальные нерезектабельные злокачественные билиарные обструкции.....	60
2.1.3.1. Экстренная госпитализация.....	60
2.1.3.2. Плановая госпитализация.....	65
2.2. Методы диагностики.....	69
2.2.1. Сбор жалоб и анамнеза. Физикальное обследование.....	70

2.2.2. Лабораторные методы обследования.....	71
2.2.3. Инструментальные методы обследования.....	72
2.3. Способы лечения.....	73
2.3.1. Принципы комплексной консервативной терапии.....	73
2.3.2. Эндоскопические вмешательства.....	74
2.3.2.1. Оборудование.....	74
2.3.2.2. Техника эндоскопических ретроградных билиарных вмешательств..	75
2.4. Статистический анализ.....	77

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ЖЕЛЧИ ПРИ ПОВТОРНЫХ ЭНДОБИЛИАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ И ЕЕ РОЛИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ.....	78
--	-----------

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ МОНОПЛАСТИКОВОГО И БИПЛАСТИКОВОГО СТЕНТИРОВАНИЯ ПРИ ПОВТОРНЫХ ЭНДОБИЛИАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ПРИ ДИСТАЛЬНЫХ БИЛИАРНЫХ СТРИКТУРАХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ И НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	86
4.1. Дистальные билиарные стриктуры доброкачественной этиологии.....	86
4.2. Дистальные нерезектабельные злокачественные билиарные обструкции.....	92

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ СТЕНТИРОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИПЛАСТИКОВОГО СТЕНТИРОВАНИЯ, ППМС И ЧПМС ПРИ ПОВТОРНЫХ ЭНДОБИЛИАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ПРИ ДИСТАЛЬНЫХ БИЛИАРНЫХ СТРИКТУРАХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ И НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	97
5.1. Дистальные билиарные стриктуры доброкачественной этиологии.....	97
5.2. Дистальные нерезектабельные злокачественные билиарные обструкции	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ВЫВОДЫ.....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	122
БЛАГОДАРНОСТИ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125

ВВЕДЕНИЕ

Механическая желтуха, обусловленная нарушением оттока желчи по желчевыводящим путям (ЖВП) в двенадцатиперстную кишку (ДПК), остается часто встречающейся экстренной хирургической патологией, занимая от 12 до 45,2% от всех случаев заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной системы [7]. При этом ежегодно в Российской Федерации (РФ) количество пациентов с механической желтухой возрастает на 80 000 человек, а по прогнозу Э.И. Гальперина и И.Н. Григорьевской за ближайшие 15 лет патология желчевыводящей системы увеличится до 30-50% в общей структуре заболеваемости в мире, что может быть обусловлено изменением пищевого поведения и образа жизни населения, а также генетическими факторами [7]. Помимо этого сохраняется тенденция как к росту смертности среди трудоспособного населения вследствие механической желтухи, так и к увеличению процента пациентов с данной патологией, развившейся в молодом возрасте [7]. Уровень смертности при механической желтухе по городу Москве на 2021г. составил 2,1%, что явилось одной из наиболее частых причин летальных исходов в структуре экстренной абдоминальной хирургической патологии после панкреонекроза и перфоративной язвы [27]. При этом у пациентов пожилого и старческого возраста со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной системы, осложненными холестазами, показатель летальности достигает 45% [29]. Несмотря на то, что наиболее частой причиной развития блока ЖВП является холедохолитиаз (61,3-72,2% случаев), на долю стриктур ЖВП (в том числе дистальных) различной этиологии также приходится значительный процент – 36,6-47% при злокачественной этиологии стриктур, 5,4-27,4% вследствие панкреатита, 5,3-15% на долю доброкачественных рубцовых стриктур внепеченочных желчных путей [7].

Группа пациентов с нерезектабельными злокачественными новообразованиями (ЗНО), вызывающими сдавление ЖВП, достаточно обширна вследствие частого длительного бессимптомного периода течения

ЗНО гепатобилиарной системы и постановки диагноза на поздних сроках заболевания, а проведение у данной группы пациентов открытых операций с целью восстановления оттока желчи связано с высокой частотой осложнений и снижением качества жизни пациентов [51]. При доброкачественных стриктурах желчных протоков проведение реконструктивных операций сопряжено с высокой частотой послеоперационных осложнений, летальностью 8-17% и развитием в отдаленном послеоперационном периоде стриктур билиодигестивных анастомозов у 5-25% пациентов [23]. Совокупность данных факторов обуславливает необходимость поиска альтернативных методов лечения клинически значимых стриктур как при доброкачественных билиарных стриктурах, так и при нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях [23, 51]. На сегодняшний день методом лечения первой линии дистальных билиарных стриктур как доброкачественной, так и нерезектабельной злокачественной этиологии признано эндоскопическое стентирование с установкой различных видов билиарных стентов и проведением рестентирований по мере их дисфункции вследствие различных факторов, однако выбор оптимального вида стента на сегодняшний день остается до конца неопределенным как при первичных вмешательствах (тем не менее многократно изученных, что позволило определить ряд клинических рекомендаций по выбору стента), так и при повторных рестентированиях, которым посвящены только единичные исследования [44, 74].

Совокупность данных факторов обуславливает высокую медицинскую и социальную значимость и актуальность данной проблемы, диктующие необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Степень разработанности темы диссертации:

Требующими изучения при повторных эндобилиарных вмешательствах вопросами являются:

1. Определение микробиологической картины желчи и наличие или отсутствие показаний к проведению рутинного забора желчи для

микробиологического исследования с определением антибиотикочувствительности при повторных эндобилиарных вмешательствах.

2. При дистальных билиарных стриктурах доброкачественной этиологии возможными для установки на сегодняшний день считаются билиарные стенты, которые впоследствии можно удалить. К ним относятся пластиковые стенты (ПС) (с установкой одного – моностентирование – или параллельно нескольких – полистентирование – стентов) или полностью покрытые металлические стенты (ППМС). Каждый из данных типов стентирований (монопластиковое, полипластиковое или ППМС) имеет свои положительные и отрицательные свойства и на сегодняшний день недостаточно изучен при повторных эндобилиарных вмешательствах – выбор оптимального типа стента для применения в данной клинической ситуации остается неопределенным.
3. При повторных эндобилиарных вмешательствах после дисфункции ранее установленного стента (чаще всего непокрытого металлического стента) при дистальных билиарных нерезектабельных злокачественных обструкциях возможно рестентирование по типу «стент-в-стент» любого из существующих типов билиарных стентов: пластикового (одного или нескольких), ППМС, частично покрытого металлического стента (ЧПМС), непокрытого металлического стента (НПМС), каждый из которых имеет свои положительные и отрицательные стороны и остается неизученным при применении при повторных эндобилиарных вмешательствах.

Цель работы:

Улучшение результатов лечения пациентов с дистальными билиарными стриктурами доброкачественной и злокачественной этиологии при повторных ретроградных эндобилиарных вмешательствах.

Задачи исследования:

1. Выполнить забор желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах и провести анализ микробиологической картины желчи и ее антибиотикочувствительности.
2. Провести сравнительный анализ ретроградного моно- и бипластикового стентирования при дисфункции ранее установленного стента у пациентов со стриктурой дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии.
3. Выполнить сравнительный анализ ретроградного бипластикового стентирования и применения ППМС при замене в плановом порядке ранее установленного стента у пациентов со стриктурой дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии.
4. Провести сравнительный анализ ретроградного моно- и бипластикового стентирования при дисфункции ранее установленного НПМС у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями.
5. Выполнить сравнительный анализ ретроградного бипластикового стентирования, применения ППМС и ЧПМС при дисфункции ранее установленного НПМС и замене пластикового стента по типу «стент-в-стент» в плановом порядке у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями.

Научная новизна.

Определен микробиологический состав желчи и доказана необходимость рутинного выполнения забора желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах с целью проведения микробиологического исследования с определением антибиотикочувствительности.

Установлено преимущество бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым при повторных ретроградных вмешательствах у пациентов со стриктурой дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии и дисфункцией ранее установленного пластикового стента в условиях развития механической желтухи.

Доказано преимущество бипластикового стентирования в сравнении с применением полностью покрытого металлического стента при повторных ретроградных вмешательствах у пациентов со стриктурой дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии при замене ранее установленного пластикового стента в плановом порядке без признаков дисфункции стента.

Определено преимущество бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым при повторных ретроградных вмешательствах у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями и дисфункцией ранее установленного непокрытого металлического стента в условиях развития механической желтухи.

Установлено преимущество частично покрытого металлического стента в сравнении с бипластиковым стентированием и применением полностью покрытого металлического стента при повторных ретроградных вмешательствах у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями и замене пластикового стента, установленного в непокрытый металлический стент, в плановом порядке без признаков дисфункции стента.

Теоретическая и практическая значимость.

Разработана научная концепция потенциального преимущества тех или иных видов стентов, применяемых в различных ситуациях в хирургической практике в условиях постоянно улучшающегося материально-технического оснащения медицинских учреждений, диктующего потребность в сравнении разных типов стентов с целью выявления наиболее оптимальных для применения в тех или иных ситуациях. В рамках выдвинутой научной идеи сформулированы основные положения диссертации.

У пациентов как со стриктурами дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии, так и с дистальными нерезектабельными билиарными обструкциями определены наиболее длительно функционирующие и безопасные типы стента для применения при повторных эндобилиарных вмешательствах в экстренном и плановом порядке что

позволяет уменьшить количество госпитализаций пациентов, снизить процент послеоперационных осложнений при данной патологии, а также улучшить качество жизни пациентов.

Доказана необходимость выполнения рутинного забора желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах с проведением микробиологического исследования и определением антибиотикочувствительности, что позволяет избежать нерациональной антибиотикотерапии.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Определено наличие показаний к рутинному проведению забора желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах с определением антибиотикочувствительности.
2. Доказано преимущество применения бипластикового стентирования в сравнении с установкой 1 пластикового стента для ретроградного рестентирования при дисфункции ранее установленного стента при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественного генеза.
3. Установлено преимущество применения бипластикового стентирования в сравнении с установкой ППМС для установки при ретроградном рестентировании в плановом порядке при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественного генеза.
4. Определено преимущество применения бипластикового стентирования в сравнении с установкой 1 пластикового стента для ретроградного рестентирования при дисфункции первично установленного НПМС при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях.
5. Установлено преимущество применения ЧПМС в сравнении с ППМС и бипластиковым стентированием для ретроградного рестентирования в плановом порядке при замене пластикового стента в первично установленном НПМС по типу «стент-в-стент» при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях.

Связь работы с научными программами.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научной работы ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ по отраслевой научно-исследовательской программе № 01200216501 «Последипломное образование медицинских кадров».

Личный вклад соискателя в получении результатов исследования.

Автором диссертационного исследования был проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по данной теме, на основании чего сформулированы цель, задачи, методы и дизайн исследования, а также определены группы и выполнен отбор пациентов для данных групп.

Была выполнена личная курация всех пациентов, включенных в исследование проспективно, на всех этапах от госпитализации до выписки под амбулаторное наблюдение.

Проведена разработка и реализация алгоритма забора желчи при проведении эндобилиарного вмешательства.

Также автором лично выполнены сбор и обработка полученных данных, а также статистический анализ и формулирование выводов диссертационного исследования.

Реализация результатов исследования.

Установленные в результате исследования оптимальные типы стентов применяются в качестве стентов первой линии лечения при повторных эндобилиарных вмешательствах в практике отделений экстренной хирургической помощи №75 и №76, гепатопанкреатобилиарной хирургии №50 ГКБ им. С.П. Боткина. Также в ГКБ им. С.П. Боткина проводится забор желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах для микробиологического исследования с определением антибиотикочувствительности.

Материалы исследования применяются при проведении теоретических и практических занятий со студентами старших курсов и ординаторами на базе кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ. Основные результаты,

положения и выводы диссертации используются в лекционном курсе «Механическая желтуха», новые научные данные, касающиеся лечения пациентов с механической желтухой, обусловленной стриктурами дистального отдела холедоха, включены в профессиональную образовательную программу по специальности «Хирургия»; включены в учебные планы циклов повышения квалификации врачей по направлению «Хирургия» и «Малоинвазивные методы диагностики и лечения в хирургии».

Апробация диссертации.

Апробация работы состоялась на заседании кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол №13 от 30.03.2023г.).

Публикации.

По теме проведенного исследования опубликовано 4 научные работы, все из них в рецензируемых ВАК научных журналах:

1. **Афанасьева В.А. Предоперационная билиарная декомпрессия при опухолевой желтухе: дренировать или нет? И если дренировать, то каким способом? / А.В. Шабунин, С.С. Лебедев, М.М. Тавобилов, З.А. Багателия, Д.Н. Греков, А.А. Карпов, В.А. Афанасьева // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова (импакт-фактор 0,584). - 2021. -№6. - С.101-105. - 5/0,7с.**

2. **Афанасьева В.А. Сравнительный анализ повторного ретроградного моно- и мультистентирования при доброкачественной стриктуре терминального отдела холедоха / А.В. Шабунин, З.А. Багателия, С.С. Лебедев, И.Ю. Коржева, З.А. Ибрагимли, В.А. Афанасьева // Московский хирургический журнал (импакт-фактор 0,111). - 2021. - №2. - С. 26-31. - 6/1с.**

3. **Афанасьева В.А. Сравнительный анализ повторного ретроградного моно- и бистентирования при злокачественной стриктуре терминального отдела холедоха и дисфункции непокрытого саморасширяющегося металлического стента / А.В. Шабунин, З.А. Багателия, С.С. Лебедев, И.Ю. Коржева, М.М. Тавобилов, А.А. Карпов,**

З.А. Ибрагимли, В.А. Афанасьева // Московский хирургический журнал (импакт-фактор 0,111). - 2021. - №3. - С.22-28. - 7/0,9с.

4. Афанасьева В.А. Микробиологическая картина желчи при первичных и повторных эндобилиарных вмешательствах и ее роль в определении рациональной антибиотикотерапии / З.А. Багателяя, В.В. Бедин, С.С. Лебедев, Д.А. Еремин, И.Ю. Коржева, А.О. Угольников, Д.С. Озерова, В.А. Афанасьева // Московский хирургический журнал (импакт-фактор 0,111). - 2022. - №1. - С.57-68. - 12/1,5с.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из 5 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования микробиологической картины желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах и ее роли в определении рациональной антибиотикотерапии, результаты сравнения монопластикового и бипластикового стентирования при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных билиарных стриктурах доброкачественной и нерезектабельной злокачественной этиологии, результаты сравнения стентирования с применением бипластикового стентирования, ППМС и ЧПМС при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных билиарных стриктурах доброкачественной и нерезектабельной злокачественной этиологии), введения, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы, представленного 100 литературными источниками. Помимо этого, работа иллюстрирована 22 таблицами и 5 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение желтухи. Виды желтухи. Этиологические причины механической желтухи

Желтуха представляет собой синдром, характеризующийся желтым окрашиванием кожных покровов и слизистых оболочек в результате различных нарушений обмена билирубина и накопления его вследствие этого в сыворотке крови с последующим отложением в ткани [1, 12].

Подпеченочная (механическая, обтурационная) желтуха (МЖ) развивается при нарушении оттока желчи в кишку в результате полной либо частичной непроходимости желчевыводящих путей, причиной которой могут быть холедохолитиаз, стриктуры желчных протоков различной этиологии, а также патология близлежащих органов, приводящая к сдавлению желчных протоков извне [1].

Стриктуры желчных протоков в свою очередь разделяют на врожденные и приобретенные – со значительным численным перевесом последних, которые, в свою очередь, подразделяются на доброкачественные и злокачественные [94].

Наиболее распространенной этиологией приобретенных стриктур являются злокачественные новообразования, среди которых бесспорно лидируют рак головки поджелудочной железы и холангиокарцинома, на долю которых приходится до 72% всех случаев онкологической этиологии. К другим злокачественным патологиям, вызывающим явления механической желтухи, относятся гепатоцеллюлярный рак, карцинома желчного пузыря, карцинома Фатерова сосочка, лимфома и метастатическое поражение регионарных паренхиматозных органов и лимфатических узлов [4, 57, 66, 80, 94].

Доброкачественные причины составляют около 30% всех приобретенных стриктур ЖВП, однако при этом еще более разнообразны по этиологическим факторам [94].

Значительная часть из них приходится на долю ятрогенных стриктур в результате интраоперационных ошибок при холецистэктомии (как правило, лапароскопической, при которой частота повреждений ЖВП составляет около 0,7%) [94]. К этой же группе можно отнести стриктуры анастомозов желчных протоков, являющихся известным осложнением после ортотопической трансплантации печени, а также после 4% от общего числа операций Уиппла, выполненных по поводу образования поджелудочной железы либо травмы [94].

Другими доброкачественными причинами приобретенных стриктур могут быть:

- хронический панкреатит;
- первичный склерозирующий холангит;
- острый холангит;
- закрытые и проникающие травмы живота;
- аутоиммунные заболевания (панкреатит либо холангит);
- синдром Мириззи;
- ишемическая холангиопатия;
- билиарные воспалительные псевдоопухоли;
- паразитарные инвазии;
- холангиопатия, связанная с IgG4;
- лимфаденопатии гепатодуоденальной связки воспалительной этиологии, в том числе вследствие употребления наркотических средств;
- а также постлучевые стриктуры после проведения лучевой терапии [21, 28, 32, 90, 94].

1.2. Механическая желтуха. Классификация

Механическая желтуха классифицируется по степени тяжести многими авторами, однако на сегодняшний день клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации рекомендовано

применение классификации, предложенной Э.И. Гальпериним, которая учитывает как биохимические показатели, так и осложнения, усиливающие тяжесть механической желтухи [4].

Согласно данной классификации проводится бальная оценка уровня общего билирубина:

- <60 мкмоль/л – 1 балл;
- 60 – 200 мкмоль/л – 2 балла;
- >200 мкмоль/л – 3 балла.

А также общего белка сыворотки крови:

- >65 мкмоль/л – 1 балл;
- 65-55 мкмоль/л – 2 балла;
- <55 мкмоль/л – 3 балла.

Бальная оценка осложнений включает холангит, печеночную недостаточность, почечную недостаточность, желудочно-кишечное кровотечение., энцефалопатию и сепсис и зависит от уровня билирубинемии с коэффициентом 2 (например, при выставлении 2 баллов по билирубинемии за каждое осложнение должно быть начислено 4 балла). Исключение составляет сепсис, одномоментно расценивающийся как 2 осложнения.

Далее все баллы суммируются и по количеству баллов выставляется степень тяжести желтухи:

- ≤ 5 баллов – легкая степень (класс А);
- 6-15 баллов – средняя степень (класс В);
- ≥ 16 баллов – тяжелая степень (класс С) [4].

1.3. Историческая справка: как развивалось лечение механической желтухи

Наиболее раннее описание желтухи было обнаружено в Шумере на глиняных табличках, являющихся первым известным человечеству справочником по медицине, и датировалось третьим тысячелетием до нашей эры [91]. Термин «желтуха» впервые встречается в корпусе Гиппократов, а

понятие «механическая желтуха» впервые описано американскими хирургами А. Whipple et al. в 1935г, которые предложили двухэтапное лечение аденокарциномы Фатерова сосочка, осложненной стриктурой, отметив необходимость разрешения желтухи в качестве первого этапа лечения [91, 96].

Основоположником желчной хирургии можно признать парижского хирурга Жана Луиса Пти, описавшего в 1733 году желчнокаменный абсцесс и выполнившего первую операцию по формированию наружного желчного свища путем разреза в области покраснения кожи в правом подреберье. Первая самостоятельная операция на желчных путях была выполнена в 1881 году Уильямом Холстедом, чьим пациентом была его мать, страдающая опухолью с гнойным процессом, желтухой и лихорадкой, однако последующие четыре десятилетия операции на ЖВП считались опасными в силу высокой смертности из-за отсутствия специальных методов диагностики заболеваний ЖВП и выставления показаний к хирургическому лечению на основании симптоматики, характерной для запущенных форм и осложнений заболеваний (пальпируемое образование (инфильтрат) в правом подреберье, лихорадка, боли, желтуха), пока в 1924 году не была изобретена холецистография Эвартсом Грэмом и Уорреном Коулом, а в 1931 году Пабло Мирризи не выполнил первую интраоперационную холангиографию [24, 71]. Первым малоинвазивным ретроградным методом визуализации ЖВП стала пероральная канюляция Фатерова сосочка для выполнения прямой холангиографии и панкреатографии, которую авторы методики – К. Rabinov и М. Simon – выполнили в 1965г. под рентгеноскопическим контролем путем введения бария в полость ДПК и канюляции сосочка лишь по рентгенологическим ориентирам [79].

Параллельно с билиарной хирургией развивалась эндоскопия – начиная с 1806 году, когда Ф. Боццини, считающийся изобретателем первого эндоскопа, сконструировал аппарат для исследования прямой кишки и матки с использованием свечи в качестве источника света, и продолжая введением в практику методики гастроскопии с помощью сперва металлической трубки с

гибким проводником А. Kussmaul в 1868 году, а затем, после длинного ряда модификаций, при помощи гибкого фиброгастроскопа В. Hirschowitz в 1958 году [25]. Интеграция эндоскопии в билиарную хирургию началась с 1968 года, когда McCune et al. выполнили успешную канюляцию Фатерова сосочка под визуальным контролем фибродуоденоскопа с последующей панкреатографией [68].

Несмотря на стремительное развитие эндоскопии в эти годы, первое малоинвазивное билиарное дренирование и стентирование было выполнено чрескожным чреспеченочным методом под рентгенологическим контролем, которое W. Molnar и A. Stockum презентовали в 1973г на 74-ом Ежегодном собрании Американского Рентгенологического Общества [70], стентирование описано F. Burcharth в 1978г [10, 77]. Первое трансназальное эндоскопическое дренирование ЖВП после сфинктеротомии было предложено в 1979г Р. Cotton et al. в качестве альтернативы существовавшей в то время выжидательной методики пассивной литоэкстракции, при которой первичное эндоскопическое вмешательство завершали сфинктеротомией с проведением повторной эндоскопической ретроградной холангиографии (ЭРХГ) через некоторое время для контроля выхода камней из холедоха. Р. Cotton et al. разработали свой метод для контроля выхода камней без проведения повторной седации пациента, а также для обеспечения возможности принятия пациентом различных положений тела для лучшего контрастирования протоков при контрольной рентгенографии [40]. Первое эндобилиарное ретроградное стентирование было разработано через год после данной работы авторами N. Soehendra и V. Reynders-Frederix с целью разрешения проблем потери желчи при ее наружном отведении и снижения качества жизни пациентов вследствие необходимости наличия постоянно подсоединенной к дренажу емкости [83]. Материалом для первых билиарных стентов – как антеградных, так и ретроградных – служил тефлон [77, 83], однако уже через несколько лет появились сообщения о саморасширяющихся металлических стентах: как из нержавеющей стали, так и нитинола. Все эти материалы

используются и по сей день, как и эндоскопические и чрескожные чреспеченочные методы, *несколько* усовершенствованные за последние десятилетия [36, 43].

1.4. Общие принципы выбора метода лечения при механической желтухе. Осложнения механической желтухи

Выбор метода лечения при механической желтухе, помимо общего состояния пациента, зависит преимущественно от двух факторов: этиологической причины возникновения желтухи и уровня блока желчевыводящих путей (ЖВП) [13].

По уровню блока желчевыводящих путей выделяют:

1. Проксимальный – блок желчных протоков на уровне от 1-2 см общего печеночного протока (ОПП) и выше этого уровня к конфлюенсу. В большинстве случаев уровень 1-2 см ОПП совпадает с уровнем впадения в него пузырного протока.
2. Дистальный – здесь анатомические определения разных авторов значительно варьируют, наиболее часто встречающимися являются определения дистального блока как блока на уровне дистальной половины внепеченочных ЖВП, дистальной трети внепеченочных ЖВП или вовсе интрапанкреатического отрезка холедоха.
3. Средний – блок на уровне оставшегося отрезка ЖВП между проксимальным и дистальным блоками [4, 13, 74].

Классификация стриктур ЖВП по этиологии была рассмотрена в разделе 1.1. Этиологические причины желтухи, характерные для проксимального и дистального уровня блока, будут описаны в следующих разделах.

Способы лечения механической желтухи включают:

1. Медикаментозное лечение. Носит преимущественно вспомогательный характер и лечение осложнений механической желтухи и включает в себя антибактериальную, анальгетическую, инфузионную, симптоматическую терапию, по показаниям гемодинамическую поддержку, методы лечения, направленные на снижение эффектов

повышения билирубинемии, а также на предотвращение таких осложнений, как кровотечение в результате коагулопатии, тромбоз глубоких вен либо сепсис в послеоперационном периоде. В отдельных случаях, таких как паразитарные инвазии, может являться этиотропным лечением с целью *элиминации* возбудителя.

2. Хирургическое шунтирование (трансабдоминальные открытые и видеолапароскопические вмешательства – радикальные либо паллиативные в зависимости от доброкачественности/злокачественности, а также стадии заболевания).
3. Чрескожные чреспеченочные дренирование и стентирование (праводолевым или леводолевым, центральным или периферическим доступом, в качестве этапного либо окончательного метода лечения).
4. Эндоскопические дренирование и стентирование. Делятся на наиболее часто выполняемые транспапиллярным путем вмешательства (при проведении ЭРХГ) либо более редкие методы билиарного дренирования под контролем эндоскопического ультразвукового исследования (эндоУЗИ).
5. Дилатационные методы лечения. Используются при лечении доброкачественных стриктур, широко – в лечении первичного склерозирующего холангита, для «доминантных» стриктур которого считаются первой линией лечения. Чаще всего выполняются эндоскопически.
6. Новые методы лечения – магнитно-компрессионный анастомоз, внутрипротоковая радиочастотная абляция (РЧА), биоразлагаемые стенты. [4, 13, 74, 84, 94].

Более подробно виды лечения будут раскрыты в следующих разделах.

К осложнениям билиарных стриктур относятся:

- восходящий холангит;
- рецидивирующий холангит;
- септицемия;

- камнеобразование;
- абсцессы печени;
- вторичный билиарный цирроз;
- озлокачествление стриктур;
- а также осложнения хирургического и малоинвазивных методов лечения такие как панкреатит, холангит, кровотечение, билиарная перфорация, а также миграция (с возможной билиарной либо дуоденальной перфорацией) либо прорастание некоторых типов билиарных стентов [94].

1.5. Проксимальный блок: причины, способы лечения

Причинами проксимального блока ЖВП, как правило, являются:

1. Опухоли Клатскина (холангиокарциномы).
2. Рак желчного пузыря с распространением на билиарные протоки.
3. Метастатическое поражение лимфатических узлов (ЛУ) ворот печени и гепатодуоденальной связки при отдаленных опухолях.
4. Посттравматические рубцовые стриктуры желчных протоков.
5. Воспалительные стриктуры желчных протоков.
6. Склерозирующий холангит.
7. Холангиопатия, связанная с IgG4 [4, 5, 90].

Методы первичной декомпрессии проксимального блока включают в себя различные варианты антеградных чрескожных чреспеченочных вмешательств [4]. Эндоскопические методики в данных ситуациях практически не применяются в связи с числом неудач, достигающим 70-72%, а также в связи с сопоставимым количеством осложнений при эндоскопическом и чрескожном чреспеченочном доступе при данном уровне блока [4, 63].

Более подробно методы лечения при проксимальном блоке не разбирались ввиду отклонения от основного исследования диссертационной работы.

1.6. Дистальный блок: причины, способы лечения

К наиболее частым причинам дистального блока ЖВП относят:

1. Холедохолитиаз.
2. Доброкачественные стриктуры холедоха.
3. Злокачественные стриктуры холедоха (наиболее часто встречающимися причинами которых являются новообразования поджелудочной железы и рак большого дуоденального сосочка (БДС)).
4. Паразитарные обструкции и др. [4].

Каждая из которых требует своих методов лечения, разобранных ниже.

1.6.1. Холедохолитиаз

Основным способом лечения холедохолитиаза на сегодняшний день является эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) с последующей эндоскопической литоэкстракцией баллонными (типа Фогарти) и корзинчатыми (типа Дормиа) экстракторами. При удачной литоэкстракции и отсутствии осложнений хирургическое лечение заканчивается удалением конкрементов [4].

При неэффективных попытках литоэкстракции после ЭПСТ и баллонной дилатации при крупном и/или сложном холедохолитиазе в качестве следующего этапа лечения применяются различные виды литотрипсии [3, 34, 35, 39, 92, 93].

При неэффективных попытках удаления камней из ЖВП при сложном холедохолитиазе (после проведения ЭПСТ и баллонной дилатации либо при невозможности их выполнения) и недоступности методов литотрипсии существует еще один метод эндоскопического лечения холедохолитиаза – установка билиарного (пластикового либо полностью покрытого металлического) стента, которая используется чаще при наличии у пациента со сложным холедохолитиазом холангита, однако может быть применена и в качестве стратегии лечения сложного холедохолитиаза. Ряд исследований показал, что установка стента при сложном холедохолитиазе приводит к значительному уменьшению массы и количества конкрементов в ЖВП,

полное удаление камней удалось выполнить в 65-93% случаев во время запланированного удаления стента через 2-6 месяцев после установки. Авторы предположили, что подобный эффект связан с фрагментацией конкрементов стентом путем прямого механического трения, а также с дилатацией стентом БДС. Рестентирования при повторных вмешательствах, как правило, при данной методике не применяются [35].

1.6.2. Доброкачественные стриктуры холедоха

Наиболее частыми и актуальными причинами доброкачественных стриктур ЖВП являются:

1. Хронический панкреатит.
2. Первичный склерозирующий холангит.
3. Осложнения после трансплантации печени.
4. Осложнения после хирургических вмешательств.
5. Стриктуры в исходе холедохолитиаза.
6. IgG4-ассоциированная холангиопатия.
7. А также стриктуры билиоэнтеральных анастомозов – из которых первичный склерозирующий холангит, осложнения после трансплантации печени и после хирургических вмешательств, IgG4-ассоциированная холангиопатия и формирование билиоэнтеральных анастомозов могут быть этиологическими причинами стриктур различных уровней ЖВП, а хронический панкреатит специфичен именно для дистальных стриктур холедоха [65, 82].

1.6.2.1. Хронический панкреатит

Рецидивирующее воспаление с деструкцией стенок дистального отдела холедоха, сдавление протока рубцовой тканью, псевдотуморозным или кистозным образованием в области головки поджелудочной железы (ПЖ) при хроническом панкреатите у 10-15% пациентов могут привести к формированию дистальных стриктур холедоха [6, 18, 72]. Методом лечения первой линии на сегодняшний момент является эндоскопическое лечение – параллельная установка нескольких пластиковых стентов (полипластиковое

стентирование) либо установка полностью покрытого металлического стента (ППМС) – из-за его безопасности и менее инвазивного характера в сравнении с хирургическими вмешательствами (выполнение которых на высоте желтухи сопровождается высокой послеоперационной летальностью – до 40–57% случаев, по данным разных авторов) или чрескожными методами, несмотря на тот факт, что стриктуры, возникающие вследствие хронического панкреатита (особенно при наличии кальцинатов в области головки ПЖ) более рефрактерны к эндоскопическому лечению, нежели возникающие вследствие других причин [9, 11, 15, 17, 20, 65, 74]. Применение непокрытых либо частично покрытых металлических стентов (НПМС либо ЧПМС) при любых доброкачественных стриктурах ЖВП не рекомендуется большинством авторов, включая интернациональные рекомендации, вследствие окклюзии стента прорастанием реактивной ткани сквозь сетчатую структуру непокрытых участков стента, что делает последний недоступным для удаления [74]. Баллонной дилатации стриктуры либо установки одного пластикового стента, по данным ряда исследований, включенных в клинические рекомендации, недостаточно для разрешения стриктуры при хроническом панкреатите, поэтому данные эндоскопические методы лечения также не рекомендованы [74].

Выбор между множественным пластиковым стентированием либо установкой полностью покрытого металлического стента (ППМС) остается до конца неопределенным – с одной стороны, несколько параллельно установленных в холедох пластиковых стентов имеют меньший срок функционирования в сравнении с полностью покрытым металлическим стентом [49, 82]. С другой – большинство авторов отмечает такие осложнения, связанные с установкой ППМС, как миграция стента (как дистальная – периодически по типу «потерянного стента» при полной дислокации, так и проксимальная – с возможным перекрытием одного из долевого протоков и/или значительными сложностями при попытках удаления стента), холецистит и/или панкреатит вследствие перекрытия покрытым стентом

пузырного либо главного панкреатического протока, а также периодически возникающие сложности при удалении стента даже без проксимальной миграции, возникающие вследствие обрастания краев стента гиперплазированной тканью слизистой оболочки холедоха – иногда с безрезультативными попытками удаления ППМС, что ведет к значительному снижению качества жизни пациента [49, 82]. При этом в ранее проведенных исследованиях были сопоставимы и частота успеха, и количество безрецидивных в течение 2 лет случаев при установке и регулярной плановой замене обоих типов стентов в течение 6-12 месяцев в зависимости от исследования. Разница заключалась только в частоте требуемых плановых ЭРХГ, которые чаще выполнялись при методе пластикового мультистентирования, и в более значимой стоимости полностью покрытого металлического стента, что на сегодняшний день не дает возможности сделать однозначные выводы касательно предпочтительной методики [65, 72, 74]. Повторные эндобилиарные вмешательства при данных стриктурах, не выносились в отдельную группу и сравнение разных типов стентов при дисфункции ранее установленных не проводилось [74].

При неэффективности эндоскопического лечения при выполнении более 3 эндоскопических вмешательств встает вопрос о хирургическом лечении стриктуры. В целом при доброкачественных стриктурах могут применяться гепатикоеюноанастомоз по Ру, холедохоеюноанастомоз, иссечение стриктур с восстановлением по типу «конец-в-конец» (последний используется редко с учетом неизбежной потери длины протока вследствие послеоперационного фиброза и высокого риска рецидива стриктуры), однако специфично для дистальных билиарных обструкций вследствие ХП применяются холедоходуоденостомия и операция Фрея [65].

1.6.2.2. Первичный склерозирующий холангит

Стриктуры, возникающие при первичном склерозирующем холангите (ПСХ) в результате хронического воспаления и фиброзной облитерации протоков, могут быть многоочаговыми – как внутрипеченочными, так и

внепеченочными по локализации, а также как доброкачественными, так и зачастую с озлокачиванием, что обуславливает обязательное включение в ЭРХГ диагностического этапа забора материала для исследования – традиционно методом щеточной (Brush) цитологии, реже FISH, конфокальной лазерной эндомикроскопии либо прицельной биопсии под прямой холангиоскопической визуализацией в зависимости от доступности той или иной технологии в конкретном стационаре [65].

Основным и единственным радикальным на сегодняшний день лечением ПСХ является трансплантация печени, однако у многих пациентов при начальных проявлениях заболевания выявляется уже нерезектабельная стадия заболевания, подразумевающая паллиативные вмешательства, и даже после успешного проведения трансплантации может развиваться рецидив ПСХ либо злокачественное новообразование гепатобилиарной системы [84].

Эндоскопические вмешательства при первичном склерозирующем холангите, как правило, применяются в качестве метода лечения первой линии «доминантных стриктур» - стенозов общего желчного протока $\leq 1,5$ мм или стенозов печеночных протоков $\leq 1,0$ мм в пределах 2 см от конfluence – и включают в качестве начального этапа лечения баллонную (реже бужевую) дилатацию без установки стента вследствие более высокой частоты таких осложнений, как панкреатит и холангит, при стентировании в сравнении с дилатацией при сопоставимых сроках безрецидивного периода в обоих случаях [65, 84]. Эндоскопическое стентирование применяется в основном при отсутствии эффекта от дилатации или при протяженных стриктурах, технически недоступных для дилатации [84].

1.6.2.3. Стриктуры ЖВП после трансплантации печени

Билиарные стриктуры после трансплантации печени встречаются в 4-43% случаев и делятся на анастомотические, возникающие на месте ранее сформированного анастомоза в результате интраоперационных дефектов (ранние послеоперационные стриктуры) или фиброзного заживления в исходе ишемии в конце донорского или реципиентного желчного протока (поздние

стриктуры), и неанастомотические, формирующиеся на расстоянии ≥ 5 мм проксимальнее анастомоза и характеризующиеся множественными внепеченочными и/или внутрипеченочными стриктурами, возникающими, как правило, вследствие ишемических изменений [31, 41, 65, 78].

Тактика лечения анастомотических стриктур после трансплантации печени практически идентична лечению стриктур при хроническом панкреатите – на сегодняшний день применяется либо ретроградное мультистентирование несколькими пластиковыми стентами, либо ретроградная установка ППМС [26, 98]. Результаты лечения в той или иной степени также схожи с применением данных методик при стриктурах при хроническом панкреатите – с одной стороны установка даже нескольких пластиковых стентов требует большего количества сеансов повторных ЭРХГ в сравнении с более длительно функционирующим ППМС, что может приводить в итоге к большим суммарным затратам при применении пластиковых стентов, а с другой – большой процент осложнений (в некоторых исследованиях – статистически значимо выше в сравнении с мультистентированием пластиковыми стентами) при установке ППМС: количество миграций достигает 58,5%, при этом отмечаются как полные (по типу «потерянного» стента) или частичные дистальные миграции, так и проксимальные, нередко с возникновением клиничко-лабораторно-инструментальной картины дисфункции стента [67, 78]. Это обуславливает необходимость в выполнении внеплановой ЭРХГ раньше запланированных сроков и также за счет этого увеличивает общую стоимость лечения пациента и снижает качество жизни; в случаях же отсутствия клинически значимой миграции повреждение желчных протоков и гиперплазия тканей в области концов стента может приводить к затруднению, а в некоторых случаях и невозможности удаления ППМС, что добавляет количество серьезных осложнений данному типу стентов [67, 78, 95]. Более того, в ранее проводимых исследованиях частично покрытых саморасширяющихся металлических стентов процент миграций достигал 31,5% (как полных и частичных

дистальных, так и проксимальных), несмотря на открытые концы стента, что подтверждает значительную проблему миграции даже при применении частично покрытых стентов, характеризующихся меньшими рисками подверженности миграции в силу фиксации в протоке за счет металлических сетчатых концов [37]. Ряд авторов объясняет проблему высокого процента миграции ППМС невозможностью в большинстве случаев размещения центра стента в области стриктуры с формированием условий, способствующих смещению ППМС, а проблему гиперплазии тканей на концах стента – несколько расширенными концами металлических стентов [95, 98]. Данные многочисленные осложнения побуждают производителей стентов к поиску модифицированных типов полностью покрытых металлических стентов – на сегодняшний день проводятся клинические испытания некоторых из них, включая нерасширяющиеся ППМС со снижением процента миграции в одном проведенном исследовании до 15,6% и вероятностью удаления, согласно тому же исследованию, 100%; Kaffes-стент – новый тип ППМС (саморасширяющегося), который имеет короткую длину, препятствующую миграции талию стента и длинные удаляющие проволоки, выходящие в просвет ДПК для легкого удаления стента, и продемонстрировал в проведенных испытаниях низкий процент осложнений без случаев миграции стента – однако данные разработки требуют дальнейших исследований, которые невозможны на территории нашей страны до прохождения аттестации, подтверждения их безопасности и разрешения их применения [95, 98]. Повторные эндобилиарные вмешательства у данной категории пациентов не изучались [65].

Рефрактерные к эндоскопическому лечению стриктуры (чаще неанастомотические) могут рассматриваться для хирургического лечения – иссечения стриктур с формированием билиарного анастомоза по типу «конец-в-конец», гепатикоюноанастомоза по Ру, холедохоеюноанастомоза или холедоходуоденостомы в зависимости от протяженности и расположения стеноза [65].

1.6.2.4. Стриктуры ЖВП после хирургических вмешательств

Наиболее частой причиной стриктур ЖВП после хирургических вмешательств является лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ), а предпочтительным лечением долгое время оставалось хирургическое лечение, относительно недавно начавшее уступать место малоинвазивным технологиям – эндоскопическим транспапиллярным и рентгенохирургическим транспеченочным в зависимости от уровня расположения стриктуры [5, 65]. Оптимальным малоинвазивным лечением на сегодняшний день является эндоскопическая дилатация стриктуры с последующей установкой нескольких пластиковых стентов, продемонстрировавшая одинаковый уровень успеха наравне с хирургическим лечением [65]. При этом уровень смертности при формировании билиоэнтерального анастомоза колеблется по данным разных авторов от 1,7% до 9%, что также обуславливает преимущество малоинвазивных методов лечения [33].

При неэффективности малоинвазивных методик применяются различные варианты хирургического лечения в зависимости от уровня стриктуры. В связи с этим в отечественной литературе существуют исследования, основанные на классификации стриктур ЖВП по уровню блока Э.И.Гальперина, определяющие тактику лечения при различных типах стриктур. Так, предпочтительным методом у пациентов со стриктурами типов «+2» - «0», соответствующих протоковой, подбифуркационной и бифуркационной стриктурам, является прецизионный бескаркасный билиодигестивный анастомоз (БДА). Пациенты со стриктурами типа «-1» - «-3» (транsbифуркационные стриктуры – с сохранной проксимальной стенкой бифуркации, дуктальные стриктуры – с разобщенными долевыми печеночными протоками, а также сегментарные) представляют наиболее тяжелую группу, которой необходима сложная операция с резекцией IV-V сегментов с целью выделения внутрипеченочных желчных протоков, а также в 30% случаев с необходимостью длительного каркасного дренирования анастомоза [5].

1.6.2.5. Стриктуры ЖВП в исходе холедохолитиаза

Стриктуры ЖВП в исходе холедохолитиаза мало описаны в литературе, как правило без выделения в отдельную самостоятельную группу. Некоторые авторы причисляют их к послеоперационным вмешательствам по причине наличия, как правило, у данной категории пациентов в анамнезе эндоскопической литоэкстракции, являющейся основным видом лечения холедохолитиаза, и указывают в качестве предпочтительных методов первой линии лечения малоинвазивные вмешательства – эндоскопические, так как данные стриктуры закономерно возникают в дистальных отделах ЖВП [44, 74]. Возможные типы стентов и применение в сочетании с их установкой эндоскопической дилатации стриктуры схожи с результатами аналогичных видов лечения при стриктурах ЖВП после хирургических вмешательств или при хроническом панкреатите [44, 66, 74]. Отдельные исследования по повторным вмешательствам при дисфункциях ранее установленных стентов не проводились [44].

1.6.2.6. IgG4-склерозирующий холангит

IgG4-ассоциированная холангиопатия представляет собой аутоиммунное воспалительное заболевание, часто ассоциированное с аутоиммунным панкреатитом и другими системными заболеваниями. Внутри- и внепеченочные стриктуры, характерные для данной патологии, могут имитировать первичный склерозирующий холангит или холангиокарциному, однако лечение принципиально отличается от данных патологий – первой линией является терапевтическое лечение кортикостероидами с частотой успеха до 93-100% по данным различных исследований [65]. Билиарное стентирование в большинстве случаев не требуется, за исключением значительной степени обструкции ЖВП либо наличия клинико-лабораторных признаков холангита перед началом терапевтического лечения. В отдельных случаях при неэффективности стероидной терапии рассматривается вопрос о хирургическом лечении патологии [65].

1.6.2.7. Стриктуры билиоэнтеральных анастомозов.

Стриктуры являются характерным осложнением после формирования билиоэнтеральных анастомозов при выполнении таких операций, как панкреатодуоденальная резекция, операция Уиппла, трансплантация печени, резекции желчных протоков с формированием гепатико- или холедохоеюноанастомоза по Ру, с частотой возникновения, достигающей 30% [50, 64]. Хирургическое лечение данного вида стриктур как правило затруднено в связи с постоперационными спаечными изменениями и ассоциировано со значительной заболеваемостью (около 25%), а также смертностью от 2 до 13% [64]. Лечение первой линии, как и при большинстве стриктур другой этиологии, является эндоскопическое лечение, которое, тем не менее, остается на сегодняшний день сложной задачей в связи с хирургически измененной анатомией данной категории пациентов [65]. Причины трудностей эндоскопического доступа к уровню анастомоза включают длину афферентной ветви тонкой кишки, острый угол анастомоза, наличие спаечного процесса, ограничивающего подвижность кишки, а также отсутствие элеватора на энтероскопах, ограничивающее возможность канюлирования [65]. Мета-анализ 15 исследований показал, что при однокатетерной энтероскопии частота достижения уровня билиарного анастомоза составляет 80,9%, частота успешной канюляции – 69,4%, а частота полностью успешного эндоскопического вмешательства всего 61,7% [65]. Другое исследование (систематический обзор) демонстрирует частоту успешной катетеризации, достигающую 92%, а количество успешных эндоскопических операций – 74% [65]. Техники разрешения стриктур разные и включают баллонную дилатацию (с успешным разрешением стриктуры у 66% пациентов), сочетание баллонной дилатации с установкой нескольких пластиковых стентов, а также установку полностью покрытых металлических стентов, частота миграции которых у этих пациентов (так же, как и у других групп) остается высокой и достигает 25%, что ограничивает частоту их применения [64]. Несмотря на неизменное предпочтение эндоскопических методов, всегда остается определенный процент пациентов с неэффективными

попытками реализации эндоскопического доступа, у которых потенциальной альтернативой являются чрескожные чреспеченочные методы, включая чрескожную чреспеченочную баллонную дилатацию с билиарным дренированием или без него, а также стентирование стриктуры [64]. Лучшие показатели длительного разрешения стриктур были продемонстрированы при сочетании баллонной дилатации с другими методами – наружно-внутренним дренированием (в том числе с применением дренажей значительного диаметра – до 20Fr), стентированием, в одном исследовании даже с фиксацией баллона на месте стриктуры на срок до 3 месяцев после операции – при которых обеспечивалось растяжение тканей зоны анастомоза в течение всего периода заживления и формирования рубцовой ткани [64].

1.6.3. Злокачественные билиарные обструкции

Принцип выбора метода лечения злокачественных стриктур холедоха принципиально отличается от выбора метода лечения стриктур доброкачественной этиологии и зависит у данной категории пациентов не столько от типа опухоли, сколько от ее резектабельности [44].

1.6.3.1. Злокачественные резектабельные билиарные обструкции

У пациентов с резектабельным злокачественным образованием и наличием опухолевой стриктуры холедоха по данным ряда исследований рутинный предоперационный билиарный дренаж методом установки различных типов стентов был ассоциирован со значительным увеличением частоты послеоперационных осложнений, частоты послеоперационного развития замедленной эвакуаторной функции желудка, раневой инфекции, а также с затруднением хирургического вмешательства вследствие отека тканей как реакции организма на инородное тело и/или развития в ряде случаев панкреатита в качестве осложнения эндоскопического лечения, в связи с чем рутинное предоперационное стентирование даже при наличии гипербилирубинемии не рекомендовано [38, 48, 100]. Тем не менее, в ряде случаев избежать дренирующего предоперационного вмешательства невозможно по причине необходимости проведения радикальной операции в

отдаленном периоде (при наличии показаний к неоадьювантной химиотерапии, длящейся, как правило, несколько месяцев, стабилизации пациента, при необходимости дальнейшего предоперационного стадирования заболевания) либо в связи с тяжелым соматическим состоянием пациента, вызванным клинически значимой (симптоматической) желтухой и/или холангитом, применение при которых радикальных методов лечения сопряжено с развитием осложнений в 47-68% случаев [16, 38, 58, 62, 87, 100]. Тип оптимального стента для установки по данным показаниям на сегодняшний день также остается дискуссионным – некоторые исследования демонстрируют преимущество металлических стентов над пластиковыми (более длительный период функционирования, меньшее количество предоперационных осложнений, связанных со стентом), другие показывают одинаковые результаты при более низкой стоимости пластиковых стентов [44, 53, 100]. Некоторые авторы предлагают делать выбор между пластиковым/металлическим стентом исходя из предполагаемых временных рамок предоперационного периода (до радикальной операции) – при длительности периода меньше приблизительно времени функционирования пластикового стента возможна установка как пластикового, так и металлического стента, при превышении приблизительно времени функционирования пластикового стента предпочтительнее применение металлического стента [100]. Разные типы металлических стентов также имеют каждый свои преимущества – полностью покрытый металлический стент может быть удален при отсутствии выявленных атипичных клеток по результатам биопсии с целью повторной верификации диагноза или при интерпретации образования как доброкачественного с возможным изменением тактики лечения и обладает большим периодом функционирования в связи с отсутствием прорастания опухолевой ткани через металлическую сетку стента в отличие от непокрытого стента, однако у данной категории пациентов сохраняет типичные для себя осложнения, такие как миграция стента, а также перекрытие покрытым участком стента

пузырного и/или панкреатического протоков в развитии острого холецистита и/или острого панкреатита соответственно [87]. Применение у пациентов данной группы непокрытого металлического стента изучено недостаточно, однако проведенные исследования демонстрируют отсутствие статистически значимых различий между группами непокрытых и полностью покрытых металлических стентов по частоте предоперационной дисфункции стента и частоте нежелательных явлений при значимо более частой миграции полностью покрытого стента, что дало основание для проведения в настоящее время проспективного рандомизированного исследования по сравнению непокрытых стентов с частично покрытыми, обладающими пониженной частотой миграции и осложнений в связи с наличием оголенных концов стента, отсутствием прорастания опухоли в покрытой центральной части стента, а также имеющимися данными одного исследования (требующими дальнейшего подтверждения) о наибольшей длительности функционирования частично покрытых металлических стентов в сравнении как с полностью покрытыми, так и непокрытыми стентами [58]. Наконец, помимо традиционных типов металлических стентов в настоящее время проводятся исследования по применению у данной категории пациентов модифицированных покрытых стентов с антимиграционными системами, также требующие дальнейшего изучения [62].

1.6.3.2. Злокачественные нерезектабельные билиарные обструкции

Группа пациентов, попадающая в данную категорию, достаточно обширна по причине длительного бессимптомного течения злокачественных новообразований гепатобилиарной системы с частой постановкой диагноза на поздних сроках заболевания [2, 8, 22, 51]. Тактикой лечения первой линии на сегодняшний день признано эндоскопическое стентирование ЖВП с рассмотрением чрескожного чреспеченочного доступа только при технически безуспешных попытках эндоскопического вмешательства по причине более низкой частоты осложнений, более кратковременных сроков госпитализации,

лучшего качества жизни пациентов, а также более низкой стоимости эндоскопии [19, 45, 52, 73, 75, 85].

1.6.3.2.1. Первичные вмешательства при злокачественных нерезектабельных билиарных обструкциях

При рассмотрении оптимального для первичной установки типа стента многие рекомендации, включая Европейское Сообщество Гастроинтестинальной Эндоскопии, Интернациональный консенсус по эндоскопическому лечению дистальных билиарных стриктур, а также Японские Клинические рекомендации по лечению рака поджелудочной железы, указывают на предпочтительное применение металлических стентов (МС) [44, 74, 75, 81, 85, 88] однако проблема стоимости МС заставляет многих авторов по всему миру рассматривать для некоторых подкатегорий пациентов установку пластиковых стентов – например, при ожидаемой короткой продолжительности жизни пациента либо при неустановленном на момент эндоскопического вмешательства окончательном диагнозе [47, 51]. При этом разные авторы рассматривают в качестве показания для возможной установки пластиковых стентов временные рамки ожидаемой продолжительности жизни пациента от 3 до 4 месяцев [30, 47, 51]. Также есть последние исследования по разработке новых пластиковых стентов с антирефлюксным механизмом, позволяющим увеличить сроки функционирования пластикового стента – на предварительных исследованиях без статистически значимой разницы в сравнении с контрольной группой стандартных ПС, но с явным увеличением медианы безрецидивного периода (183 дня против 119 в контрольной группе) в пользу нового типа ПС, что может говорить о потенциальном дальнейшем успехе в данном направлении разработок [99].

Когда речь идет об установке МС встает вопрос о выборе одного из типов металлических стентов – ППМС, ЧПМС, НПМС либо последних новых типов стентов с дополнительными усовершенствованными противомиграционными, антирефлюксными и другими механизмами [51]. При этом окончательный вариант оптимального для первичной установки

типа МС остается на сегодняшний день дискуссионным [45]. Исследования, сравнивавшие НПМС и ППМС продемонстрировали противоречивые результаты в отношении количества нежелательных явлений, выживаемости и длительности функционирования стента [51], при этом, как и при других патологиях, применение этих стентов сопряжено с теми же самыми характерными для них положительными и отрицательными свойствами: НПМС обладают хорошими свойствами фиксации, крайне редко мигрируя в каком-либо направлении, значительно реже вызывают такие осложнения, как острый холецистит или острый панкреатит за счет открытой металлической сетки, не перекрывающей просвет пузырного и/или панкреатического протоков, однако подвержены прорастанию опухолевой ткани через перфорации сетчатой структуры с последующим зарастанием просвета холедоха и рецидивом механической желтухи; ППМС же в свою очередь за счет дополнительного покрытия не позволяют опухоли прорасти в просвет стента, однако по данным ряда исследований связаны с заметно более высоким образованием сладжа и более низкой проходимостью стента уже вследствие данной проблемы, либо с гиперплазией тканей по бокам стента, что особенно указывалось в отношении стента Niti-S ComVi, покрытие которого может вызывать гиперплазию тканей, приводящую к неожиданно ранней окклюзии стента, при этом ППМС ассоциированы со значительным процентом миграции и более частым возникновением острого холецистита и/или острого панкреатита в послеоперационном периоде вследствие перекрытия оттока полностью закрытыми стенками стента без перфораций [42, 44, 45, 46, 51, 60, 86]. ЧПМС, сочетая в себе свойства как ППМС, так и НПМС, уменьшают врастание опухолевой ткани в стент за счет покрытой середины стента, а также снижают процент как миграций, так и острых холециститов и острых панкреатитов за счет непокрытых концов, однако исследования тоже имеют противоречивые результаты – в некоторых нет статистически значимой разницы между НПМС и ЧПМС по длительности функционирования стента и количеству нежелательных явлений, другие отмечают более высокий процент

миграций ЧПМС в сравнении с НПМС, а работ, сравнивающих ЧПМС с ППМС на сегодняшний день очень ограниченное количество с неустановленным статистически значимым преимуществом того или иного типа стента [51].

Также в последнее время разрабатываются усовершенствованные типы МС с антирефлюксными и/или противомиграционными механизмами [14, 51, 55, 56, 59, 69, 97]. Первые за счет встроенного клапана на дистальном конце стента обеспечивают профилактику дуодено-билиарного рефлюкса при транспапиллярном расположении стента, наиболее часто используемом при дистальных обструкциях, и в некоторых пилотных исследованиях демонстрируют положительные результаты в виде пролонгированного периода проходимости стента в сравнении с ППМС [51]. МС с противомиграционными механизмами, такими как специфические структуры распорок, покрытия специфическими мембранными материалами, уменьшения осевой расширяющей силы стента для уменьшения риска его перегиба, а также наличия расширенных концов стента, седловидной формы МС либо других фиксирующих механизмов находятся в настоящее время на этапе разработки с единичными исследованиями, требующими дальнейшего многоцентрового изучения [51].

1.6.3.2.2. Повторные вмешательства при злокачественных нерезектабельных билиарных обструкциях

Рецидивирующие дисфункции стентов при злокачественных нерезектабельных билиарных обструкциях (вследствие продолжающегося роста опухоли, закупорки просвета стента билиарным сладжем либо пищевыми массами, а также дислокаций стентов) являются на сегодняшний день серьезной проблемой, препятствующей продолжению лечения и значительно влияющей на качество жизни пациентов [54, 55, 89]. Тактика лечения при дисфункции ранее установленного МС при нерезектабельных злокачественных обструкциях холедоха, хотя и выделяется в отдельную группу, остается на сегодняшний день практически неисследованным

разделом [44]. Европейское сообщество Гастроинтестинальной Эндоскопии указывает на возможность стентирования по методу «стент-в-стент» в обтурированный просвет ранее установленного стента как пластиковых, так любого вида металлических стентов – некоторые исследования, сравнивавшие ПС и МС, не выявили статистически достоверных различий между ними, в другой работе по сравнению установки одного пластикового стента, НПМС и ЧПМС средняя продолжительность функционирования стентов составила 170, 367 и 326 дней соответственно, однако полистентирование пластиковыми стентами не исследовалось, а само исследование было лимитировано ограниченной выборкой пациентов; наконец, одно исследование не выявило статистически значимой разницы между полностью покрытыми и непокрытыми металлическими стентами по длительности функционирования (с тенденцией, однако, к более длительному периоду функционирования и НПМС по сравнению с ППМС – 181 день против 112 дней), а также с несколько более высоким процентом осложнений в группе ППМС, также без статистически значимой разницы (из осложнений авторами отмечен только холангит, данных о миграции стента, остром холецистите или остром панкреатите в исследовании нет) [44, 61].

1.6.4. Паразитарные обструкции ЖВП

Паразитарные обструкции ЖВП может вызывать целый ряд гельминтов – *Opisthorchis felinus*, *Ascaris lumbricoides*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis* [4].

Лечение МЖ, вызванной аскаридозом, проводится консервативно противогельминтными препаратами; эндоскопическая экстракция применяется только при сохранении аскарид в желчных протоках после консервативной терапии [4, 76]. Первым этапом лечения эхинококкоза является билиарная декомпрессия одним из доступных способов – эндоскопическое стентирование, назобилиарное дренирование, чрескожные чреспеченочные вмешательства, комбинированные по технологии «рандеву» – с последующим хирургическим лечением эхинококковой кисты в

соответствии с рекомендациями рабочей группы ВОЗ [4]. При альвеококкозе в качестве метода разрешения МЖ применяются чрескожные чреспеченочные методы без наружно-внутреннего дренирования и попыток эндоскопических вмешательств для максимального сохранения желчных протоков, которые могут быть использованы для восстановления оттока желчи после хирургической резекции, с последующим решением вопроса о возможности радикального или паллиативного хирургического вмешательства в специализированных центрах [4]. Тактика лечения описторхоза также хирургическая с разрешением механической желтухи тем или иным методом в качестве первого этапа лечения [4].

1.7. Заключение

Большая часть дистальных стриктур холедоха – как доброкачественной, так и злокачественной, в особенности, нерезектабельной, этиологии требует на сегодняшний день в качестве признанной первой линии лечения эндоскопического билиарного стентирования с рядом последующих повторных эндобилиарных вмешательств с рестентированием по мере возникновения либо профилактики возникновения закупорки стентов холедоха [44, 74, 94]. При этом вопрос выбора стента остается как до конца неопределенным при первичных, так и практически неизученным при повторных эндобилиарных вмешательствах [44, 74].

При первичных эндобилиарных вмешательствах при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии доказано преимущество полипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым, однако до конца не определено преимущество полипластикового стентирования или ППМС с различными результатами их сравнения в мировой литературе и расходящимися мнениями разных авторов [74]. Исследования повторных эндобилиарных вмешательств при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии практически не встречаются в литературе и, соответственно, на сегодняшний день не существует как доказательств наличия преимуществ полипластикового

стентирования в сравнении с монопластиковым стентированием, так и определения оптимального типа стента между установкой нескольких пластиковых стентов и ППМС, что, соответственно, требует проведения дальнейших исследований в данной области [44].

При первичных эндобилиарных вмешательствах при обструкциях дистального отдела холедоха злокачественной нерезектабельной этиологии рутинное эндобилиарное стентирование не показано в связи с ассоциацией его со значительным увеличением частоты послеоперационных осложнений, частоты послеоперационного развития замедленной эвакуаторной функции желудка, раневой инфекции, а также с затруднением хирургического вмешательства вследствие отека тканей как реакции организма на инородное тело и/или развития в ряде случаев панкреатита в качестве осложнения эндоскопического лечения, и лишь в ряде случаев при невозможности избежать дренирующего предоперационного вмешательства по причине необходимости проведения радикальной операции в отдаленном периоде либо в связи с тяжелым соматическим состоянием пациента, вызванным клинически значимой (симптоматической) желтухой и/или холангитом устанавливается эндобилиарный стент, оптимальный тип которого также остается на сегодняшний день дискуссионным – некоторые исследования демонстрируют преимущество металлических стентов над пластиковыми, другие показывают одинаковые результаты при более низкой стоимости пластиковых стентов; среди подтипов металлических стентов оптимальный также не определен [44, 100]. Однако у данной категории пациентов повторные эндобилиарные вмешательства встречаются редко только при дисфункции билиарного стента раньше ожидаемых сроков проведения хирургического лечения, соответственно, исследования в этой области затруднены в связи со сложностями набора групп пациентов для сравнения, а также имеют меньшую практическую значимость в связи с низкой частотой их встречаемости [44].

При первичных эндобилиарных вмешательствах при обструкциях дистального отдела холедоха злокачественной нерезектабельной этиологии доказано преимущество металлических стентов перед пластиковыми, что дало основание к внесению рекомендаций по предпочтительной установке металлических стентов при первичных эндобилиарных вмешательствах при стриктурах дистального отдела холедоха многими гайдлайнами, включая Интернациональный консенсус по эндоскопическому лечению дистальных билиарных стриктур, рекомендации Европейского Сообщества Гастроинтестинальной эндоскопии, а также Японские Клинические рекомендации по лечению рака поджелудочной железы [44, 74, 75], однако проблема стоимости МС заставляет многих авторов по всему миру рассматривать для некоторых подкатегорий пациентов установку пластиковых стентов – к примеру, при ожидаемой короткой продолжительности жизни пациента либо при неустановленном на момент эндоскопического вмешательства окончательном диагнозе [47, 51]. Среди МС оптимальный тип стента для первичной установки (ППМС, ЧПМС, НПМС или новые только вводимые в некоторых странах в клиническую практику типы стентов с дополнительными усовершенствованными противомиграционными, антирефлюксными и другими механизмами) остается неопределенным [45, 51]. Тактика же лечения при дисфункции ранее установленного МС при нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях остается на сегодняшний день практически неисследованным разделом – Европейское сообщество Гастроинтестинальной Эндоскопии указывает на возможность стентирования по методу «стент-в-стент» в обтурированный просвет ранее установленного стента как пластиковых, так и любого вида металлических стентов без установленного оптимального типа стента вследствие крайне лимитированного количества работ в данной области с ограниченной выборкой пациентов, в основном не выявивших статистически значимых различий между исследованными типами стентов,

что является убедительным основанием для проведения дальнейших исследований в данной области [44].

Следовательно, требуется дальнейшее изучение повторных эндобилиарных вмешательств при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной и нерезектабельной злокачественной этиологии с целью определения оптимального для применения в обоих случаях типа стента [44, 74].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов

За период с 2018г. по 2021г. включительно на базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина было пролечено 694 пациента со стриктурами дистального отдела холедоха различной этиологии. Из них повторные вмешательства были выполнены 452 пациентам, однако дальнейшее наблюдение после выполнения вмешательства до момента обтурации стента удалось провести у 407 пациентов: 196 с доброкачественной патологией и 211 со злокачественной этиологией стриктуры. Оставшиеся 45 пациентов были исключены из исследования по причине утраченной связи с ними после выписки из стационара.

Из 407 пациентов после применения критериев исключения (см критерии исключения для каждого конкретного раздела исследования) было отобрано 135 пациентов с доброкачественной и 157 пациентов со злокачественной этиологией стриктуры для включения в группы ретроспективного анализа.

Дополнительно у 20 пациентов было проведено проспективное исследование микробиологической картины желчи и ее антибиотикорезистентности при повторных эндобилиарных вмешательствах (см. рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.1.1. Определение микробиологической картины желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах и ее роль в определении рациональной антибиотикотерапии.

С целью определения микрофлоры ЖВП и ее антибиотикорезистентности при повторных эндобилиарных вмешательствах вследствие изменения микросреды желчного дерева в результате бактериального обсеменения при эндоскопических вмешательствах, а также при рефлюксе кишечной среды в ЖВП через выступающие в просвет ДПК стенты, было проведено сравнение микробиологической картины желчи и ее антибиотикорезистентности при повторных эндобилиарных вмешательствах.

В исследование были включены 20 пациентов, которым проводилась ЭРХГ при стриктурах дистального отдела холедоха злокачественной и доброкачественной этиологии. Посевы проводились как на аэробную, так и на облигатно-анаэробную флору. Определялись титры выявленных возбудителей, а также чувствительность основных возбудителей к антибиотикотерапии.

Критерием включения в данный раздел исследования было проведение забора желчи при повторном ретроградном эндобилиарном вмешательстве по экстренным показаниям при дисфункции ранее установленного ретроградно стента при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной или злокачественной этиологии.

Критериями исключения явились: 1) наличие ранее/ одномоментно перенесенного антеградного чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков, 2) наличие в анамнезе хирургических вмешательств на органах гепатобилиарной системы, 3) энтеральный либо парентеральный прием пациентом антибактериальных препаратов между предыдущим и исследуемым эндобилиарным вмешательством, 4) применение антибактериальных препаратов перед проведением исследуемого эндобилиарного вмешательства при госпитализации в стационар либо амбулаторно.

Исследование проводилось проспективно. В него вошли 20 человек (15 женщин – 75%, 5 мужчин – 25%), средний возраст был $68,2 \pm 13,5$ года. Причинами первоначального стентирования были: у 5 пациентов (25%) стриктура ТОХ вследствие ранее перенесенного холедохолитиаза, у 4 пациентов (20%) структура вследствие хронического панкреатита, у 6 пациентов (30%) злокачественная нерезектабельная обструкция вследствие ЗНО головки поджелудочной железы, у 3 пациентов (15%) злокачественная нерезектабельная обструкция вследствие ЗНО БДС, у 2 пациентов (10%) злокачественная нерезектабельная обструкция вследствие Mts поражения лимфоузлов гепатодуоденальной связки. По тяжести механической желтухи (по классификации Э.И. Гальперина) у 7 пациентов (35%) был диагностирован класс А механической желтухи, у 9 пациентов (45%) – класс В, у 4 пациентов (20%) – класс С.

Характеристика группы по полу, возрасту, диагнозу, тяжести механической желтухи по классификации Э.И. Гальперина, а также по основным лабораторным показателям (лейкоцитозу, общему и прямому билирубину, АЛТ, АСТ, ЩФ) перед проведением исследуемого эндобилиарного вмешательства представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика группы исследования микробиологической картины желчи.

Признак	Повторные вмешательства, n=20
Пол: муж/жен	25% / 75%
Средний возраст, лет	68,2±13,5
Доброкач/злокач патология	75% / 25%
Причина первоначального стентирования:	
Стриктура ТОХ вследствие холедохолитиаза	25%
Хронический панкреатит	20%
Опухоль головки ПЖ	30%

Опухоль ТОХ	15%
Mts поражение л/у гепатодуоденальной связки	10%
Тяжесть механической желтухи (по Э.И. Гальперину):	
Класс А	35%
Класс В	45%
Класс С	20%
Лабораторные показатели, средняя величина в группе:	
Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$	13,6 \pm 2,2
Общий билирубин, мкмоль/л	199,8 \pm 22,7
Прямой билирубин, мкмоль/л	111,9 \pm 10,8
АЛТ, Ед/л	185,6 \pm 21,7
АСТ, Ед/л	193,2 \pm 17,6
ЩФ, Ед/л	621,4 \pm 28,9

2.1.2. Стриктуры дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии

Количество пациентов в данной группе составило 135 человек, которые были разделены на подгруппы рестентирований, выполненных в экстренном (63 пациента – 46,7%) и плановом (72 пациента – 53,3%) порядке.

Этиологическими причинами стриктуры дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии как при экстренной, так и при плановой госпитализации были:

1. Хронический панкреатит с преимущественным поражением головки поджелудочной железы и стенозом терминального отдела холедоха (ТОХ) (64 пациента, 47,4%).
2. Стриктура ТОХ вследствие ранее перенесенного холедохолитиаза (71 пациент, 52,6%).

2.1.2.1. Экстренная госпитализация

Из 135 пациентов со стриктурами дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии 63 человека (46,7%) поступили в стационар по каналу экстренной госпитализации с симптомами механической желтухи вследствие закупорки желчного протока.

Данное исследование было проведено с целью доказательства преимущества бипластикового стентирования в сравнении в монопластиковым стентированием у пациентов с повторными эндобилиарными вмешательствами (ранее это утверждение было доказано только при первичных вмешательствах).

Полипластиковое стентирование с параллельной установкой 3 и более пластиковых стентов исследовано не было по причине малочисленности групп, в которых установка большого количества стентов оказалась технически успешной – в большинстве случаев полипластиковое стентирование сопровождалось техническими сложностями. ППМС не устанавливались в условиях механической желтухи в связи с попыткой потенциального пролонгирования длительности функционирования стента при установке в плановом порядке.

Критериями включения в данный раздел исследования были: 1) установка стента по экстренным показаниям при дисфункции ранее установленного ретроградно стента при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии, 2) рестентирование холедоха на уровне дистального отдела без дополнительного стентирования главного панкреатического протока, проксимальных отделов желчных протоков либо ДПК.

Критериями исключения явились: 1) наличие у пациента злокачественной патологии, 2) наличие ранее и установка в момент исследования стентов в любые отделы желчевыводящей системы, помимо терминального отдела холедоха, а также в панкреатические протоки и двенадцатиперстную кишку, 3) отсутствие ранее установленного стента/стентов в дистальном отделе холедоха, 4) наличие ранее/

одномоментно перенесенного антеградного чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков, 5) наличие одномоментного назобилиарного дренирования, 6) наличие в анамнезе хирургических вмешательств на органах гепатобилиарной системы, 7) наличие лабораторно-инструментальных признаков острого холецистита либо острого панкреатита, 8) наличие сопутствующих заболеваний в стадии суб- и декомпенсации.

Данное исследование проводилось ретроспективно. Все пациенты, вошедшие в выборку, поступили по каналу экстренной госпитализации с клинико-лабораторно-инструментальной картиной механической желтухи в результате дисфункции ранее установленного билиарного стента, что дало возможность провести оценку результатов лечения не только по длительности функционирования стента и количеству и тяжести осложнений, но и по изменению лабораторных показателей в течение госпитализации, а также по длительности пребывания пациентов в стационаре.

Основная группа состояла из 20 пациентов (8 женщин – 40%, 12 мужчин – 60%), которым при исследуемом рестентировании в терминальный отдел холедоха были параллельно установлены 2 пластиковых стента. Средний возраст был $58,25 \pm 1,82$ лет. Этиологическими причинами дистальной стриктуры явились: у 13 человек (65%) стриктура ТОХ в исходе ранее перенесенного холедохолитиаза с эндобилиарным вмешательством и у 7 пациентов (35%) хронический панкреатит. По тяжести механической желтухи, оцененной по классификации Э.И. Гальперина, у 9 пациентов (45%) был диагностирован класс А механической желтухи, у 8 пациентов (40%) – класс В, у 3 пациентов (15%) – класс С.

Группа сравнения состояла из 43 пациентов (25 женщин – 58,1%, 18 мужчин – 41,9%), которым при исследуемом рестентировании в терминальный отдел холедоха был установлен 1 пластиковый стент. Средний возраст был $65,14 \pm 13,2$ лет. Этиологическими причинами дистальной стриктуры явились: у 27 человек (62,8%) стриктура ТОХ в исходе ранее перенесенного холедохолитиаза с эндобилиарным вмешательством и у 16

пациентов (37,2%) хронический панкреатит. По тяжести механической желтухи по классификации Э.И. Гальперина, у 21 пациента (48,8%) был диагностирован класс А механической желтухи, у 17 пациентов (39,5%) – класс В, у 5 пациентов (11,7%) – класс С.

Статистически значимых различий между группами по полу, возрасту, диагнозу, тяжести механической желтухи по Э.И. Гальперину, а также основным лабораторным показателям (уровню лейкоцитоза, общего и прямого билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)) перед выполнением исследуемого повторного эндобилиарного вмешательства выявлено не было (см табл. 2,3).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика групп би- и монопластикового стентирования при повторных эндобилиарных вмешательствах при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии.

Признак	Основная группа, n=20	Группа сравнения, n=43	p
Пол: муж/жен	60% / 40%	41,9% / 58,1%	0,18
Средний возраст, лет	58,25±14,9	65,14±13,2	0,06
Причина первоначального стентирования:			0,87
Стриктурa ТОХ вследствие холедохолитиаза	65%	62,8%	
Хронический панкреатит	35%	37,2%	
Тяжесть механической желтухи (по Э.И. Гальперину):			0,92
Класс А	45%	48,8%	
Класс В	40%	39,5%	
Класс С	15%	11,7%	

Таблица 3 – Характеристика групп би- и монопластикового стентирования при повторных эндобилиарных вмешательствах при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии по лабораторным показателям.

Лабораторные показатели, средняя величина в группе	Основная группа, n=20	Группа сравнения, n=43	p
Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$	12,4 \pm 1,9	13,9 \pm 2,6	0,54
Общий билирубин, мкмоль/л	202,4 \pm 28,9	185,6 \pm 27,2	0,23
Прямой билирубин, мкмоль/л	148,8 \pm 11,3	126,7 \pm 10,9	0,17
АЛТ, Ед/л	197,8 \pm 21,8	186,9 \pm 22,6	0,12
АСТ, Ед/л	189,1 \pm 17,6	184,5 \pm 19,2	0,37
ЩФ, Ед/л	653,2 \pm 31,8	609,9 \pm 27,5	0,09

Для оценки результатов были рассмотрены лабораторные (лейкоцитоз и прямой билирубин) показатели, для сравнения которых использовалось отношение значения на второй день после вмешательства к значению показателя до операции, продолжительность бессимптомного периода до появления признаков дисфункции стента (длительность функционирования стента), количество дней госпитализации, а также количество осложнений, выявленных в каждой группе (по классификации Clavien-Dindo и по качественной характеристике).

2.1.2.2. Плановая госпитализация

При дистальных билиарных стриктурах доброкачественной этиологии на сегодняшний день считается возможной установка либо пластиковых, либо полностью покрытых металлических стентов. Так как металлические стенты в клинике с целью потенциального пролонгирования длительности функционирования устанавливались только в плановом порядке при отсутствии клинико-лабораторной картины дисфункции стента и развития механической желтухи и/или холангита, то были набраны группы с установкой в дистальный отдел холедоха ППМС (основная группа) и параллельной установкой в дистальный отдел холедоха 2 пластиковых стентов (группа сравнения) среди пациентов с плановой госпитализацией и отсутствием картины дисфункции стента (72 человека (53,3%) из 135 пациентов со стриктурами доброкачественной этиологии). Монопластиковое стентирование, а также полипластиковое стентирование с параллельной

установкой 3 и более пластиковых стентов не было исследовано по причине малочисленности групп – монопластиковое стентирование применяли только при невозможности установки 2 пластиковых стентов, а параллельная установка 3 и более пластиковых стентов в большинстве случаев сопровождалась техническими сложностями. Данное исследование проводилось ретроспективно.

Критериями включения в данный раздел исследования были:

- замена стента в плановом порядке при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии;
- отсутствие клинико-лабораторных признаков дисфункции ранее установленного билиарного стента;
- рестентирование холедоха на уровне терминального отдела без дополнительного стентирования главного панкреатического протока, проксимальных отделов желчных протоков либо ДПК.

Критериями исключения явились:

- наличие у пациента злокачественной патологии;
- наличие ранее и установка в момент исследования стентов в любые отделы желчевыводящей системы, помимо терминального отдела холедоха, а также в панкреатические протоки и двенадцатиперстную кишку;
- отсутствие ранее установленного стента/стентов в терминальном отделе холедоха;
- наличие ранее/одномоментно перенесенного антеградного чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков;
- наличие одномоментного назобилиарного дренирования;
- наличие в анамнезе хирургических вмешательств на органах гепатобилиарной системы;
- наличие клинико-лабораторных признаков дисфункции ранее установленного билиарного стента либо воспалительных изменений;

– наличие сопутствующих заболеваний в стадии суб- и декомпенсации.

Основная группа состояла из 40 пациентов (16 женщин – 40%, 24 мужчины – 60%), которым при исследуемом рестентировании в дистальный отдел холедоха был установлен ППМС. Средний возраст был $60,95 \pm 17,4$ лет. Этиологическими причинами дистальной стриктуры явились: у 22 пациентов (55%) хронический панкреатит и у 18 пациентов (45%) стриктура ТОХ вследствие ранее перенесенного холедохолитиаза с эндобилиарным вмешательством.

Группа сравнения состояла из 32 пациентов (14 женщин – 43,75%, 18 мужчин – 56,25%), которым при исследуемом рестентировании в дистальный отдел холедоха было параллельно установлено 2 пластиковых стента. Средний возраст был $54,13 \pm 16,9$ года. Этиологическими причинами дистальной стриктуры явились: у 19 пациентов (59,4%) хронический панкреатит и у 13 пациентов (40,6%) стриктура ТОХ вследствие ранее перенесенного холедохолитиаза с эндобилиарным вмешательством.

Статистически значимых различий между группами по полу, возрасту, диагнозу и основным лабораторным показателям (уровню лейкоцитоза, общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ) перед выполнением исследуемого повторного эндобилиарного вмешательства выявлено не было (см табл. 4).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика групп бипластикового стентирования и применения ППМС при повторных эндобилиарных вмешательствах при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии.

Признак	Основная группа, n=40	Группа сравнения, n=32	p
1	2	3	4
Пол: муж/жен	60% / 40%	56,25% / 43,75%	0,75
Средний возраст, лет	$60,95 \pm 17,4$	$54,13 \pm 16,9$	0,06

1	2	3	4
Причина первоначального стентирования:			0,71
Хронический панкреатит	55%	59,4%	
Стриктурa вследствие холедохолитиаза	45%	40,6%	
Лабораторные показатели, средняя величина в группе:			
Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$	5,6 \pm 1,1	6,2 \pm 1,3	0,57
Общий билирубин, мкмоль/л	16,4 \pm 2,4	12,3 \pm 2,2	0,15
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,9 \pm 0,9	3,1 \pm 0,8	0,64
АЛТ, Ед/л	27,7 \pm 2,1	21,9 \pm 1,9	0,23
АСТ, Ед/л	19,8 \pm 1,8	16,6 \pm 1,6	0,46
ЩФ, Ед/л	68,7 \pm 11,3	59,4 \pm 9,2	0,12

Так как при плановой госпитализации лабораторные показатели у данных групп пациентов исходно не отличались от нормы, сравнение по ним, а также по длительности сроков пребывания в стационаре не проводилось. С целью определения оптимального для лечения первой линии типа стента были сравнены длительность функционирования стента до появления признаков его дисфункции и количество осложнений по классификации Clavien-Dindo и по качественной характеристике.

2.1.3. Дистальные нерезектабельные злокачественные билиарные обструкции

Количество пациентов в данной группе составило 157 человек, которые были разделены на подгруппы рестентирований, выполненный в экстренном (82 пациента – 52,2%) и плановом (75 пациентов – 47,8%) порядке.

Этиологическими причинами обструкции дистального отдела холедоха злокачественной этиологии как при экстренной, так и при плановой госпитализации были:

1. Злокачественное новообразование головки ПЖ (125 пациентов, 79,6%),.
2. Холангиокарцинома (18 пациентов, 11,5%).
3. Злокачественное новообразование большого дуоденального сосочка (11 пациентов, 7,0%).
4. Метастатическое поражение лимфатических узлов гепатодуоденальной связки при злокачественной патологии другой локализации (3 пациента, 1,9%).

2.1.3.1. Экстренная госпитализация

Из 157 пациентов 82 человека (52,2%) поступили в стационар по каналу экстренной госпитализации с симптомами механической желтухи вследствие закупорки желчного протока. Первично всем пациентам был установлен НПМС, при прорастании которого развивалась повторная механическая желтуха и вставал вопрос выбора рестентирования по типу «стент-в-стент».

Данное исследование было проведено с целью доказательства преимущества бипластикового стентирования в сравнении в монопластиковым стентированием у пациентов с повторными эндобилиарными вмешательствами (ранее это утверждение было доказано только при первичных вмешательствах).

Критериями включения в данный раздел были:

- рестентирование по экстренным показаниям при механической желтухе злокачественной этиологии, возникшей вследствие дисфункции первично установленного НПМС;
- рестентирование холедоха на уровне дистального отдела без дополнительного стентирования главного панкреатического протока, проксимальных отделов желчных протоков либо ДПК.

Критериями исключения явились:

- наличие первично-множественных злокачественных новообразований;

- стентирование одномоментно или ранее двенадцатиперстной кишки, панкреатического протока и других отделов желчевыводящей системы помимо дистального отдела холедоха;
- наличие ранее или установка одномоментно антеградного дренажа желчных протоков;
- ранее перенесенные хирургические вмешательства на органах гепатобилиарной системы;
- наличие одномоментного назобилиарного дренирования;
- наличие сопутствующих заболеваний в стадии суб- и декомпенсации;
- выполнение стентирования у пациентов с резектабельными новообразованиями и запланированным последующим хирургическим лечением;
- наличие лабораторно-инструментальных признаков острого холецистита либо острого панкреатита.

Данное исследование проводилось ретроспективно. Пациенты, вошедшие в выборку, поступили по каналу экстренной госпитализации с клинико-лабораторной картиной механической желтухи в результате дисфункции ранее установленного билиарного стента (во всех случаях НПМС в результате его прорастания опухолевой и гиперплазированной тканью), что дало возможность провести оценку результатов лечения не только по длительности функционирования стента и количеству и тяжести осложнений, но и по изменению лабораторных показателей в течение госпитализации, а также по длительности пребывания пациентов в стационаре.

Основная группа состояла из 30 человек (24 женщины – 80%, 6 мужчин – 20%), которым были параллельно установлены в дистальный отдел холедоха в НПМС по типу «стент-в-стент» 2 пластиковых стента. Средний возраст был $70,5 \pm 8,0$ лет. Этиологическими причинами обструкции явились: у 26 пациентов (86,7%) ЗНО головки поджелудочной железы, у 4 пациентов (13,3%) ЗНО БДС. По тяжести механической желтухи, оцененной по

классификации Э.И. Гальперина, у 11 пациентов (36,7%) был диагностирован класс А механической желтухи, у 13 пациентов (43,3%) – класс В, у 6 пациентов (20%) – класс С. По тяжести состояния (по шкале ECOG) у 3 пациентов (10%) была определена 0 степень тяжести, у 12 пациентов (40%) – 1 степень тяжести, у 9 пациентов (30%) – 2 степень тяжести, у 5 пациентов (16,7%) – 3 степень тяжести, у 1 пациента (3,3%) – 4 степень тяжести.

Группа сравнения состояла из 52 человек (34 женщины – 65,4%, 18 мужчин – 34,6%), которым в дистальный отдел холедоха в НПМС по типу «стент-в-стент» был установлен 1 пластиковый стент. Средний возраст был $69,2 \pm 9,8$ лет. Этиологическими причинами обструкции явились: у 40 человек (76,9%) ЗНО головки поджелудочной железы, у 5 человек (9,6%) ЗНО БДС, у 4 пациентов (7,7%) холангиокарцинома и у 3 человек (5,8%) метастатическое поражение лимфатических узлов гепатодуоденальной связки при злокачественной патологии другой локализации. По тяжести механической желтухи (по классификации Э.И. Гальперина) у 18 пациентов (34,6%) был диагностирован класс А механической желтухи, у 23 пациентов (44,2%) – класс В, у 11 пациентов (21,2%) – класс С. По тяжести состояния (по шкале ECOG) у 4 пациентов (7,7%) была определена 0 степень тяжести, у 23 пациентов (44,2%) – 1 степень тяжести, у 14 пациентов (26,9%) – 2 степень тяжести, у 8 пациентов (15,4%) – 3 степень тяжести, у 3 пациентов (5,8%) – 4 степень тяжести.

Статистически значимых различий между группами по полу, возрасту, диагнозу, тяжести состояния пациентов по шкале ECOG, тяжести механической желтухи по классификации Э.И. Гальперина, а также по основным лабораторным показателям (уровень лейкоцитоза, общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ и ЩФ) перед проведением исследуемого эндобилиарного вмешательства выявлено не было (см табл. 5,6).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика групп би- и монопластикового стентирования при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях.

Признак	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=52	p
Пол: муж/жен	20% / 80%	34,6% / 65,4%	0,16
Средний возраст, лет	70,5±8,0	69,2±9,8	0,26
Причина первоначального стентирования:			
Аденокарцинома головки ПЖ	86,7%	76,9%	0,21
Аденокарцинома БДС	13,3%	9,6%	
Холангиокарцинома	0%	7,7%	
Метастатическое поражение лимфоузлов гепатодуоденальной связки	0%	5,8%	
Тяжесть состояния пациента (ECOG):			
0	10%	7,7%	0,97
1	40%	44,2%	
2	30%	26,9%	
3	16,7%	15,4%	
4	3,3%	5,8%	

Таблица 6 – Характеристика групп би- и монопластикового стентирования при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях по лабораторным показателям и тяжести механической желтухи по Э.И. Гальперину.

Признак	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=52	p
1	2	3	4
Тяжесть механической желтухи (по Э.И. Гальперину):			
Класс А	36,7%	34,6%	0,98
Класс В	43,3%	44,2%	
Класс С	20%	21,2%	
Лабораторные показатели, средняя величина в группе:			

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4
Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$	12,9 \pm 2,3	13,3 \pm 2,8	0,07
Общий билирубин, мкмоль/л	184,6 \pm 29,4	170,2 \pm 28,7	0,37
Прямой билирубин, мкмоль/л	148,8 \pm 21,9	137,4 \pm 20,1	0,32
АЛТ, Ед/л	201,7 \pm 30,8	190,5 \pm 29,9	0,26
АСТ, Ед/л	192,3 \pm 25,4	187,9 \pm 24,6	0,59
ЩФ, Ед/л	678,2 \pm 30,1	665,3 \pm 29,2	0,43

Для оценки результатов были рассмотрены лабораторные показатели (лейкоцитоз и прямой билирубин), для сравнения которых использовалось отношение значения показателя на второй день после исследуемого вмешательства к значению показателя до вмешательства, длительность функционирования стента до появления признаков его дисфункции, количество дней госпитализации, а также количество осложнений, выявленных в каждой группе (по классификации Clavien-Dindo и по качественной характеристике).

2.1.3.2. Плановая госпитализация

Данное исследование проводилось ретроспективно. Всего в исследование было включено 75 пациентов (47,8%) из 157 человек с дистальными билиарными обструкциями при злокачественных нерезектабельных новообразованиях, при которых на сегодняшний день при первичном вмешательстве считается оптимальной установка металлического стента, а затем, при его дисфункции, установка либо пластиковых, либо различных видов металлических стентов по типу «стент-в-стент». По причине установки в нашей клинике металлических стентов только при плановых госпитализациях при отсутствии клинко-лабораторных явлений механической желтухи с целью потенциального пролонгирования продолжительности функционирования стента, с целью достоверного

сравнения двойного параллельного пластикового стентирования с полностью покрытым и частично покрытым металлическим стентом были отобраны пациенты с установкой параллельно двух пластиковых стентов, ППМС и ЧПМС в дистальный отдел холедоха в плановом порядке. Монопластиковое стентирование, а также полипластиковое стентирование с параллельной установкой 3 и более пластиковых стентов не было исследовано по причине малочисленности групп – монопластиковое стентирование применяли только при невозможности установки 2 пластиковых стентов, а параллельная установка 3 и более пластиковых стентов в большинстве случаев сопровождалась техническими сложностями. НППМС не применялись, так как первично всем пациентам была произведена установка НППМС и повторные вмешательства проводились в условиях активного прорастания и разрастания опухолевой и гиперплазированной ткани, которую возникала необходимость отграничить при помощи монолитной стенки стента без перфораций. При прорастании первично установленного НППМС развивалась повторная механическая желтуха и вставал вопрос выбора рестентирования по типу «стент-в-стент», однако с целью установки металлического стента только после разрешения клиничко-лабораторной симптоматики механической желтухи сначала при дисфункции стента устанавливались 1 или 2 пластиковых стента, а затем при плановой повторной госпитализации пациенты включались в исследование.

Критериями включения в данный раздел были:

- рестентирование при злокачественной этиологии обструкции и прорастании ранее установленного НППМС;
- рестентирование дистального отдела холедоха с заменой в плановом порядке пластикового стента, установленного в НППМС по типу «стент-в-стент», без признаков дисфункции стента и развития механической желтухи, а также без стентирования проксимальных отделов желчных протоков, главного панкреатического протока или ДПК.

Критериями исключения явились:

- наличие первично-множественных злокачественных новообразований;
- наличие клинико-лабораторных признаков дисфункции ранее установленного билиарного стента либо воспалительных изменений;
- стентирование одномоментно или ранее двенадцатиперстной кишки, панкреатического протока и других отделов желчевыводящей системы помимо дистального отдела холедоха;
- наличие ранее или установка одномоментно антеградного дренажа желчных протоков;
- ранее перенесенные хирургические вмешательства на органах гепатобилиарной системы;
- наличие одномоментного назобилиарного дренирования;
- наличие сопутствующих заболеваний в стадии суб- и декомпенсации;
- выполнение стентирования у пациентов с резектабельными новообразованиями и запланированным последующим хирургическим лечением.

Группа №1 состояла из 28 пациентов (14 женщин – 50%, 14 мужчин – 50%), которым при исследуемом рестентировании в дистальный отдел холедоха в НПМС по типу «стент-в-стент» параллельно установлено 2 пластиковых стента. Средний возраст был $70,25 \pm 11,5$ лет. Этиологическими причинами дистальной обструкции явились: у 24 человек (85,7%) ЗНО поджелудочной железы, у 4 пациентов (14,3%) холангиокарцинома. По тяжести состояния (по шкале ECOG) у 6 пациентов (21,4%) была определена 0 степень тяжести, у 10 пациентов (35,7%) – 1 степень тяжести, у 7 пациентов (25%) – 2 степень тяжести, у 4 пациентов (14,3%) – 3 степень тяжести, у 1 пациента (3,6%) – 4 степень тяжести.

Группа №2 состояла из 20 человек (12 женщин – 60%, 8 мужчин – 40%), которым при исследуемом рестентировании в дистальный отдел холедоха в НПМС по типу «стент-в-стент» установлен ППМС. Средний возраст составил $68,85 \pm 8,8$ лет. Этиологическими причинами дистальной стриктуры явились: у

13 человек (65%) ЗНО поджелудочной железы, у 7 пациентов (35%) холангиокарцинома. По тяжести состояния (по шкале ECOG) у 4 пациентов (20%) была определена 0 степень тяжести, у 9 пациентов (45%) – 1 степень тяжести, у 5 пациентов (25%) – 2 степень тяжести, у 2 пациентов (10%) – 3 степень тяжести.

Группа №3 состояла из 27 человек (12 женщин – 44,4%, 15 мужчин – 55,6%) которым при исследуемом рестентировании в дистальный отдел холедоха в НПМС по типу «стент-в-стент» установлен ЧПМС. Средний возраст составил $67,26 \pm 9,3$ лет. Этиологическими причинами дистальной обструкции явились: у 22 человек (81,5%) ЗНО поджелудочной железы, у 3 пациентов (11,1%) холангиокарцинома и у 2 человек (7,4%) ЗНО БДС. По тяжести состояния (по шкале ECOG) у 4 пациентов (14,8%) была определена 0 степень тяжести, у 11 пациентов (40,7%) – 1 степень тяжести, у 8 пациентов (29,6%) – 2 степень тяжести, у 3 пациентов (11,1%) – 3 степень тяжести, у 1 пациента (3,8%) – 4 степень тяжести.

Статистически значимых различий между группами по полу, возрасту, диагнозу, тяжести состояния пациентов по шкале ECOG, а также по основным лабораторным показателям (уровень лейкоцитоза, общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ и ЩФ) перед проведением исследуемого эндобилиарного вмешательства выявлено не было (см табл. 7, 8).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика групп применения ППМС, ЧПМС и бипластикового стентирования при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях.

Признак	Бипластиковое стентирование, n=28	ППМС, n=20	ЧПМС, n=27	p
Пол: муж/жен	50% / 50%	40% / 60%	55,6% / 44,4%	0,57
Средний возраст, лет	$70,25 \pm 11,5$	$68,85 \pm 8,8$	$67,26 \pm 9,3$	0,59

Причина первоначального стентирования:				0,08
Аденокарцинома головки ПЖ	85,7%	65%	81,5%	
Холангиокарцинома	14,3%	35%	11,1%	
Аденокарцинома БДС	0%	0%	7,4%	
Тяжесть состояния пациента (ECOG):				0,99
0	21,4%	20%	14,8%	
1	35,7%	45%	40,7%	
2	25%	25%	29,6%	
3	14,3%	10%	11,1%	
4	3,6%	0%	3,8%	

Таблица 8 – Характеристика групп применения ППМС, ЧПМС и бипластикового стентирования при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях по первоначальным лабораторным показателям.

Лабораторные показатели, средняя величина в группе	Бипластиковое стентирование, n=28	ППМС, n=20	ЧПМС, n=27	p
Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$	4,6 \pm 1,0	6,2 \pm 1,2	5,3 \pm 0,9	0,16
Общий билирубин, мкмоль/л	13,7 \pm 1,9	16,8 \pm 2,3	12,9 \pm 2,1	0,09
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,3 \pm 1,2	3,2 \pm 0,8	2,6 \pm 0,7	0,27
АЛТ, Ед/л	21,3 \pm 3,3	23,3 \pm 2,9	25,1 \pm 3,2	0,12
АСТ, Ед/л	18,2 \pm 2,4	24,5 \pm 2,6	22,0 \pm 1,9	0,41
ЩФ, Ед/л	49,8 \pm 8,1	57,9 \pm 8,4	51,8 \pm 7,6	0,38

Так как при плановой госпитализации лабораторные показатели у данных групп пациентов исходно не отличались от нормы, сравнение по ним, а также по длительности сроков пребывания в стационаре не проводилось. С

целью определения оптимального для лечения первой линии типа стента были сравнены длительность функционирования стента до появления признаков его дисфункции и количество осложнений по классификации Clavien-Dindo и по качественной характеристике.

2.2. Методы диагностики

С целью постановки диагноза, выявления осложнений и сопутствующей патологии и определения тактики лечения всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные методы диагностики. На основании полученных данных определялась тактика лечения.

Контрольные обследования после выполнения эндоскопического вмешательства и проведения комплексной консервативной терапии включали опрос пациентов, физикальное, лабораторное и инструментальное обследование.

2.2.1. Сбор жалоб и анамнеза. Физикальное обследование

Основными жалобами у пациентов, поступивших в экстренном порядке, являлись желтушность кожных покровов, склер, периодически с кожным зудом, обесцвечивание каловых масс, потемнение мочи. У большинства пациентов симптомы желтухи сочетались с болями в правом подреберье, иногда эпигастральной и мезогастральной областях (боли в эпигастрии и мезогастррии чаще наблюдались у пациентов с онкологической этиологией желтухи).

При физикальном обследовании при экстренной госпитализации определялась желтушность кожных покровов, склер и слизистых оболочек полости рта, при пальпации живота определялось наличие или отсутствие болевой симптоматики и ее локализация, при пальцевом ректальном исследовании – ахоличность стула.

Пациенты, госпитализированные в плановом порядке для замены стента, в большинстве случаев не предъявляли жалоб (кроме хронического болевого

синдрома у онкологических пациентов в ряде случаев), при физикальном обследовании синдром желтухи и болевой синдром выявлен не был.

Из анамнеза у всех пациентов выявлялось ранее перенесенное эндоскопическое вмешательство с установкой того или иного типа билиарного стента по различным показаниям, а также определялись ранее установленный диагноз, проводимое до возникновения механической желтухи лечение, количество и виды ранее перенесенных эндоскопических и хирургических вмешательств, сопутствующая патология, принимаемые лекарственные средства, наличие аллергических реакций.

2.2.2. Лабораторные методы обследования

Всем пациентам, поступившим в экстренном порядке, при поступлении в стационар проводились общий анализ крови (ОАК); биохимический анализ крови с исследованием общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ; общий анализ мочи (ОАМ), коагулограмма, а также группа крови, резус-фактор и исследования крови с маркерами инфекционных заболеваний (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис), являющиеся общеобязательными исследованиями при госпитализации пациентов с любой патологией в стационар.

При плановой госпитализации перечень обязательных лабораторных анализов не отличался от экстренной госпитализации, однако в большинстве случаев показатели не отличались от нормы (у некоторых пациентов с онкологической этиологией стриктуры холедоха была выявлена хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести).

Контрольные анализы всем пациентам проводились в послеоперационном периоде после эндоскопического вмешательства на первые сутки (ОАК и биохимический анализ крови с определением уровня альфа-амилазы для исключения послеоперационных осложнений) и на вторые сутки (ОАК и биохимический анализ крови с определением уровня прямого билирубина). Остальные показатели (АЛТ, АСТ, ЩФ и др.) определялись на первые, вторые или третьи сутки по решению лечащего врача, поэтому включить оценку их динамики для проведения сравнения между группами с

применением различных видов стентов достоверно было невозможно. Дополнительные анализы брались по показаниям.

Лабораторная диагностика проводилась на анализаторах «Hitachi 902», «OLYMPIC 3000», «Metrolab 1600 DR», SE-9000 фирмы «Sysmex».

При микробиологическом исследовании желчи посев биоматериала проводился в микробиологической лаборатории в рамках стандартной процедуры бактериологического исследования клинического материала на плотные питательные среды (Bio-Rad). Все изоляты были определены с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии (Microflex-LT, Biotyper System, Bruker Daltonics). Определение чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) проводилось на автоматическом анализаторе Vitek 2 Compact (Biomérieux). Категории чувствительности изолятов к АМП определяли на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) в соответствии со стандартами EUCAST v.11.0.

2.2.3. Инструментальные методы обследования

Всем пациентам как при экстренной, так и при плановой госпитализации (при плановой – амбулаторно в течение 1-2 недель до госпитализации) выполнялись рентгенография органов грудной клетки (исследования проводились на аппаратах «ProteusXR/a», «General Electric»), обязательная для госпитализации пациента в стационар, и УЗИ брюшной полости (гепатобилиарной системы, полых органов, свободной жидкости брюшной полости) (на аппаратах Logiq-600 «General Electric», Logiq E9 GE, Logiq 7 GE, PhilipsAffiniti 50), на основании которого при экстренной госпитализации подтверждался обтурационный характер желтухи на основании наличия билиарной гипертензии и проводилась оценка возможного наличия осложнений либо сопутствующей патологии, а при плановой госпитализации исключалось бессимптомное начало дисфункции билиарного стента и наличие осложнений. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), компьютерная томография (КТ) брюшной полости, эндоУЗИ и/или ЭРХПГ в

качестве диагностического метода никому из пациентов, вошедших в исследование, не требовались по причине установленной ранее этиологии билиарной стриктуры.

Контрольное обследование, включавшее УЗИ брюшной полости (гепатобилиарной системы, полых органов, свободной жидкости брюшной полости), в послеоперационном периоде как у пациентов плановой, так и экстренной госпитализации проводилось на вторые сутки после операции с целью подтверждения отсутствия билиарной гипертензии и выявления/исключения послеоперационных осложнений.

2.3. Способы лечения

2.3.1. Принципы комплексной консервативной терапии

Лечение пациентов, поступивших по каналу экстренной госпитализации с симптоматикой билиарной гипертензии и механической желтухи, проводилась комплексная консервативная терапия, включавшая следующие мероприятия:

1. Дезинтоксикационная терапия, включавшая инфузионную терапию (1,5-2л в сутки растворов глюкозы 5%, солевых и полиионных растворов, а также белковых и аминокислотных смесей, растворов альбумина по показаниям), гепатопротекторную терапию (ремаксол, гептрал), энтеросорбенты при наличии интоксикационного синдрома, а также противовоспалительную терапию, в том числе предоперационно.
2. Поддержка синтетической функции печени введением аналогов витамина К (викасол).
3. Антибактериальная терапия (эмпирическая с коррекцией после получения результатов посева желчи с определением микрофлоры и ее антибиотикоустойчивости) при наличии признаков холангита.
4. Ингибиторы протонной помпы (омепразол) с целью профилактики желудочно-кишечных кровотечений.

5. Спазмолитическая терапия (папаверин, дротаверин) для лечения болевого синдрома и уменьшения патологического влияния на стенку желчных протоков.
6. Сбалансированная нутритивная поддержка.
7. Антисекреторная терапия октреотидом при выявлении острого панкреатита в послеоперационном периоде.
8. Адекватная анальгезирующая терапия по показаниям нестероидными противовоспалительными препаратами.

При плановой госпитализации применялись ингибиторы протонной помпы с целью профилактики желудочно-кишечных кровотечений, а также противовоспалительная терапия в предоперационном периоде с целью профилактики послеоперационных осложнений.

2.3.2. Эндоскопические вмешательства

2.3.2.1. Оборудование

Эндоскопические вмешательства проводились в специализированной рентгеноперационной с подтверждённым адекватным уровнем защиты от ионизирующего рентгеновского облучения. Используемой рентген-установкой являлась BV Pulsera компании Philips. Операции проводились эндоскопической системой EVIS EXERA III компании Olympus с комплектующими видеопроцессором Olympus CV-190, эндоскопическим ксеноновым источником света Olympus CLV-190 и видеодуоденоскопом TJF-Q180V. В качестве электрохирургического блока использовался электрокоагулятор ERBE VIO 200S компании Erbe Elektromedizin.

В ходе вмешательств применялся эндоскопический инструментарий производителей Olympus, Boston Scientific, MTW: нитиноловые струны-проводники с атравматическим кончиком диаметрами 0,021, 0,025 и 0,035 дюйма с канюляционными катетерами различной конфигурации, папиллотомы (торцевые, одно- и двухканальные), бужи, корзинки Dormia различного плетения и размеров, щипцы для биопсии при наличии показаний,

а также полипэктомические петли для извлечения ранее установленных стентов.

При проведении эндопротезирования холедоха использовали рентгенконтрастные пластиковые стенты типов «Амстердам», «Double pigtail», «Танненбаум» длиной 7 или 9 см, диаметром 8 Fr, ППМС EndoStars 60x10 мм или 80x10 мм, ЧПМС EndoStars 60x10 мм или 80x10 мм. В качестве рентгенконтрастного препарата применялся р-р йогексола «Омнипак» 350 мг/мл производителя GE Healthcare в разведении 1:1 с р-ром хлорида натрия 0,9%.

Обработка видеодуоденоскопов проводилась путем трехуровневой дезинфекции (дезинфекция высокого уровня – ДВУ) с предварительной очисткой каналов раствором аминосепта 0,25%, промыванием каналов устройством SCOPE BUDDY и последующей обработкой дуоденоскопа при помощи репроцессора OER-AW компании Olympus (Япония). Хранение видеодуоденоскопов осуществлялось в шкафах для эндоскопов Эндокаб компании Vandeq (Россия) в течение не более 72 часов.

2.3.2.2. Техника эндоскопических ретроградных билиарных вмешательств

Для вводного наркоза использовали препарат Пропофол в/в по 40 мг каждые 10 сек до появления клинических признаков наркоза, затем для поддержания наркоза обеспечивалась постоянная инфузия из расчета 4-12 мг/кг/ч. В качестве опиоидного анальгетика применялся препарат Фентанил в индивидуальных дозах в соответствии с возрастом, массой тела, общим состоянием, сопутствующими заболеваниями, приемом других лекарственных средств. С целью премедикации вводили препарат Мидазолам в/в из расчета 50-100 мкг/кг массы тела за 5-10 мин до начала операции.

Дуоденоскоп проводился в ДПК без осмотра слизистой пищевода и желудка аппаратом с боковой оптикой. На уровне ДПК визуализировалась зона БДС с последующей попыткой транспапиллярной селективной канюляции холедоха, при эффективности которой проводилась

аспирационная проба с контрастированием холедоха. При проведении микробиологического исследования желчи забор материала проводился сразу после канюляции холедоха и проведения аспирационной пробы путем аспирации желчи в шприц объемом 20 мл через канюляционный катетер. Шприц с материалом для посева сразу после отсоединения от канюляционного катетера закрывался стерильной иглой с колпачком и транспортировался в лабораторию в течение не более 1 ч с момента забора. Собранный материал исследовался на аэробную и облигатно-анаэробную флору. При осмотре зоны БДС проводилась оценка формы, размеров и состояние слизистой оболочки БДС, ширины и длины продольной складки, поступление и наличие желчи в просвете ДПК, наличие и размеры парапапиллярных дивертикулов, а также наличие и состояние (либо отсутствие) выступающего в просвет ДПК стента. При наличии пластикового либо полностью покрытого стента выполнялось его удаление.

При контрастировании оценивались диаметр желчных протоков, наличие или отсутствие их деформации, а также ее форма, наличие дефектов наполнения и скорость эвакуации контрастного вещества.

В случае неэффективной селективной канюляции холедоха следующим этапом применяли нитиновые струны-проводники, при неэффективности которых, в свою очередь, выполняли надсекающую (атипичную) папиллотомию одним из вышеуказанных типов папиллотомов. Также атипичная папиллотомия проводилась всем пациентам с сохраненным БДС (которым первичное стентирование выполнялось без папиллотомии) при установке ППМС с целью профилактики постманипуляционного острого панкреатита.

При получении доступа к желчным протокам методом надсекающей папиллотомии разрез продолжали канюляционным способом.

В конце диагностического этапа определялись показания к расширению объема операции за счёт ЭПСТ, санации холедоха, проведению

эндопротезирования, после чего производилось вмешательство в выбранном объеме.

2.4. Статистический анализ

Для проведения статистического анализа качественных данных (качественные шкалы для статистического анализа применялись для сравнения между группами пола, диагноза, тяжести механической желтухи по классификации Э.И. Гальперина, тяжести состояния пациентов по шкале ECOG, количества осложнений по классификации Clavien-Dindo и количества осложнений по качественной характеристике) применялся анализ Хи-квадрат Пирсона, для проведения анализа количественных данных – тест Манна-Уитни (для сравнения 2 групп) либо тест Краскелла-Уоллеса (для сравнения 3 групп). Непараметрические методы анализа применялись в связи с ненормальным распределением дисперсий в одних случаях или неоднородностью дисперсий в других.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ «Microsoft Excel» и IBM SPSS Statistics.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ЖЕЛЧИ ПРИ ПОВТОРНЫХ ЭНДОБИЛИАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ И ЕЕ РОЛИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ.

На сегодняшний день не существует исследований микрофлоры желчи с определением ее антибиотикочувствительности при повторных эндобилиарных вмешательствах, и, соответственно, не определено наличие показаний к проведению рутинного забора желчи при их выполнении. С целью определения необходимости рутинного забора желчи при проведении повторных эндобилиарных вмешательств (в зависимости от степени обсемененности желчи бактериальной флорой и уровня антибиотикорезистентности флоры) было выполнено данное исследование.

Всего при исследованных повторных эндобилиарных вмешательствах было выявлено 100% положительных посевов, среди них у 65% пациентов (13 человек) были выявлены высокие титры бактерий (10^5 КОЕ/мл и выше).

Наиболее часто встречающимися бактериями были *Escherichia coli* (*E. coli*) и *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). *E. coli* была выявлена у 85% пациентов (17 человек), из них у 50% пациентов (10 человек) были выявлены высокие титры (10^5 КОЕ/мл и выше). *K. pneumoniae* была выявлена у 65% пациентов (13 человек), из них у 45% пациентов (9 человек) были выявлены высокие титры (10^5 КОЕ/мл и выше).

Помимо *E. coli* и *K. pneumoniae* было выявлено 9 бактерий (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella oxytoca*, *Acinetobacter junii*, *Staphylococcus aureus*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Proteus mirabilis*). При этом синегнойная палочка продемонстрировала высокие титры (10^5 КОЕ/мл и выше) в обоих случаях ее выявления, что может говорить о ее потенциально значимой роли в патогенезе холангита при повторных вмешательствах (см. таблицу 9).

Таблица 9 – Структура бактериальной флоры при повторных эндобилиарных вмешательствах.

Возбудитель	Количество пациентов с положительными посевами	Количество пациентов с титрами посевов 10⁵ КОЕ/мл и выше
Основная флора		
<i>Escherichia coli</i>	17 (85%)	10 (50%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13 (65%)	9 (45%)
Редкая флора		
<i>Enterococcus faecium</i>	6 (30%)	3 (15%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (10%)	2 (10%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (10%)	1 (5%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (5%)	0
<i>Acinetobacter junii</i>	1 (5%)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (5%)	0
<i>Morganella morganii</i>	1 (5%)	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (5%)	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (5%)	1 (5%)

Монокультура была высеяна только у 20% пациентов (4 человека), среди которых титры менее 10⁵ КОЕ/мл были только в 1 случае. У остальных 3 пациентов были получены *Pseudomonas aeruginosa* в 10⁶ КОЕ/мл, *E. coli* в 10⁶ КОЕ/мл и *E. coli* в 10⁷ КОЕ/мл. У 16 пациентов с высеянными несколькими бактериями комбинации также преимущественно были представлены *E. coli* и/или *K. pneumoniae* в сочетании с другими бактериями.

В исследованиях на облигатно-анаэробные бактерии облигатных анаэробов выявлено не было.

Антибиотикорезистентность была исследована у наиболее часто высеиваемых бактерий – *E. coli* и *K. pneumoniae*. Обе бактерии продемонстрировали низкую чувствительность к антибиотикам. Результаты проведенного анализа уровня резистентности *E. coli* см. в таблице 10, *K. pneumoniae* – в таблице 11.

Таблица 10 – Резистентность *Escherichia coli* к антибактериальной терапии.

Ампициллин/сульбактам	85%
Амоксициллин/клавуланат	81%
Пиперациллин/тазобактам	54%
Гентамицин	47%
Тобрамицин	40%
Цефепим	77%
Цефтолозан/тазобактам	33%
Ципрофлоксацин	79%
Левифлоксацин	79%
Моксифлоксацин	100%
Цефтазидим	77%
Цефтриаксон	77%
Цефуросим	82%
Амикацин	24%
Имипенем	7%
Меропенем	0%
Эртапенем	19%

Таблица 11 – Резистентность *Klebsiella pneumoniae* к антибактериальной терапии.

Ампициллин/сульбактам	91%
Амоксициллин/клавуланат	92%
Пиперациллин/тазобактам	78%
Гентамицин	54%
Тобрамицин	100%
Цефепим	85%
Цефтолозан/тазобактам	63%
Цефтазидим	83%
Цефтриаксон	83%
Цефуроксим	83%
Ципрофлоксацин	80%
Левифлоксацин	82%
Моксифлоксацин	100%
Эртапенем	58%
Имипенем	58%
Меропенем	38%
Амикацин	23%

E. coli.

У *E. coli* была выявлена высокая резистентность к пеницилинам, в том числе защищенным (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат).

К группе цефалоспоринов резистентность также была крайне высокой: в 82% *E. coli* была резистентна к антибиотику II поколения – цефуроксиму, к антибиотикам III поколения резистентность выявлена в 77% (и к цефтазидиму, и цефтриаксону), к антибиотику IV поколения – цефепиму – также в 77% случаев. Единственным антибиотиком группы цефалоспоринов, продемонстрировавшим резистентность менее 50%, был защищенный ингибитором бета-лактамазы цефтолозан/тазобактам, однако и к данному антибиотику у каждого третьего пациента также была выявлена резистентность (в 33% случаев).

При этом анализ на выявление бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) выявил 9 положительных результатов (52,04%).

К группе фторхинолонов *E. coli* также продемонстрировала полирезистентность: 79% к ципрофлоксацину, 79% к левофлоксацину и 100% к моксифлоксацину.

В группе аминогликозидов низкая резистентность выявлена только к амикацину (24%). К гентамицину и тобрамицину выявлена резистентность выше 30% (47% и 40% соответственно).

Зато карбапенемы явились единственной группой из рассмотренных антибиотиков, показавших низкую резистентность для всех проверенных препаратов (имипенем, меропенем, эртапенем) с показателями резистентности во всех случаях не более 20%, однако целесообразно также определение маркеров карбапенемаз, которое в нашем исследовании не проводилось.

K. pneumoniae.

Резистентность *K. pneumoniae* к антибиотикам пенициллинового ряда оказалась крайне высокой, в том числе к защищенным ампициллину/сульбактаму (91%), амоксициллину/клавуланату (92%) и пиперациллину/тазобактаму (78%).

Аналогичные результаты показала группа цефалоспоринов: минимальный процент резистентности выявлен у защищенного ингибитором бета-лактамазы цефтолазана/тазобактама (63%), в то время как ко всем

проверенным незащищенным антибиотикам данного ряда (цефуроксиму, цефтазидиму, цефтриаксону, цефепиму) резистентность составила более 80%.

Маркеры БЛРС были положительными в 5 случаях (38,46%).

В группе фторхинолонов ни один из проверенных антибиотиков (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) не показал уровень резистентности менее 80%.

Результаты в группе аминогликозидов схожи с показателями резистентности данной группы у *E.coli*: низкая резистентность выявлена только у амикацина (23%). К гентамицину резистентность была 54%, а к тобрамицину – 100%.

При этом к карбапенемам резистентность *K. pneumoniae* была значительно выше, чем у *E. coli* – во всех случаях более 30% (к меропенему 38%, к имипенему 58%, к эртапенему 58%). Как и в случае с *E. coli*, для исключения полирезистентности к карбапенемам необходимо дополнительное исследование маркеров карбапенемаз.

Таким образом, в связи с количеством положительных посевов, равным 100%, а также в связи с полирезистентностью основных выявленных бактерий при повторных эндобилиарных вмешательствах целесообразно рутинное проведение забора желчи для выполнения микробиологического исследования с определением антибиотикочувствительности для подбора рациональной антибиотикотерапии.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ МОНОПЛАСТИКОВОГО И БИПЛАСТИКОВОГО СТЕНТИРОВАНИЯ ПРИ ПОВТОРНЫХ ЭНДОБИЛИАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ПРИ ДИСТАЛЬНЫХ БИЛИАРНЫХ СТРИКТУРАХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ И НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ.

При первичных эндобилиарных стентированиях на сегодняшний день определено преимущество полипластикового стентирования (с параллельной установкой двух и более пластиковых стентов) в сравнении с монопластиковым. Нами было проведено два исследования по сравнению результатов установки 1 пластикового стента (монопластиковое стентирование) и 2 пластиковых стентов (бипластиковое стентирование) при повторных эндобилиарных вмешательствах при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной и нерезектабельной злокачественной этиологии с целью подтверждения либо исключения преимущества бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым при повторных эндобилиарных вмешательствах. Группы пациентов в данном разделе работы были набраны среди пациентов, поступавших по каналу экстренной госпитализации с признаками дисфункции ранее установленного стента и развития механической желтухи, с целью сравнения между группами скорости снижения лабораторных показателей в послеоперационном периоде.

4.1. Дистальные билиарные стриктуры доброкачественной этиологии

Частота технического успеха в обеих группах составила 100%.

Среднее количество дней госпитализации составило $5,95 \pm 1,2$ в основной группе и $7,67 \pm 1,8$ в группе сравнения – при сравнении статистически значимой разницы между группами выявлено не было ($p=0,54$).

В основной группе бипластикового стентирования осложнения были выявлены у 4 пациентов (20%): у 1 пациента (5%) ранняя дисфункция стента в пределах одной недели после вмешательства (причиной явился билиарный сладж), которая была успешно купирована повторным эндобилиарным вмешательством с санацией холедоха и рестентированием, у 1 пациента (5%)

дистальная дислокация стента, потребовавшая повторного эндобилиарного вмешательства и повторной установки стента, у 1 пациента (5%) гемобилия, которая была успешно купирована консервативной гемостатической терапией без дополнительного эндоскопического либо хирургического гемостаза (при повторной эндоскопии были выявлены признаки состоявшегося кровотечения) и у 1 пациента постманипуляционный панкреатит легкой степени тяжести, успешно купированный консервативной терапией. По классификации Clavien-Dindo 2 осложнения (10%) были II степени и 2 осложнения (10%) IIIb степени тяжести.

В группе сравнения (монопластиковое стентирование) осложнения были выявлены у 19 пациентов (44,2%): в 12 случаях (27,9%) ранняя дисфункция стента в пределах одной недели после вмешательства по причине билиарного сладжа (у 10 пациентов) или вследствие обтурации стента пищевыми массами (у 2 пациентов) – во всех случаях осложнения были купированы повторным эндобилиарным вмешательством с санацией холедоха и рестентированием, у 3 пациентов (6,9%) дистальная дислокация стента (также успешно купированная эндобилиарным вмешательством с успешной эвакуацией дислоцированного стента, санацией холедоха и рестентированием), у 3 пациентов (6,9%) постманипуляционный панкреатит легкой степени тяжести, успешно купированный консервативной терапией, и у 1 пациента (2,3%) гемобилия с присоединением вторичной инфекции и развитием гнойного холангита и холангиогенного сепсиса с летальным исходом. По классификации Clavien-Dindo 3 осложнения (6,9%) были II степени тяжести, 15 осложнений (34,9%) IIIb степени тяжести и 1 осложнение (2,3%) V степени тяжести.

При сравнении количества осложнений между группами статистически значимая разница была выявлена по количеству осложнений IIIb степени по Clavien-Dindo ($p=0,038$), количеству осложнений III-V степеней по Clavien-Dindo ($p=0,026$), а также количеству ранних дисфункций стента ($p=0,036$) – во всех случаях меньшее количество осложнений было в основной группе

(бипластикового стентирования). Остальные осложнения как по классификации Clavien-Dindo, так и по качественной характеристике были без статистически значимых различий (см. таблицы 12 и 13).

Таблица 12 – Структура осложнений по классификации Clavien-Dindo в группах моно- и бипластикового стентирования при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных стриктурах холедоха доброкачественной этиологии.

Осложнение по Clavien-Dindo	Монопластиковое стентирование, n=43	Бипластиковое стентирование, n=20	p
II	3 (6,9%)	2 (10%)	0,68
IIIa	---	---	---
IIIb	15 (34,9%)	2 (10%)	0,038
V	1 (2,3%)	---	0,49
III-V степени, всего	16 (37,2%)	2 (10%)	0,026
Итого	19 (44,2%)	4 (20%)	0,06

Таблица 13 – Качественная характеристика осложнений в группах моно- и бипластикового стентирования при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных стриктурах холедоха доброкачественной этиологии.

Осложнение	Монопластиковое стентирование, n=43	Бипластиковое стентирование, n=20	p
1	2	3	4
Ранняя дисфункция стента	12 (27,9%)	1 (5%)	0,036
Дислокация стента	3 (6,9%)	1 (5%)	0,77

Гемобилия	1 (2,3%)	1 (5%)	0,57
Постманипуляционный панкреатит	3 (6,9%)	1 (5%)	0,77
Холангит, холангиогенный сепсис	1 (2,3%)	---	0,49

Помимо количества осложнений статистически значимыми преимуществами основной группы бипластикового стентирования оказались следующие показатели:

1. Длительность функционирования стента до появления симптомов его дисфункции. Средняя длительность функционирования в основной группе составила $91,28 \pm 8,7$ день, в группе контроля $32,5 \pm 7,1$ дня, $p=0,009$ (см. рисунок 2).
2. Отношение послеоперационных к дооперационным показателей прямого билирубина. Среднее отношение в основной группе составило 0,63, в группе контроля 0,9, $p=0,02$ (см. рисунок 3).

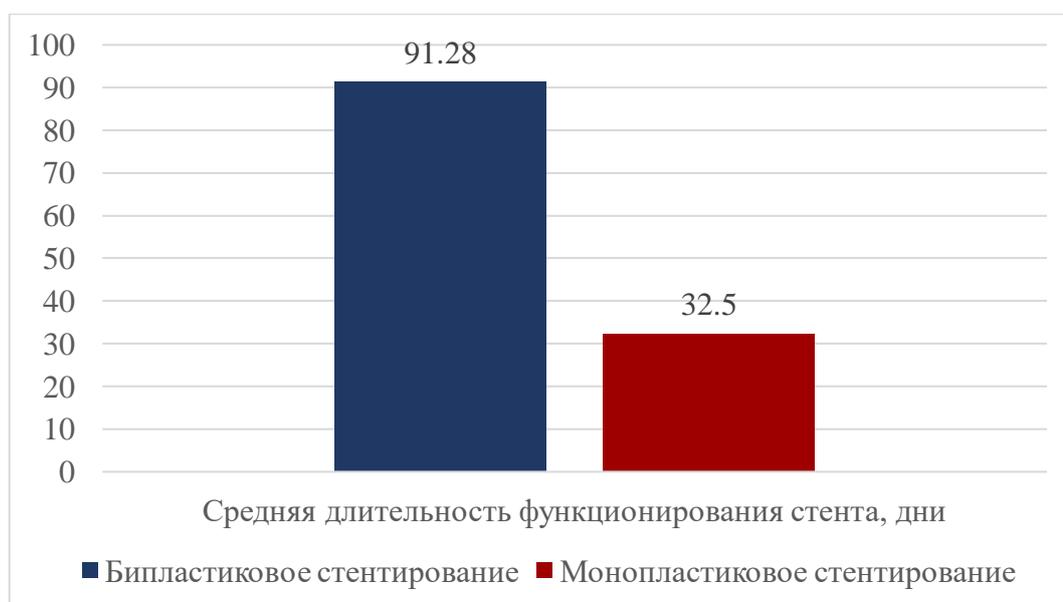


Рисунок 2 – Средняя длительность функционирования стента при моно- и бипластиковом стентировании при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии

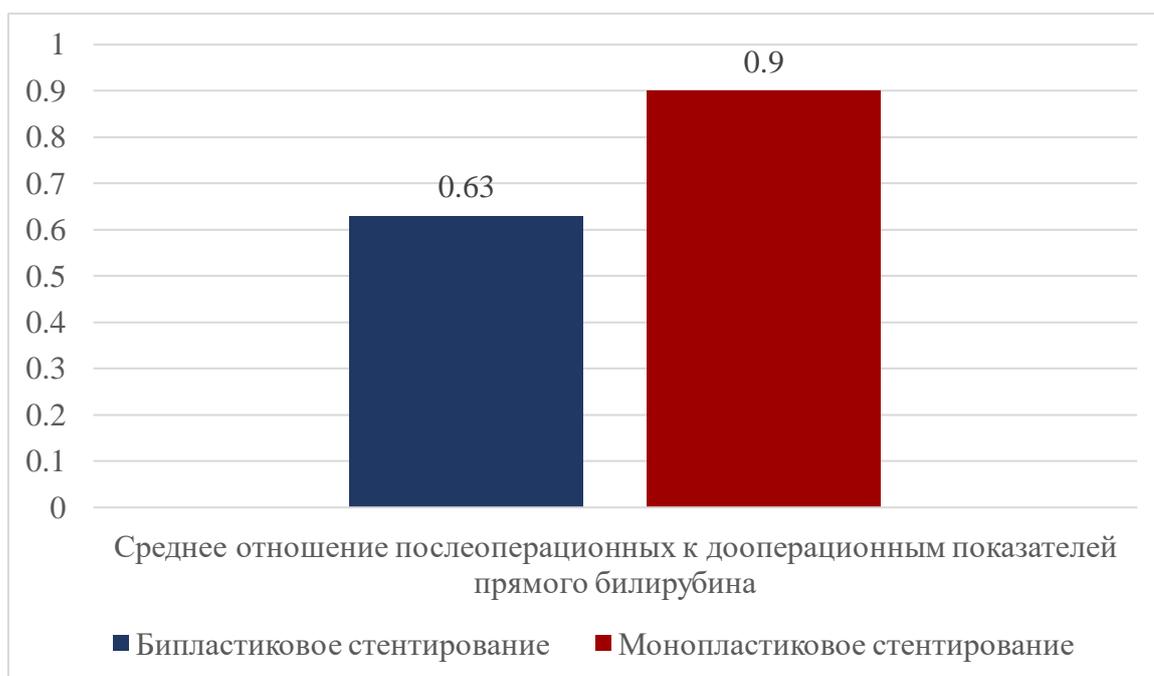


Рисунок 3 – Среднее отношение послеоперационных к дооперационным показателям прямого билирубина при моно- и бипластиковом стентировании при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии.

Отношение послеоперационных к дооперационным показателям лейкоцитоза было сопоставимо в обеих группах, без статистически значимой разницы между ними. Среднее отношение в основной группе (бипластикового стентирования) составило 1,1, в группе контроля (монопластикового стентирования) 1,01 ($p=0,61$).

Статистически значимого преимущества каких-либо показателей группы сравнения (монопластикового стентирования) перед основной выявлено не было.

Таким образом, между моно- и бипластиковым стентированием можно рекомендовать применение бипластикового стентирования при повторных вмешательствах с дисфункцией ранее установленного стента при доброкачественных дистальных стриктурах холедоха.

4.2. Дистальные нерезектабельные злокачественные билиарные обструкции

Частота технического успеха в обеих группах составила 100%.

Среднее количество дней госпитализации составило $5,64 \pm 1,3$ в основной группе (бипластикового стентирования) и $7,19 \pm 1,9$ в группе сравнения (монопластикового стентирования) – при сравнении статистически значимой разницы между группами выявлено не было ($p=0,516$).

Средняя длительность функционирования стента до появления симптомов его дисфункции в основной группе (бипластикового стентирования) была несколько больше группы сравнения ($55,53 \pm 8,1$ дней в основной группе против $43,67 \pm 9,5$ дня в группе сравнения), но статистически значимой разницы между группами выявлено не было ($p=0,451$).

По общему количеству осложнений, осложнениям по классификации Clavien-Dindo и осложнениям по качественной характеристике статистически значимой разницы между группами также не получено (см. таблицы 14 и 15). В основной группе (бипластикового стентирования) у 2 пациентов (6,7%) была выявлена ранняя дисфункция стента в пределах одной недели после вмешательства (причиной явился билиарный сладж), которая была успешно купирована повторным эндобилиарным вмешательством с санацией холедоха и рестентированием, и у 1 пациента (3,3%) – постманипуляционный панкреатит легкой степени тяжести, успешно разрешенный консервативной терапией. По классификации Clavien-Dindo 1 осложнение (3,3%) было II степени тяжести и 2 осложнения (6,7%) IIIb степени тяжести.

Всего в группе сравнения (монопластикового стентирования) было выявлено 12 осложнений (23,1%) – у 9 человек (17,3%) ранняя дисфункция стента в пределах одной недели после вмешательства вследствие билиарного сладжа, успешно купированная повторным эндобилиарным вмешательством с санацией холедоха и рестентированием, у 1 пациента (1,9%) полная дистальная дислокация стента, потребовавшая повторного эндобилиарного вмешательства с повторной установкой стента, у 1 пациента (1,9%) гемобилия, успешно купированная консервативной терапией с признаками состоявшегося билиарного кровотечения на момент контрольной ЭГДС, и у 1 пациента (1,9%) возникновение холангита и холангиогенного абсцесса печени, разрешенного

чрескожным чреспеченочным дренированием под УЗ наведением (тяжесть состояния пациента потребовала ведения в условиях реанимационного отделения). По классификации Clavien-Dindo 1 осложнение (1,9%) было II степени тяжести, 10 осложнений (19,2%) IIIb степени тяжести и 1 осложнение (1,9%) IV степени тяжести.

Таблица 14 – Структура осложнений по классификации Clavien-Dindo в группах моно- и бипластикового стентирования при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях.

Осложнение по Clavien-Dindo	Монопластиковое стентирование, n=52	Бипластиковое стентирование, n=30	p
II	1 (1,9%)	1 (3,3%)	0,69
IIIa	---	---	---
IIIb	10 (19,2%)	2 (6,7%)	0,12
IV	1 (1,9%)	---	0,45
III-V степени, всего	11 (21,2%)	2 (6,7%)	0,08
Итого	12 (23,1%)	3 (10%)	0,14

Таблица 15 – Качественная характеристика осложнений в группах моно- и бипластикового стентирования при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях.

Осложнение	Монопластиковое стентирование, n=52	Бипластиковое стентирование, n=30	p
1	2	3	4
Ранняя дисфункция стента	9 (17,3%)	2 (6,7%)	0,17

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4
Дислокация стента	1 (1,9%)	---	0,45
Гемобилия	1 (1,9%)	---	0,45
Постманипуляционный панкреатит	---	1 (3,3%)	0,19
Холангит	1 (1,9%)	---	0,45
Абсцесс печени	1 (1,9%)	---	0,45

Статистически значимыми преимуществами основной группы бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым оказались следующие показатели:

1. Отношение послеоперационных к дооперационным показателей лейкоцитоза. Среднее отношение составило в основной группе 0,21, в группе сравнения 0,97, $p=0,02$ (см. рисунок 4)
2. Отношение послеоперационных к дооперационным показателей прямого билирубина. Среднее отношение составило в основной группе 0,75, в группе сравнения 0,83, $p=0,03$ (см. рисунок 5).

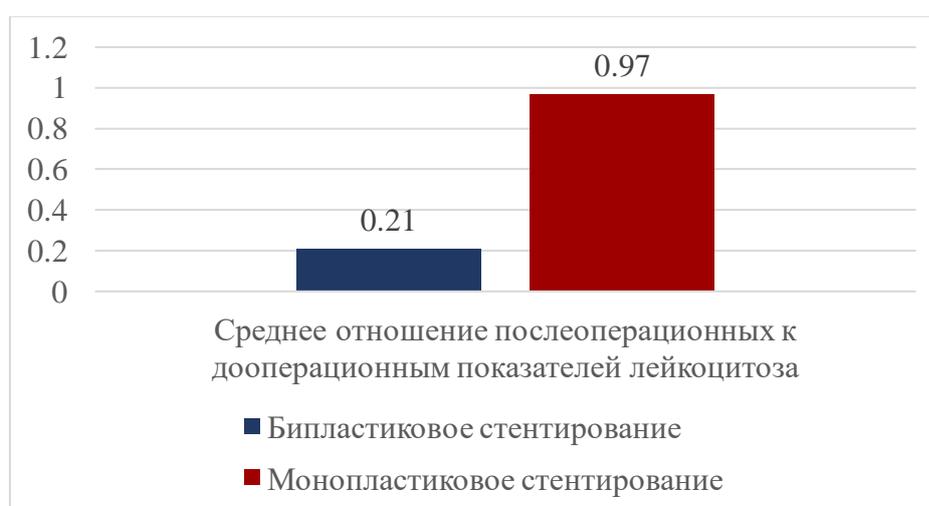


Рисунок 4 – Среднее отношение послеоперационных к дооперационным показателям лейкоцитоза при моно- и бипластиковом стентировании при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях.

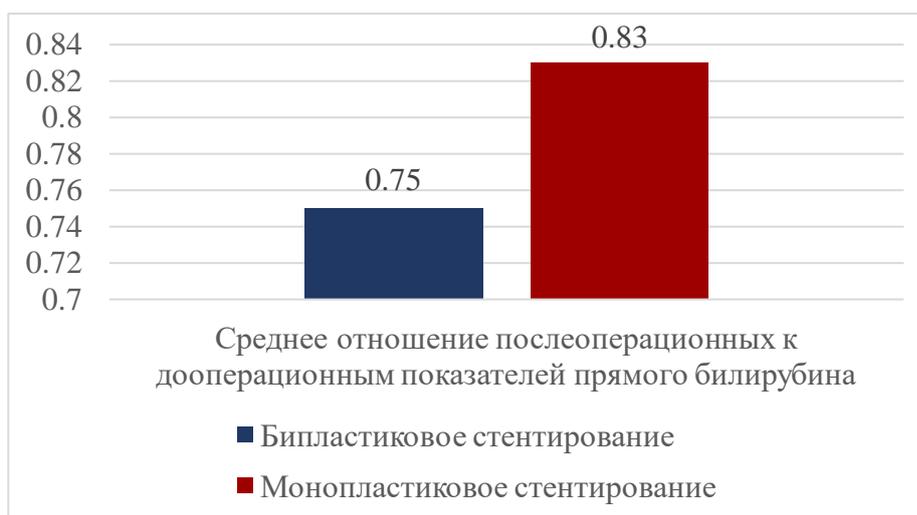


Рисунок 5 – Среднее отношение послеоперационных к дооперационным показателям прямого билирубина при моно- и бипластиковом стентировании при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях.

Статистически значимого преимущества каких-либо показателей группы сравнения (монопластикового стентирования) перед основной (бипластикового стентирования) выявлено не было.

Таким образом, преимущество бипластикового стентирования по ряду лабораторных показателей дает возможность рекомендовать применение бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым при повторных вмешательствах при рецидивах механической желтухи, обусловленных дисфункцией ранее установленного НПМС, однако нет оснований к подтверждению преимущества данной группы при плановых рестентированиях без отклонений от нормальных значений лабораторных показателей.

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ СТЕНТИРОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИПЛАСТИКОВОГО СТЕНТИРОВАНИЯ, ППМС И ЧПМС ПРИ ПОВТОРНЫХ ЭНДОБИЛИАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ПРИ ДИСТАЛЬНЫХ БИЛИАРНЫХ СТРИКТУРАХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ И НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Преимущество применения того или иного вида металлических стентов остается спорным вопросом на сегодняшний день даже при первичных вмешательствах, а преимущество металлических стентов перед полипластиковым стентированием при первичных вмешательствах хотя и описано в ряде клинических рекомендаций, подвергается сомнению у ряда авторов согласно последним публикациям, вследствие их стоимости и некоторым осложнениям, характерным для конкретных типов стентов (см. главу 1). Применение же разных типов металлических стентов, как и сравнение их с полипластиковым стентированием, при повторных вмешательствах практически не исследовано, что дало основание к проведению сравнительных исследований их применения при стриктурах дистального отдела холедоха как доброкачественной, так и злокачественной этиологии.

5.1. Дистальные билиарные стриктуры доброкачественной этиологии

Частота технического успеха в обеих группах составила 100%.

Исследование включало сравнение групп по количеству осложнений и длительности функционирования стента до появления симптомов его дисфункции.

В основной группе с применением ППМС было выявлено 23 осложнения (57,5% от общего количества пациентов в группе – 40 человек), в 1 случае (2,5%) постманипуляционный панкреатит легкой степени тяжести, купированный консервативной терапией, в 22 случаях (55%) миграция стента – как проксимальная (13 человек, 32,5% от общего числа пациентов), так и дистальная (9 человек, 22,5% от общего числа пациентов). При этом у 4

пациентов с проксимальной миграцией многочисленные попытки удаления стента не увенчались успехом, что обусловило необходимость последующего рестентирования по типу «стент-в-стент» с последующим решением вопроса о проведении оперативного вмешательства. У одного пациента операция была завершена экplorативной лапаротомией вследствие массивного «панциреобразного» спаечного процесса в верхних этажах брюшной полости из-за ранее перенесенного панкреонекроза, что впоследствии привело к необходимости регулярных рестентирований пластиковыми стентами по типу «стент-в-стент». У 1 пациента было отмечено обрастание краев стента грануляционной тканью, однако с техническими сложностями стент удалось эвакуировать с последующим выполнением эндоскопического гемостаза. У 4 пациентов (10%) дислокация стента была частичной дистальной, не повлияла на функционирование стента и была выявлена при следующем вмешательстве после возникновения дисфункции стента вследствие билиарного сладжа. В остальных случаях (у 12 пациентов, 30% от общего числа пациентов) дислокация была купирована эндобилиарным вмешательством с успешной эвакуацией дислоцированного стента, санацией холедоха и рестентированием. По классификации Clavien-Dindo 4 осложнения (10%) были I степени тяжести, 1 осложнение (2,5%) было II степени тяжести и 18 осложнений (45%) III степени тяжести.

В группе сравнения с применением бипластикового стентирования количество осложнений составило 7 случаев (21,9% от общего количества пациентов в группе – 32 человека): из них у 2 пациентов (6,25%) ранняя дисфункция стента в пределах одной недели после вмешательства вследствие билиарного сладжа, успешно купированная повторным эндобилиарным вмешательством с санацией холедоха и рестентированием и у 5 пациентов (15,6%) дислокация стента, во всех случаях дистальная, но у 1 пациента (3,1%) частичная, не повлиявшая на функционирование стента и выявленная при следующем вмешательстве после возникновения дисфункции стента вследствие билиарного сладжа, а у 4 пациентов (12,5%) потребовавшая

повторного вмешательства с заменой стента. У одного пациента (3,1%) с дислокацией, потребовавшей повторного вмешательства, также была выявлена гемобилия, успешно купированная консервативной терапией. Технических сложностей с удалением стента в данной группе выявлено не было. По классификации Clavien-Dindo 1 осложнение (3,1%) было I степени тяжести и 6 осложнений (18,8%) IIIb степени тяжести.

При сравнении количества осложнений между группами статистически значимая разница была выявлена по количеству осложнений IIIb степени по Clavien-Dindo ($p=0,019$), количеству осложнений III-V степеней по Clavien-Dindo ($p=0,019$), а также количеству дислокаций стента ($p=0,001$) – во всех случаях меньшее количество осложнений было в группе сравнения (бипластикового стентирования). Остальные осложнения как по классификации Clavien-Dindo, так и по качественной характеристике были без статистически значимых различий (см. таблицы 16 и 17).

Таблица 16 – Структура осложнений по классификации Clavien-Dindo в группах бипластикового стентирования и применения ППМС при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных билиарных стриктурах доброкачественной этиологии.

Осложнение по Clavien-Dindo	ППМС, n=40	Бипластиковое стентирование, n=32	p
I	4 (10%)	1 (3,1%)	0,25
II	1 (2,5%)	---	0,37
IIIa	---	---	---
IIIb	18 (45%)	6 (18,8%)	0,019
III-V степени, всего	18 (45%)	6 (18,8%)	0,019
Итого	23 (57,5%)	7 (21,9%)	0,002

Таблица 17 – Качественная характеристика осложнений в группах бипластикового стентирования и применения ППМС при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных билиарных стриктурах доброкачественной этиологии.

Осложнение	ППМС, n=40	Бипластиковое стентирование, n=32	p
Ранняя дисфункция стента	---	2 (6,25%)	0,11
Дислокация стента	22 (55%)	5 (15,6%)	0,001
Гемобилия	---	1 (3,1%)	0,26
Постманипуляционный панкреатит	1 (2,5%)	---	0,37

При сравнении длительности функционирования стента без учета случаев дислокации была выявлена статистически значимая большая длительность функционирования ППМС (средняя длительность функционирования ППМС составила $185,4 \pm 16,7$ дней против $69,0 \pm 9,3$ дней при применении бипластикового стентирования, $p < 0,001$). Однако при оценке длительности функционирования всех случаев, включая пациентов с дислокацией стента, вследствие большого количества дислокаций (45%), потребовавших рестентирования до возникновения дисфункции стента вследствие билиарного сладжа, в группе ППМС средняя длительность функционирования оказалась значительно ниже ($112,3 \pm 20,1$ дней против $64,8 \pm 11,9$ дней при применении бипластикового стентирования) и статистически достоверной разницы по длительности функционирования между группами выявлено не было (см. таблицу 18).

Таблица 18 – Длительность функционирования стента в группах бипластикового стентирования и применения ППМС при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных билиарных стриктурах доброкачественной этиологии.

	ППМС, n=40	Бипластиковое стентирование, n=32	p
Средняя длительность функционирования стента без случаев дислокации стента, дни	185,4±16,7	69,0±9,3	<0,001
Средняя длительность функционирования стента, включая случаи дислокации, дни	112,3±20,1	64,8±11,9	0,06

Таким образом, между бипластиковым стентированием и ППМС можно рекомендовать применение бипластикового стентирования при повторных вмешательствах в плановом порядке при доброкачественных дистальных стриктурах холедоха.

5.2. Дистальные нерезектабельные злокачественные билиарные обструкции

Частота технического успеха в обеих группах составила 100%.

Исследование включало сравнение групп по количеству осложнений и длительности функционирования стента до появления симптомов его дисфункции.

В группе №1 бипластикового стентирования общее количество осложнений составило 9 случаев (32,1% от общего количества пациентов в группе – 28 человек): у 4 пациентов (14,3%) ранняя дисфункция стента в пределах одной недели после вмешательства вследствие билиарного сладжа, успешно купированная повторным эндобилиарным вмешательством с санацией холедоха и рестентированием, у 1 пациента (3,6%) постманипуляционный панкреатит, купированный консервативной терапией,

и у 4 пациентов (14,3%) дислокация стента, во всех случаях дистальная, но у 1 пациента (3,6%) частичная, не повлиявшая на функционирование стента и выявленная при следующем вмешательстве после возникновения дисфункции стента вследствие билиарного сладжа, а у 3 пациентов (10,7%) потребовавшая повторного вмешательства с заменой стента. У одного пациента (3,6%) с дислокацией, потребовавшей повторного вмешательства, также была выявлена гемобилия, успешно купированная консервативной терапией. По классификации Clavien-Dindo 1 осложнение (3,6%) было I степени тяжести, 1 осложнение (3,6%) было II степени тяжести и 7 осложнений (25%) IIIb степени тяжести.

В группе №2 с применением ППМС выявлено 9 осложнений (45% от общего количества пациентов в группе – 20 человек), во всех случаях дислокации стента (4 частичных дистальных, 2 полные дистальные, 3 проксимальные с последующим обрастанием краев стента и его дисфункцией – в двух случаях с техническими сложностями стент был удален с последующим проведением эндоскопического гемостаза, в третьем удалить стент не удалось и были установлены пластиковые стенты по типу «стент-в-стент»). В одном из случаев полной дистальной дислокации также была выявлена гемобилия, успешно купированная консервативной терапией. В одном из случаев частичной дистальной дислокации миграция не повлияла на функционирование стента и была выявлена при следующем вмешательстве после возникновения дисфункции стента вследствие билиарного сладжа. По классификации Clavien-Dindo 1 осложнение (5%) было I степени тяжести и 8 осложнений (40%) IIIb степени тяжести.

В группе №3 с применением ЧПМС было выявлено 7 осложнений (25,9% от общего количества пациентов в группе – 27 человек): у 2 пациентов (7,4%) ранняя дисфункция стента в пределах одной недели после вмешательства вследствие билиарного сладжа, успешно купированная повторным эндобилиарным вмешательством с санацией холедоха и релентированием, у 1 пациента (3,7%) постманипуляционный панкреатит,

купированный консервативной терапией, и у 4 пациентов (14,8%) дислокация стента (в 3 случаях частичная дистальная миграция, не потребовавшая коррекции, в 1 случае проксимальная миграция с прорастанием опухолевой ткани сквозь непокрытый дистальный конец стента – были установлены пластиковые стенты по типу «стент-в-стент»). По классификации Clavien-Dindo 2 осложнения (7,4%) были I степени тяжести и 5 осложнений (18,5%) IIIb степени тяжести.

При сравнении количества осложнений между группами статистически значимая разница была выявлена по количеству дислокаций стента – в группе применения ППМС было значимо больше дислокаций (45%) в сравнении с группами бипластикового стентирования (14,3%) и применения ЧПМС (14,8%) – $p=0,021$. Остальные осложнения как по классификации Clavien-Dindo, так и по качественной характеристике были без статистически значимых различий (см. таблицы 19 и 20).

Таблица 19 – Структура осложнений по классификации Clavien-Dindo в группах бипластикового стентирования, применения ППМС и ЧПМС при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях.

Осложнение по Clavien-Dindo	Бипластиковое стентирование, n=28	ППМС, n=20	ЧПМС, n=27	p
I	1 (3,6%)	1 (5%)	2 (7,4%)	0,82
II	1 (3,6%)	---	---	0,43
IIIa	---	---	---	---
IIIb	7 (25%)	8 (40%)	5 (18,5%)	0,25
III-V степени, всего	7 (25%)	8 (40%)	5 (18,5%)	0,25
Итого	9 (32,1%)	9 (45%)	7 (25,9%)	0,39

Таблица 20 – Качественная характеристика осложнений в группах бипластикового стентирования, применения ППМС и ЧПМС при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях.

Осложнение	Бипластиковое стентирование, n=28	ППМС, n=20	ЧПМС, n=27	p
Ранняя дисфункция стента	4 (14,3%)	---	2 (7,4%)	0,2
Дислокация стента	4 (14,3%)	9 (45%)	4 (14,8%)	0,021
Гемобилия	1 (3,6%)	1 (5%)	---	0,54
Постманипуляционный панкреатит	1 (3,6%)	---	1 (3,7%)	0,69

При сравнении между группами длительности функционирования стента без учета случаев дислокации наименьшая длительность функционирования была выявлена в группе бипластикового стентирования ($39,13 \pm 7,1$ дней). Наибольшая длительность функционирования выявлена в группе применения ЧПМС ($153,5 \pm 10,9$ дня). Группа применения ППМС заняла промежуточное место ($100,36 \pm 9,7$ дней). При этом статистически значимо различалась длительность функционирования между группами бипластикового стентирования и ЧПМС ($p < 0,001$) и между группами бипластикового стентирования и ППМС ($p = 0,007$).

Однако при сравнении между группами длительности функционирования с учетом случаев дислокации стента, вследствие большого количества дислокаций (40%), потребовавших рестентирования до возникновения дисфункции стента вследствие билиарного сладжа, в группе ППМС средняя длительность функционирования оказалась значительно ниже – $72,2 \pm 12,8$ дня. В группе бипластикового стентирования средняя длительность функционирования снизилась до $35,7 \pm 7,8$ дней, в группе применения ЧПМС – до $148,8 \pm 12,6$ дней. Как следствие, наименьшая

длительность функционирования также оказалась в группе бипластикового стентирования, наибольшая – в группе применения ЧПМС, и разница между этими группами также была статистически значимой ($p < 0,001$). Но группа применения ППМС, также занявшая среднее положение по длительности функционирования, продемонстрировала статистически значимую разницу по длительности функционирования уже не с группой бипластикового стентирования, а с группой ЧПМС ($p = 0,006$), вследствие чего группа применения ЧПМС показала статистически значимое преимущество над обеими группами (см. таблицы 21 и 22).

Таблица 21 – Длительность функционирования стента без случаев дислокации стента в группах бипластикового стентирования, применения ППМС и ЧПМС при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях.

	Бипластиковое стентирование, n=28	ППМС, n=20	ЧПМС, n=27	p
Средняя длительность функционирования стента, дни	39,13±7,1	100,36±9,7	153,5±10,9	<0,001
	Бипластиковое стентирование, n=28	ППМС, n=20	ЧПМС, n=27	
Бипластиковое стентирование		p=0,007	p<0,001	
ППМС	p=0,007		p=0,35	
ЧПМС	p<0,001	p=0,35		

Таблица 22 – Длительность функционирования стента, включая случаи дислокации, в группах бипластикового стентирования, применения ППМС и ЧПМС при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях.

	Бипластиковое стентирование, n=28	ППМС, n=20	ЧПМС, n=27	p
Средняя длительность функционирования стента, дни	35,7±7,8	72,2±12,8	148,8±12,6	<0,001
	Бипластиковое стентирование, n=28	ППМС, n=20	ЧПМС, n=27	
Бипластиковое стентирование		p=0,1	p<0,001	
ППМС	p=0,1		p=0,006	
ЧПМС	p<0,001	p=0,006		

Таким образом, вышеуказанные факторы дают основание рекомендовать ЧПМС для замены в плановом порядке ранее установленного в НПМС по типу «стент-в-стент» стента у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями в сравнении с бипластиковым стентированием и ППМС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с ежегодным увеличением количества пациентов с механической желтухой в РФ, увеличением процента патологии желчевыводящей системы в общей структуре заболеваемости в мире, а также с сохранением тенденции как к росту смертности среди трудоспособного населения вследствие механической желтухи, так и к увеличению процента пациентов с данной патологией, развившейся в молодом возрасте, актуальность выбранной темы не вызывает сомнений [7].

Даже при первичных эндобилиарных вмешательствах при стриктурах дистального отдела холедоха, требующих неоднократной установки билиарного стента, на сегодняшний день оптимальный тип стента остается до конца неопределенным, в то время как повторные вмешательства практически не изучены.

Первым этапом нашей работы стало исследование микробиологического состава желчи и антибиотикорезистентности выявленных бактерий при повторных эндобилиарных вмешательствах.

В исследование были включены 20 пациентов, которым проводилась повторная ЭРХГ при стриктурах дистального отдела холедоха злокачественной и доброкачественной этиологии и дисфункции установленного при предыдущем вмешательстве стента.

Всего при исследованных повторных эндобилиарных вмешательствах было выявлено 100% положительных посевов, среди них у 65% пациентов (13 человек) были выявлены высокие титры бактерий (10^5 КОЕ/мл и выше).

Наиболее часто встречающимися бактериями были *E. coli* и *K. pneumoniae*. *E. coli* была выявлена у 85% пациентов (17 человек), из них у 50% пациентов (10 человек) были выявлены высокие титры (10^5 КОЕ/мл и выше). *K. pneumoniae* была выявлена у 65% пациентов (13 человек), из них у 45% пациентов (9 человек) были выявлены высокие титры (10^5 КОЕ/мл и выше).

У *E. coli* была выявлена высокая резистентность к пенициллинам, в том числе защищенным (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат).

К группе цефалоспоринов резистентность также была крайне высокой: в 82% *E. coli* была резистентна к антибиотику II поколения – цефуроксиму, к антибиотикам III поколения резистентность выявлена в 77% (и к цефтазидиму, и цефтриаксону), к антибиотику IV поколения – цефепиму – также в 77% случаев. Единственным антибиотиком группы цефалоспоринов, продемонстрировавшим резистентность менее 50%, был

защищенный ингибитором бета-лактамазы цефтолозан/тазобактам, однако и к данному антибиотику у каждого третьего пациента также была выявлена резистентность (в 33% случаев).

При этом анализ на выявление бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) выявил 9 положительных результатов (52,04%).

К группе фторхинолонов *E. coli* также продемонстрировала полирезистентность: 79% к ципрофлоксацину, 79% к левофлоксацину и 100% к моксифлоксацину.

В группе аминогликозидов низкая резистентность выявлена только к амикацину (24%). К гентамицину и тобрамицину выявлена резистентность выше 30% (47% и 40% соответственно).

Карбапенемы явились единственной группой из рассмотренных антибиотиков, показавших низкую резистентность для всех проверенных препаратов (имипенем, меропенем, эртапенем) с показателями резистентности во всех случаях не более 20%, однако целесообразно также определение маркеров карбапенемаз, которое в нашем исследовании не проводилось.

Резистентность *K. pneumoniae* к антибиотикам пенициллинового ряда также оказалась крайне высокой, в том числе к защищенным ампициллину/сульбактаму (91%), амоксициллину/клавуланату (92%) и пиперациллину/тазобактаму (78%).

Аналогичные результаты показала группа цефалоспоринов: минимальный процент резистентности выявлен у защищенного ингибитором бета-лактамазы цефтолазана/тазобактама (63%), в то время как ко всем проверенным незащищенным антибиотикам данного ряда (цефуросиму, цефтазидиму, цефтриаксону, цефепиму) резистентность составила более 80%.

Маркеры БЛРС были положительными в 5 случаях (38,46%).

В группе фторхинолонов ни один из проверенных антибиотиков (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) не показал уровень резистентности менее 80%.

Результаты в группе аминогликозидов схожи с показателями резистентности данной группы у *E.coli*: низкая резистентность выявлена только у амикацина (23%). К гентамицину резистентность была 54%, а к тобрамицину – 100%.

При этом к карбапенемам резистентность *K. pneumoniae* была значительно выше, чем у *E. coli* – во всех случаях более 30% (к меропенему 38%, к имипенему 58%, к эртапенему 58%). Как и в случае с *E. coli*, для исключения полирезистентности к карбапенемам необходимо дополнительное исследование маркеров карбапенемаз.

Таким образом, при исследовании антибиотикорезистентности наиболее часто встречающихся *E. coli* и *K. pneumoniae* при повторных эндобилиарных вмешательствах низкая резистентность *E. coli* была выявлена к 5 антибактериальным препаратам – амикацину, имипенему, меропенему, эртапенему и тигециклину – а низкая резистентность *K. pneumoniae* только к амикацину, что, с учетом высокого уровня смертности при механической желтухе и холангите по городу Москве, занимающего третье место среди летальных исходов в структуре экстренной абдоминальной хирургической патологии после панкреонекроза и перфоративной язвы, дало основание для рекомендации рутинного выполнения забора желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах для проведения микробиологического исследования с определением антибиотикочувствительности с целью определения рациональной антибиотикотерапии как для снижения процента летальных исходов при данной патологии, так и для профилактики развития антибиотикорезистентности.

Основными двумя направлениями, при которых при стриктуре дистального отдела холедоха требуется многократная установка билиарных стентов, являются доброкачественные стриктуры дистального отдела

холедоха (в исходе холедохолитиаза с ранее проведенной эндоскопической литоэкстракцией, при хроническом панкреатите и др. патологиях), а также дистальные нерезектабельные злокачественные билиарные обструкции (при ЗНО поджелудочной железы, БДС, холангиокарциномах, ЗНО других локализаций с метастатическим поражением гепатодуоденальной связки и т.д.) [74]. При доброкачественных стриктурах допустимыми для установки вариантами стента при повторных эндобилиарных вмешательствах являются пластиковые стенты (моно- либо полистентирование) или ППМС, технически доступные к удалению из холедоха при их дисфункции, а при злокачественных нерезектабельных обструкциях при дисфункции ранее установленного металлического стента – любые типы билиарных стентов: пластиковые (моно- либо полистентирование), ППМС, ЧПМС, НПМС, а также их различные модификации [44, 60, 74].

При повторных эндобилиарных вмешательствах при доброкачественных стриктурах дистального отдела холедоха первым этапом нами было проведено сравнение моно- и бипластикового параллельного стентирования с целью подтверждения либо опровержения доказанного при первичных вмешательствах преимущества бипластикового стентирования перед установкой одного пластикового стента. Группы были набраны среди пациентов, поступавших в экстренном порядке при дисфункции ранее установленного стента с признаками механической желтухи, с целью сравнения между группами динамики лабораторных показателей в послеоперационном периоде. В основную группу вошли 20 пациентов, которым при исследуемом рестентировании в терминальный отдел холедоха были установлены 2 параллельных пластиковых стента, в группу контроля – 43 пациента, которым при исследуемом рестентировании в ТОХ был установлен 1 пластиковый стент.

При сравнении количества осложнений между группами статистически значимая разница была выявлена по количеству осложнений IIIb степени по Clavien-Dindo ($p=0,038$), количеству осложнений III-V степеней по Clavien-

Dindo ($p=0,026$), а также количеству ранних дисфункций стента ($p=0,036$) – во всех случаях меньшее количество осложнений было в основной группе (бипластикового стентирования).

Помимо количества осложнений статистически значимыми преимуществами основной группы бипластикового стентирования оказались следующие показатели:

1. Длительность функционирования стента до появления симптомов его дисфункции. Средняя длительность функционирования в основной группе составила $91,28 \pm 8,7$ день, в группе контроля $32,5 \pm 7,1$ дня, $p=0,009$.
2. Отношение послеоперационных к дооперационным показателей прямого билирубина. Среднее отношение в основной группе составило 0,63, в группе контроля 0,9, $p=0,02$.

Статистически значимого преимущества каких-либо показателей контрольной группы перед основной выявлено не было.

Таким образом, между моно- и бипластиковым стентированием можно рекомендовать применение бипластикового стентирования при повторных вмешательствах с дисфункцией ранее установленного стента при доброкачественных дистальных стриктурах холедоха.

Вторым этапом при повторных эндобилиарных вмешательствах при доброкачественных стриктурах дистального отдела холедоха нами было проведено сравнение бипластикового стентирования с установкой ППМС. При первичных вмешательствах выбор между данными типами стентирования остается до конца неопределенным – с одной стороны несколько параллельно установленных в холедохах пластиковых стентов имеют меньший срок функционирования в сравнении с ППМС, что дало основание к рекомендации к установке ППМС некоторыми клиническими гайдлайнами, с другой – большинство авторов отмечает большое количество осложнений, связанных с установкой ППМС, таких как миграция стента (как дистальная, периодически по типу «потерянного стента» при полной дислокации, так и проксимальная с

возможным перекрытием одного из долевых протоков и/или значительными сложностями при попытках удаления стента), холецистит и/или панкреатит вследствие перекрывания покрытым стентом пузырного либо главного панкреатического протока, а также периодически возникающие сложности при удалении стента даже без проксимальной миграции, возникающие вследствие обрастания краев стента гиперплазированной тканью слизистой оболочки холедоха – иногда с безрезультативными попытками удаления ППМС, что ведет к значительному снижению качества жизни пациента [49, 82]. Повторные вмешательства для сравнения данного типа стентов не проводились, что дало нам основание для проведения исследования с целью попытки определения оптимального типа стента при повторных вмешательствах при доброкачественных стриктурах дистального отдела холедоха.

В основную группу вошли 40 пациентов, которым при исследуемом рестентировании в дистальный отдел холедоха был установлен ППМС, в группу контроля – 32 пациента с установленными при исследуемом рестентировании в дистальный отдел холедоха параллельно двумя пластиковыми стентами. Так как металлические стенты с целью потенциального пролонгирования длительности функционирования устанавливались только в плановом порядке при отсутствии клинико-лабораторной картины дисфункции стента и развития механической желтухи и/или холангита, то обе группы были набраны среди пациентов с плановой госпитализацией и отсутствием картины дисфункции стента, а следовательно, сравнение длительности сроков госпитализации и изменения лабораторных показателей было нецелесообразно.

Исследование включало сравнение групп по количеству осложнений и длительности функционирования стента до появления симптомов его дисфункции.

При сравнении количества осложнений между группами статистически значимая разница была выявлена по количеству осложнений IIIb степени по

Clavien-Dindo ($p=0,019$), количеству осложнений III-V степеней по Clavien-Dindo ($p=0,019$), а также количеству дислокаций стента ($p=0,001$) – во всех случаях меньшее количество осложнений было в группе сравнения (бипластикового стентирования). Остальные осложнения как по классификации Clavien-Dindo, так и по качественной характеристике были без статистически значимых различий.

При сравнении длительности функционирования стента без учета случаев дислокации была выявлена статистически значимая большая длительность функционирования ППМС (средняя длительность функционирования ППМС составила $185,4 \pm 16,7$ дней против $69,0 \pm 9,3$ дней при применении бипластикового стентирования, $p < 0,001$). Однако при оценке длительности функционирования всех случаев, включая пациентов с дислокацией стента, вследствие большого количества дислокаций (45%), потребовавших рестентирования до возникновения дисфункции стента вследствие билиарного сладжа, в группе ППМС средняя длительность функционирования оказалась значительно ниже ($112,3 \pm 20,1$ дней против $64,8 \pm 11,9$ дней при применении бипластикового стентирования) и статистически достоверной разницы по длительности функционирования между группами выявлено не было.

Таким образом, между бипластиковым стентированием и ППМС можно рекомендовать применение бипластикового стентирования при повторных вмешательствах в плановом порядке при доброкачественных дистальных стриктурах холедоха.

При повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях первым этапом нами было проведено сравнение моно- и бипластикового параллельного стентирования с целью подтверждения либо опровержения доказанного при первичных вмешательствах преимущества бипластикового стентирования перед установкой одного пластикового стента. Группы были набраны среди пациентов, поступавших в экстренном порядке при дисфункции ранее

установленного НПМС с признаками механической желтухи, с целью сравнения между группами динамики лабораторных показателей в послеоперационном периоде. В основную группу вошли 30 пациентов, которым при исследуемом рестентировании в терминальный отдел холедоха в НПМС по типу «стент-в-стент» были установлены 2 параллельных пластиковых стента, в группу контроля – 52 пациента, которым при исследуемом рестентировании в ТОХ в НПМС по типу «стент-в-стент» был установлен 1 пластиковый стент. Исследуемое рестентирование проводилось при дисфункции ранее установленного НПМС в результате прорастания его опухолевой и гиперплазированной тканью.

Статистически значимыми преимуществами основной группы бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым оказались следующие показатели:

1. Отношение послеоперационных к дооперационным показателей лейкоцитоза. Среднее отношение составило в основной группе 0,21, в группе сравнения 0,97, $p=0,02$.
2. Отношение послеоперационных к дооперационным показателей прямого билирубина. Среднее отношение составило в основной группе 0,75, в группе сравнения 0,83, $p=0,03$.

Статистически значимого преимущества каких-либо показателей контрольной группы перед основной выявлено не было.

Таким образом, преимущество бипластикового стентирования по ряду лабораторных показателей дает возможность рекомендовать применение бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым при повторных вмешательствах при рецидивах механической желтухи, обусловленных дисфункцией ранее установленного НПМС, однако нет оснований к подтверждению преимущества данной группы при плановых рестентированиях без отклонений от нормальных значений лабораторных показателей.

Вторым этапом при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных нерезектабельных злокачественных обструкциях нами было проведено сравнение установки в НПМС по типу «стент-в-стент» бипластикового стентирования, ППМС и ЧПМС. НПМС не применялись, так как первично всем пациентам была произведена установка именно НПМС и повторные вмешательства проводились в условиях активного прорастания и разрастания опухолевой и гиперплазированной ткани, которую возникала необходимость отграничить при помощи монолитной стенки стента без перфораций. Так как металлические стенты с целью потенциального пролонгирования длительности функционирования устанавливались только в плановом порядке при отсутствии клинко-лабораторной картины дисфункции стента и развития механической желтухи и/или холангита, то все группы были набраны среди пациентов с плановой госпитализацией и отсутствием картины дисфункции стента, а следовательно, сравнение длительности сроков госпитализации и изменения лабораторных показателей было нецелесообразно. Исследование включало сравнение групп по количеству осложнений и длительности функционирования стента до появления симптомов его дисфункции.

В группу №1 вошли 28 пациентов, которым при исследуемом рестентировании в дистальный отдел холедоха по типу «стент-в-стент» параллельно установлено 2 пластиковых стента, в группу №2 – 20 пациентов, которым при исследуемом рестентировании в дистальный отдел холедоха по типу «стент-в-стент» установлен ППМС, в группу №3 – 27 человек, которым при исследуемом рестентировании в дистальный отдел холедоха по типу «стент-в-стент» ЧПМС.

При сравнении количества осложнений между группами статистически значимая разница была выявлена по количеству дислокаций стента – в группе применения ППМС было значимо больше дислокаций (45%) в сравнении с группами бипластикового стентирования (14,3%) и применения ЧПМС (14,8%) – $p=0,021$. Остальные осложнения как по классификации Clavien-

Dindo, так и по качественной характеристике были без статистически значимых различий.

При сравнении между группами длительности функционирования стента без учета случаев дислокации наименьшая длительность функционирования была выявлена в группе бипластикового стентирования ($39,13 \pm 7,1$ дней). Наибольшая длительность функционирования выявлена в группе применения ЧПМС ($153,5 \pm 10,9$ дня). Группа применения ППМС заняла промежуточное место ($100,36 \pm 9,7$ дней). При этом статистически значимо различалась длительность функционирования между группами бипластикового стентирования и ЧПМС ($p < 0,001$) и между группами бипластикового стентирования и ППМС ($p = 0,007$).

Однако при сравнении между группами длительности функционирования с учетом случаев дислокации стента, вследствие большого количества дислокаций (40%), потребовавших рестентирования до возникновения дисфункции стента вследствие билиарного сладжа, в группе ППМС средняя длительность функционирования оказалась значительно ниже – $72,2 \pm 12,8$ дня. В группе бипластикового стентирования средняя длительность функционирования снизилась до $35,7 \pm 7,8$ дней, в группе применения ЧПМС – до $148,8 \pm 12,6$ дней. Как следствие, наименьшая длительность функционирования также оказалась в группе бипластикового стентирования, наибольшая – в группе применения ЧПМС, и разница между этими группами также была статистически значимой ($p < 0,001$). Но группа применения ППМС, также занявшая среднее положение по длительности функционирования, продемонстрировала статистически значимую разницу по длительности функционирования уже не с группой бипластикового стентирования, а с группой ЧПМС ($p = 0,006$), вследствие чего группа применения ЧПМС показала статистически значимое преимущество над обеими группами.

Таким образом, вышеуказанные факторы дают основание рекомендовать ЧПМС для замены в плановом порядке ранее установленного

в НПМС по типу «стент-в-стент» стента у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями в сравнении с бипластиковым стентированием и ППМС.

ВЫВОДЫ

1. При повторных эндобилиарных вмешательствах целесообразно рутинное проведение забора желчи для выполнения микробиологического исследования с определением антибиотикочувствительности вследствие высоких показателей антибиотикорезистентности наиболее часто встречающейся флоры (*E. coli* и *K. pneumoniae*).
2. При повторных эндобилиарных вмешательствах при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии и дисфункции ранее установленного стента выявлены преимущества бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым: 1) меньшее количество осложнений IIIb степени, III-V степеней по Clavien-Dindo ($p=0,038$ и $p=0,026$ соответственно), 2) меньшее количество ранних дисфункций стента ($p=0,036$), 3) большая длительность функционирования стента ($p=0,009$) и 4) большая скорость снижения показателей прямого билирубина ($p=0,02$) в послеоперационном периоде – предпочтительно бипластиковое стентирование.
3. При ретроградном рестентировании в плановом порядке при дистальных доброкачественных билиарных стриктурах выявлены преимущества бипластикового стентирования в сравнении с ППМС: 1) меньшее количество осложнений III-V степеней по Clavien-Dindo ($p=0,004$) и меньшее количество дислокаций стента ($p=0,001$); а вследствие большого количества случаев дислокации длительность функционирования ППМС значимо не отличается от длительности функционирования бипластикового стентирования ($p=0,06$) – предпочтительно применение бипластикового стентирования.

4. При повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях с дисфункцией ранее установленного НПМС выявлено преимущество бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым по скорости снижения в послеоперационном периоде прямого билирубина ($p=0,03$) и лейкоцитоза ($p=0,02$) – предпочтительно бипластиковое стентирование.
5. При ретроградном рестентировании в НПМС по типу «стент-в-стент» в плановом порядке при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях выявлен наиболее длительный период функционирования в группе ЧПМС в сравнении с ППМС ($p=0,006$) и бипластиковым стентированием ($p<0,001$). Группа ППМС занимает второе место по длительности функционирования стента, однако продемонстрировала наибольшее количество дислокаций в сравнении с ЧПМС и бипластиковым стентированием ($p=0,021$) – предпочтительно применение ЧПМС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. При повторных эндобилиарных вмешательствах показано рутинное проведение забора желчи для выполнения микробиологического исследования с определением антибиотикочувствительности для подбора рациональной антибиотикотерапии.
2. Для рестентирования при дисфункции ранее установленного стента при повторных эндобилиарных вмешательствах у пациентов с доброкачественными стриктурами дистального отдела холедоха предпочтительно применение бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым стентированием.
3. Для рестентирования в плановом порядке при повторных эндобилиарных вмешательствах у пациентов с доброкачественными стриктурами дистального отдела холедоха предпочтительно применение бипластикового стентирования в сравнении с ППМС.
4. Для рестентирования при повторных эндобилиарных вмешательствах при дисфункции ранее установленного НПМС у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями предпочтительно применение по типу «стент-в-стент» бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым.
5. Для рестентирования в плановом порядке при замене пластикового стента в НПМС по типу «стент-в-стент» при повторных эндобилиарных вмешательствах у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями предпочтительна установка в НПМС по типу «стент-в-стент» ЧПМС в сравнении с бипластиковым стентированием и ППМС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМП – антимикробные препараты

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время

БДА – билиодигестивный анастомоз

БДС – большой дуоденальный сосочек

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра действия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ДВУ – дезинфекция высокого уровня

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖВП – желчевыводящие пути

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЗНО – злокачественное новообразование

КТ – компьютерная томография

ЛУ – лимфатические узлы

ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия

МЖ – механическая желтуха

МНО – международное нормализованное отношение

МПК – минимальные подавляющие концентрации

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

МС – металлические стенты

НПМС – непокрытые металлические стенты

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОПП – общий желчный проток

ПЖ – поджелудочная железа

ППМС – полностью покрытые металлические стенты

ПС – пластиковые стенты

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

РЧА – радиочастотная абляция

ТОХ – терминальный отдел холедоха

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧПМС – частично покрытые металлические стенты

ЩФ – щелочная фосфатаза

эндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование

ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ЭРХГ – эндоскопическая ретроградная холангиография

СРБ – С-реактивный белок

E. coli – *Escherichia coli*

K. pneumoniae – *Klebsiella pneumoniae*

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор сердечно благодарит за помощь своего научного руководителя – академика 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., профессора Багателия Зураба Антоновича, заместителя главного врача по хирургии, д.м.н., профессора Бедина Владимира Владимировича, заместителя главного врача по онкологии, к.м.н., доцента Грекова Дмитрия Николаевича, заведующего ЦАОП, к.м.н., доцента Лебедева Сергея Сергеевича, заведующего отделением ЭХП №76 Колотильщикова Андрея Александровича, врача-хирурга отделения ЭХП №75 Соколова Кирилла Анатольевича.

Автор благодарит коллектив эндоскопического отделения Боткинской больницы за проведение эндоскопической диагностики и лечения в лице заведующей отделением, д.м.н., профессора Коржевой Ирины Юрьевны.

Автор благодарит за помощь в проведении анализа микробиологической картины желчи клинического фармаколога Боткинской больницы Еремина Дмитрия Алексеевича и коллектив клинко-диагностической лаборатории Боткинской больницы в лице заведующей отделением Емельяновой Эльвиры Борисовны и врача-бактериолога Угольниковой Анастасии Олеговны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Баиндурашвили, А.Г. Госпитальная хирургия / А.Г. Баиндурашвили, Н.В. Бебия, Л.Н. Бисенков и др. – ООО “Издательство ‘СпецЛит.’”, 2019. – С. 275-281.
2. Будзинский, С. А. Возможности эндоскопического ретроградного стентирования желчных протоков при злокачественных опухолях органов панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой/ С.А. Будзинский, С.Г. Шаповальянц, Е.Д. Федоров и др.// Неотложная Медицинская Помощь. – 2013. – Т.324., №2. – С. 57-65.
3. Бурдюков, М. С. Холедохолитиаз: обзор литературы/ М.С. Бурдюков, А.М. Нечипай// Доказательная Гастроэнтерология. – 2020. – Т.9. – С. 55–66.
4. Вишневский, В. А. Механическая желтуха/ В.А. Вишневский, В.В. Дарвин, Е.Р. Олевская и др.// Клинические Рекомендации РОХ, 2018.
5. Гальперин, Э. И. Особенности симптоматики и хирургического лечения разного типа рубцовых стриктур желчных протоков/ Э.И. Гальперин, А.Ю. Чевокин, Т.Г. Дюжева// Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Т.22, №3. – С. 19–28.
6. Гогохия, Х. О. Малоинвазивные и гибридные технологии лечения стриктур дистальных отделов желчевыводящих протоков, явившихся осложнением хронического панкреатита/ Х.О. Гогохия, М.И. Кузьмин-Крутецкий, М.И. Сафоев и др. // Вестник Последипломного Образования в Сфере Здравоохранения. – 2021. – №4. – С. 14–19.
7. Елманова, Н. Г. Патофизиологические механизмы иммунной регуляции, процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у больных механической желтухой желчнокаменного генеза/ Н.Г. Елманова// Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Благовещенск, 2020.
8. Зенкевич, А. А. Влияние эндоскопического стентирования на качество жизни пациентов с механической желтухой опухолевого генеза/ А.А.

Зенкевич// Академический Журнал Западной Сибири. – 2022. – Т.3, №96. – С. 35–38.

9. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российского общества хирургов, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации и Эндоскопического общества «РЭндО» по диагностике и лечению хронического панкреатита/ В.Т. Ивашкин, А.Г. Кригер, А.В. Охлобыстин и др.// Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2022. – Т.32, №2. – С. 99–156.

10. Карпов, О. Э. Минимально инвазивные стентовые технологии в гепатопанкреатобилиарной хирургии/ О.Э. Карпов, П.С. Ветшев, С.В. Бруслик и др.// Анналы Хирургической Гепатологии. – 2021. – Т.26, №3. – С. 13–22.

11. Кляритская, И. Л. Современные эндоскопические методы лечения острого и хронического панкреатита/ И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой и др.// Крымский Терапевтический Журнал. – 2022. – №4. – С. 14–20.

12. Крылов, Н. Н. Хирургические болезни/ Н.Н. Крылов// Учебное пособие. – ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 791-794.

13. Кулузнева, Ю. В. Чрескожная чреспеченочная холангиостомия/ Ю.В. Кулузнева, О.В. Мелехина // Методические Рекомендации ДЗМ. – Москва, 2019.

14. Лебедев, С. С. Морфологические изменения холедоха при стентировании по поводу механической желтухи/ С.С. Лебедев, О.В. Паклина, И.О. Тинькова и др.// Московский Хирургический Журнал. – 2022. – №2. – С. 35–42.

15. Леоненко, С. Н. Профилактика осложнений эндоскопических транспапиллярных вмешательств/ С.Н. Леоненко, А.Н. Воронов, Л.Э. Капитанова и др.// Таврический Медико-Биологический Вестник. – 2022. – Т.25, №3. – С. 231–234.

16. Магомедов, М. М. Диагностика и лечение синдрома механической желтухи/ М.М. Магомедов, М.А. Хамидов, Х.М. Магомедов//

Международный Научно-Исследовательский Журнал. – 2021. – Т.4, №106. – С. 164–166.

17. Меджидов, Р. Т. Патологические синдромы декомпрессии билиарного тракта/ Р.Т. Меджидов, С.М. Магомедова, Э.П. Мамедова и др.// Клиническая Практика. – 2021. – Т.12, №3. – С. 21–29.

18. Меджидов, Р. Т. Лечебно-диагностическая тактика при хроническом панкреатите, осложнённом холестазом/ Р.Т. Меджидов, С.М. Магомедова, И.А. Мирзоев и др.// Вестник ДГМА. – 2022. – Т.3, №44. – С. 15–21.

19. Нагаев, Р. М. Два подхода в лечении механической желтухи опухолевого генеза с применением нитиноловых стентов/ Р.М. Нагаев, И.В. Янигров, Д.Ю. Францев и др.// Вестник Медицинского Института «РЕАВИЗ». – 2022. – №1. – С. 89–98.

20. Парфенов, И. П. Критический анализ десятилетнего опыта применения эндоскопических транспапиллярных вмешательств в ургентном хирургическом стационаре/ И.П. Парфенов, М.Д. Дибиров, О.П. Примасюк и др.// Клиническая Медицина. – 2021. – Т.99, №7–8. – С. 457–464.

21. Петухова, Г. А. Изучение гистологических изменений печени, возникающих у стентированных пациентов в результате длительного нахождения стента холедоха/ Г.А. Петухова, К.М. Аутлев, Е.В. Кручинин и др.// Медицинская Наука и Образование Урала. – 2022. – Т.23, №4. – С. 80–85.

22. Рыжков, Е. Ф. Роль эндоскопического стентирования в лечении билиарной обструкции злокачественной этиологии/ Е.Ф. Рыжков, М.Ю. Агапов, Н.А. Таран// Pacific Medical Journal. – 2006. – №4. – С. 41–42.

23. Трифонов, С. А. Оптимизация тактики хирургического лечения высоких рубцовых стриктур желчных протоков/ С.А. Трифонов// Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Москва, 2021.

24. Федоров, И. В. История билиарной хирургии/ И.В. Федоров// Казанский Медицинский Журнал. – 2014. – Т.95. – С. 604–607.

25. Хрячков, В. В. Эндоскопия. Базовый курс лекций/ В.В. Хрячков, Ю.Н. Федосов, А.И. Давыдов и др.//Учебное пособие. – Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2014.
26. Хубутя, А. Ш. Эндоскопические транспапиллярные вмешательства в диагностике и лечении билиарных осложнений у больных после ортотопической трансплантации печени/ А.Ш. Хубутя, А.В. Чжао, Е.А. Солдатов и др. //Трансплантология. – 2010. – Т.3-4, №10. – С. 12–14.
27. Шабунин, А. В. Хирургическая служба департамента здравоохранения Москвы в 2021г./ А.В. Шабунин// Доклад ДЗМ. – Москва, 2022.
28. Шаталов, А. Д. Современные принципы диагностики и хирургического лечения механической желтухи/ А.Д. Шаталов, В.В. Хацко, Ф.А. Греджев и др. // Вестник Гигиены и Эпидемиологии. – 2021. – Т.25, №4. – С. 432–437.
29. Шахназарян, Н. Г. Организация лечения больных со злокачественными новообразованиями органов гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой/ Н.Г. Шахназарян, А.Н. Айдемиров, А.А. Койчув и др.// Международный Научно-Исследовательский Журнал. – 2021. – Т.1, №103. – С. 61–65.
30. Aadam, A. A. Endoscopic palliation of biliary obstruction/ A.A. Aadam, K. Liu// J Surg Oncol. – 2019. – V.120, №1. – P. 57–64.
31. Abaalkhail, F. A. Clinical Practice Guidelines for Liver Transplantation in Saudi Arabia/ F.A. Abaalkhail, M.I.Al. Sebayel, M.A. Shagrani et al.// Saudi Med J. – 2021. – V.42, №9. – P. 927–968.
32. Alexandre, K. Cocaine Induced Biliary Tree Obstruction in a Middle-Aged Male/ K. Alexandre, O. Hassan, J. Hebden et al.// Cureus. – 2021. – V.13, №12. – P. 1–6.
33. Anand, U. Analysis of outcomes of biliary reconstruction after post-cholecystectomy bile duct injuries/ U. Anand, R. Kumar, R.N. Priyadarshi et al.// ANZ J Surg. – 2021. – V.91, №7–8. – P. 1542–1548.

34. Angsuwatcharakon, P. Digital cholangioscopy-guided laser versus mechanical lithotripsy for large bile duct stone removal after failed papillary large-balloon dilation: a randomized study/ P. Angsuwatcharakon, S. Kulpatcharapong, W. Ridditid et al.// *Endoscopy*. – 2019. – V.51, №11. – P. 1066–1073.
35. Buxbaum, J.L. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis/ J.L. Buxbaum, S.M. Abbas Fehmi, S. Sultan et al.// *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2019. – P. 1-40.
36. Carrasco, C.H. Expandable biliary endoprosthesis: an experimental study/ C.H. Carrasco, S. Wallace, C. Charnsangavej et al.// *AJR*. – 1985. – V.145. – P. 1279–1281.
37. Chaput, U. Temporary placement of partially covered self-expandable metal stents for anastomotic biliary strictures after liver transplantation: a prospective, multicenter study/ U. Chaput, O. Scatton, P. Bichard et al.// *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2010. – V.72, №6. – P. 1167–1174.
38. Cho, J.H. A Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial for Preoperative Biliary Drainage with Uncovered Metal versus Plastic Stents for Resectable Periapillary Cancer/ J.H. Cho, Y. Yoon, E.J. Kim et al.// *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. – 2020. – V.27, №10. – P. 690–699.
39. Cianci, P. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches/ P. Cianci, E. Restini// *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – V.27, №28. – P. 4536–4554.
40. Cotton, P.B. Transnasal bile duct catheterisation after endoscopic sphincterotomy. Method for biliary drainage, perfusion, and sequential cholangiography/ P.B. Cotton, P.G.J. Burney, R.R. Mason// *Gut*. – 1979. – V.20, №4. – P. 285–287.
41. Craig, E.V. Complications of liver transplant/ E.V. Craig, M.T. Heller// *Abdominal Radiology*. – 2021. – V.46, №1. – P. 43–67.
42. Do, M.Y. Safety and Efficacy of a Large-Bore Biliary Metallic Stent for Malignant Biliary Obstruction/ M.Y. Do, S.I. Jang, J.H. Cho et al.// *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – V.11, №11. – P. 1-9.

43. Dotter, C.T. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report/ C.T. Dotter, R.W. Buschmann, M.K. McKinney, et al// *Radiology*. – 1983. – V.147. – P. 259–260.
44. Dumonceau, J. M. Endoscopic biliary stenting: Indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017/ J.M. Dumonceau, A. Tringali, I.S. Papanikolaou et al.// *In Endoscopy*. – 2018. – V.50, I.9. – P. 910–930.
45. Elshimi, E. Optimization of biliary drainage in inoperable distal malignant strictures/ E. Elshimi, W. Morad, O. Elshaarawy et al.// *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. – 2020. – V.12, I.9. – P. 285–296.
46. Farani, M. Survival, stent patency and cost-effectiveness of plastic biliary stent versus metal biliary stent for palliation in malignant biliary obstruction in a developing country tertiary hospital/ M. Farani, S.R.F. Saldi, H. Maulahela et al.// *JGH Open: An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2021. – V.5. – P. 959–965.
47. Gonçalves, J. A. F. Complications of Biliary Drainage in Patients with Malignant Biliary Obstruction/ J.A.F. Gonçalves, E. Rosendo, L. Sousa et al. // *Journal of Gastrointestinal Cancer*. – 2020. – V.52, I.3. – P. 1067–1072.
48. Gong, L. The effect of preoperative biliary stents on outcomes after pancreaticoduodenectomy/ L. Gong, X. Huang, L. Wang et al.// *Medicine*. – 2020. – V.42. – P. 1–10.
49. Haapamaki, C. Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs. covered self-expandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis/ C. Haapamaki, L. Kylanpaa, M. Udd et al.// *Endoscopy*. – 2015. – V.47. – P. 605–610.
50. Hammad, H. Treating Biliary - Enteric Anastomotic Strictures with Enteroscopy-ERCP Requires Fewer Procedures than Percutaneous Transhepatic Biliary Drains/ H. Hammad, B.C. Brauer, M. Smolkin et al.// *Digestive Diseases and Sciences*. – 2019. – V.64, I.9. – P. 2638–2644.

51. He, X. Advances in stent therapy for malignant biliary obstruction/ X. He, Y. Zhu, Y. Wang et al.// *Abdominal Radiology*. – 2020. – V.46, I.1. – P. 351–361.
52. Jang, D. K. Palliative endoscopic retrograde biliary drainage for malignant biliary obstruction in Korea: A nationwide assessment/ D.K. Jang, J. Kim, S.B. Yoon et al.// *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2021. – V.27, I.3. – P. 173–177.
53. Kataoka, F. Efficacy of 6-mm diameter fully covered self-expandable metallic stents in preoperative biliary drainage for pancreatic ductal adenocarcinoma/ F. Kataoka, D. Inoue, M. Watanabe et al.// *DEN Open*. – 2022. – V.2, I.1. – P. 1–8.
54. Kin, T. Feasibility of biliary stenting to distal malignant biliary obstruction using a novel designed metal stent with duckbill-shaped anti-reflux valve/ T. Kin, K. Ishii, Y. Okabe et al.// *Digestive Endoscopy*. – 2021. – V.33, I.4. – P. 648–655.
55. Kobori, I. Usefulness of duckbill-type anti-reflux self-expandable metal stents for distal malignant biliary obstruction with duodenal invasion: A pilot study/ I. Kobori, Y. Katayama, F. Hayakawa et al.// *DEN Open*. – 2022. – V.2, I.1. – P. 1–6.
56. Kogure, H. A prospective multicenter study of “inside stents” for biliary stricture: Multicenter evolving inside stent registry (MEISteR)/ H. Kogure, H. Kato, K. Kawakubo et al.// *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – V.10. – P. 1–11.
57. Koya, Y. Impact of sarcopenia on recurrent biliary obstruction after insertion of self-expandable metallic stent in patients with malignant biliary obstruction/ Y. Koya, M. Shibata, S. Oe et al.// *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2021. – V.28, I.7. – P. 572–580.
58. Kuwatani, M. Trial protocol: a randomised controlled trial to verify the non-inferiority of a- partially covered self-expandable metal stent to an uncovered self-expandable metal stent for biliary drainage during neoadjuvant therapy in patients with pancreatic cancer/ M. Kuwatani, K. Kawakubo, K. Sugimori, et al.// *BMJ Open*. – 2021. – V.11. – P. 1–7.

59. Kuwatani, M. Possible reasons for the regrettable results of patency of an inside stent in endoscopic transpapillary biliary stenting/ M. Kuwatani, K. Kazumichi, S. Naoya// *Dig Endosc.* – 2022. – V.34, I.2. – P.334-344.
60. Lawrence, C. A newly designed uncovered biliary stent for palliation of malignant obstruction: Results of a prospective study/ C. Lawrence, J. Nieto, W.G. Parsons et al. // *BMC Gastroenterology.* – 2020. – V.20, I.1. – P. 184.
61. Lee, B. S. Reintervention for occluded metal stent in malignant bile duct obstruction: A prospective randomized trial comparing covered and uncovered metal stent/ B.S. Lee, J.K. Ryu, D.K. Jang et al.// *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).* – 2016. – V.31, I.11. – P. 1901–1907.
62. Lee, H. W. Modified non-flared fully covered self-expandable metal stent versus plastic stent for preoperative biliary drainage in patients with resectable malignant biliary obstruction/ H.W. Lee, J.H. Moon, Y.N. Lee et al.// *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2019. – V.34. – P. 1590–1596.
63. Lee, T. H. Biliary stenting for hilar malignant biliary obstruction/ T.H. Lee, J.H. Moon, S.-H. Park// *Dig Endosc.* – 2020. – V.32, I.2. – P. 275–286.
64. Li, T. Repeated balloon dilatation with long-term biliary drainage for treatment of benign biliary-enteric anastomosis strictures/ T. Li, P. Fu, X. Han et al.// *Medicine.* – 2020. – V.44. – P. 1–7.
65. Ma, M. X. Benign biliary strictures: prevalence, impact and management strategies/ M.X. Ma, V. Jayasekera, A.K. Chong// *Clinical and Experimental Gastroenterology.* – 2019. – V.12. – P. 83–92.
66. Makary, M. S. Biliary Endoscopy for Benign and Malignant Biliary Strictures/ M.S. Makary, J.J. Farrell, M. Khayat et al.// *Tech Vasc Interv Radiol.* – 2019. – V.22, I.3. – P. 135–138.
67. Martins, F. P. Metal versus plastic stents for anastomotic biliary strictures after liver transplantation: a randomized controlled trial/ F.P. Martins, G.A. De Paulo, M.L.C. Contini et al.// *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2018. – V.87, I.1. – P. 1-13.

68. McCune, W. S. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater/ W.S. McCune, P.E. Shorb, H. Moscovitz// *Annals of Surgery*. – 1968. – P. 752–756.
69. Miyazawa, M. Efficacy of a novel self-expandable metal stent with dumbbell-shaped flare ends for distal biliary obstruction due to unresectable pancreatic cancer/ M. Miyazawa, H. Takatori, H. Okafuji et al.// *Scientific Reports*. – 2022. – V.12, I.1. – P. 1–9.
70. Molnar, W. Relief of obstructive jaundice through percutaneous transhepatic catheter — a new therapeutic method/ W. Molnar, A.E. Stockum// *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine*. – 1974. – V.122, I.2. – P. 356–367.
71. Morgenstern, L. Halsted's nemesis. The common bile duct/ L. Morgenstern// *Surg Endosc*. – 1994. – P. 1165–1167.
72. Nabi, Z. Endoscopic management of chronic pancreatitis/ Z. Nabi, S. Lakhtakia// *Digestive Endoscopy*. – 2021. – V.33, I.7. – P. 1059–1072.
73. Naitoh, I. Optimal endoscopic drainage strategy for unresectable malignant hilar biliary obstruction/ I. Naitoh, T. Inoue// *Clinical Endoscopy*. – 2023. – P. 1–8.
74. Nakai, Y. International consensus statements for endoscopic management of distal biliary stricture/ Y. Nakai, H. Isayama, H.-P. Wang et al.// *In Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. – 2020. – V.35, I.6. – P. 967–979.
75. Okusaka, T. Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2019 From the Japan Pancreas Society/ T. Okusaka, M. Nakamura, M. Yoshida et al.// *Pancreas*. – 2020. – V.49, I.3. – P. 326–335.
76. Patra, P. S. Treatment response and long-term outcomes in biliary ascariasis: A prospective study/ P.S. Patra, A. Das, S.K.M. Ahmed et al.// *Arab Journal of Gastroenterology*. – 2021. – V.22, I.2. – P. 164–169.
77. Pereiras, R. V. Relief of malignant obstructive jaundice by percutaneous insertion of a permanent prosthesis in the biliary tree/ R.V. Pereiras, O.J. Rheingold, D. Huston et al.// *Annals of Internal Medicine*. – 1978. – V.89, I.5. – P. 589–593.

78. Poley, J.-W. Fully covered self-expanding metal stents for benign biliary stricture after orthotopic liver transplant: 5-year outcomes/ J.-W. Poley, T. Ponchon, A. Poespoek et al.// *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2020. – V.92, I.6. – P. 1216–1224.
79. Rabinov, K. R. Peroral Cannulation of the Ampulla of Vater for Direct Cholangiography and Pancreatography/ K.R. Rabinov, M. Simon// *Radiology*. – 1965. – V.85, I.4. – P. 693–697.
80. Satoh, T. Comparing the 14-mm uncovered and 10-mm covered metal stents in patients with distal biliary obstruction caused by unresectable pancreatic cancer: a multicenter retrospective study/ T. Satoh, H. Ishiwatari, S. Kawaguchi et al.// *Surgical Endoscopy*. – 2022. – V.36, I.1. – P. 736–744.
81. Shimizu, S. One-step versus two-step distal self-expandable metal stent placement: A multicenter prospective randomized trial/ S. Shimizu, I. Naitoh, F. Okumura et al.// *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. – 2021. – V.36, I.7. – P. 1–7.
82. Siiki, A. Covered Self-expanding Metal Stents May be Preferable to Plastic Stents in the Treatment of Chronic Pancreatitis-related Biliary Strictures A Systematic Review Comparing 2 Methods of Stent Therapy in Benign Biliary Strictures/ A. Siiki, M. Helminen, J. Sand et al.// *J Clin Gastroenterol*. – 2014. – V.48, I.7. – P. 635–643.
83. Soehendra, N. Palliative bile duct drainage - a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain/ N. Soehendra, V. Reynders-Frederix// *Endoscopy*. – 1980. – V.12. – P. 8–11.
84. Tabibian, J. H. Endoscopic management of primary sclerosis cholangitis/ J. H. Tabibian, T.H. Baron// *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. – 2018. – V.12, I.7. – P. 693-703.
85. Takeda, T. The safety and efficacy of self-expandable metallic stent placement for malignant biliary obstruction with surgically altered anatomy/ T. Takeda, T. Sasaki, T. Mie et al.// *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2021. – V.56, I.1. – P. 94–102.

86. Takenaka, M. Endoscopic Reintervention for Recurrence of Malignant Biliary Obstruction: Developing the Best Strategy/ M. Takenaka, M. Kudo// *Gut and Liver*. – 2022. – V.16, I.4. – P. 525–534.

87. Tamura, T. Covered self-expandable metal stents versus plastic stents for preoperative biliary drainage in patient receiving neo-adjuvant chemotherapy for borderline resectable pancreatic cancer: Prospective randomized study/ T. Tamura, M. Itonaga, R. Ashida et al.// *Digestive Endoscopy*. – 2021. – V.33, I.7. – P. 1170–1178.

88. Tanisaka, Y. Can the laser-cut covered self-expandable metallic stent be the first choice for patients with unresectable distal malignant biliary obstruction?/ Y. Tanisaka, M. Mizuide, A. Fujita et al.// *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2022. – V.29, I.5. – P. 585–593.

89. Tanoue, K. Angle of covered self-expandable metallic stents after placement is a risk factor for recurrent biliary obstruction/ K. Tanoue, H. Maruyama, Y. Ishikawa-Kakiya et al.// *World Journal of Hepatology*. – 2022. – V.14, I.5. – P. 992–1005.

90. Tirotta, F. Risk factors to differentiate between benign proximal biliary strictures and perihilar cholangiocarcinoma/ F. Tirotta, F. Giovinazzo, J. Hodson et al.// *HPB (Oxford)*. – 2020. – V.22, I.12. – P. 1753–1758.

91. Trepo, C. A brief history of hepatitis milestones/ C. Trepo// *Liver International*. – 2014. – V.34. – P. 29–37.

92. Troncone, E. Difficult Biliary Stones: A Comprehensive Review of New and Old Lithotripsy Techniques/ E. Troncone, M. Mossa, P. De Vico// *Medicina*. – 2022. – V.58. – P. 120–137.

93. Haque, M. M. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for difficult-to-retrieve common bile duct stones: A ten-year experience/ M.M. Haque, N.H. Luck, A.A. Tasneem et al.// *J Transl Int Med*. – 2020. – V.8, I.3. – P. 159–164.

94. Wanjara, S. Bile Duct Stricture/ S. Wanjara, S. Kashyap// *StatPearls Publishing [Internet]*. – 2022, Jun 5.

95. Warner, B. A unique type of fully covered metal stent for the management of post liver transplant biliary anastomotic strictures/ B. Warner, P. Harrison, M. Farman et al.// *BMC Gastroenterology*. – 2020. – V.20, I.1. – P. 329–335.

96. Whipple, A. Surgical treatment of carcinoma of the Ampulla of Vater/ A. Whipple, W. Parsons, C. Mullins// *Annals of Surgery*. – 1935. – P. 763–779.

97. Yamada, Y. A novel laser-cut fully covered metal stent with anti-reflux valve in patients with malignant distal biliary obstruction refractory to conventional covered metal stent/ Y. Yamada, T. Sasaki, T. Takeda et al.// *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2021. – V.28, I.7. – P. 563–571.

98. Yoo, J.-J. Intraductal Placement of Non-flared Fully Covered Metallic Stent for Refractory Anastomotic Biliary Strictures After Living Donor Liver Transplantation: Long-term Results of Prospective Multicenter Trial/ J.-J. Yoo, J.-K. Lee, J.H. Moon et al.// *J Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – V.35, I.3. – P. 492–498.

99. Yuan, X. New antireflux plastic stent for patients with distal malignant biliary obstruction/ X. Yuan, B. Wei, L.-S. Ye et al.// *World J Gastroenterol*. – 2019. – V.25, I.19. – P. 2373–2382.

100. Zhang, W. Comparison of metal stents versus plastic stents for preoperative biliary drainage: a meta-analysis of five randomized controlled trials/ W. Zhang, L. Xu, X. Che// *ANZ J Surg*. – 2021. – V.91, I.7–8. – P. 446–454.