

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Цеймах Александр Евгеньевич

**МИНИИНВАЗИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ
МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ**

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Штофин Сергей Григорьевич

Барнаул – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИНИИНВАЗИВНОЙ ЛИТОТРИПСИИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	18
1.1 Хирургическое лечение холедохолитиаза.	22
1.1.1 Традиционное хирургическое лечение.	23
1.1.2 Миниинвазивные методы хирургического лечения.	24
1.2 Хирургическое лечение злокачественных новообразований головки поджелудочной железы.	36
1.2.1 Традиционное хирургическое лечение.	37
1.2.2 Миниинвазивные методы хирургического лечения.	38
1.3 Осложнения и исходы оперативного лечения.	45
1.3.1 Осложнения и исходы миниинвазивных эндоскопических вмешательств.	45
1.3.2 Осложнения и исходы миниинвазивных транскутанных чреспеченочных вмешательств.	46
1.3.3 Осложнения и исходы миниинвазивных видеолапароскопических вмешательств.	49
Резюме.	50
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	58
2.1 Клиническая характеристика обследованных лиц и дизайн исследований.	58
2.2 Методы исследования.	65
2.2.1 Общие клинические исследования.	65
2.2.2 Методы специальных исследований.	66
2.2.3 Методы экспериментального исследования безопасности лечения.	68
2.2.4 Статистическая обработка результатов исследования.	71
ГЛАВА 3 КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИНИИНВАЗИВНОЙ	

ЛИТОТРИПСИИ И АНТЕГРАДНОЙ ГИДРАВЛИЧЕСКОЙ ЛИТОЭКСТРАКЦИИ	73
3.1 Сравнительный анализ тактики ведения пациентов с холедохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой.	73
3.2. Клиническая характеристика больных, у которых проводилось комплексное лечение с применением миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции.	81
3.3 Комплексное хирургическое лечение с применением миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции.	87
3.4 Послеоперационный период при комплексном хирургическом лечении с применением миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции.	95
Резюме.	101
ГЛАВА 4 КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕГАХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ, ОСЛОЖНЕННЫХ ОБСТРУКТИВНОЙ ЖЕЛТУХОЙ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНТАКТНОЙ ЭЛЕКТРОИМПУЛЬСНОЙ ЛИТОТРИПСИИ.	103
4.1 Экспериментальное исследование безопасности контактной электроимпульсной литотрипсии.	103
4.2 Клиническая характеристика больных, у которых проводилось комплексное лечение с применением контактной электроимпульсной литотрипсии.	106
4.3 Комплексное хирургическое лечение с применением контактной электроимпульсной литотрипсии.	114
4.4 Послеоперационный период при комплексном хирургическом лечении с применением контактной электроимпульсной литотрипсии.	135
Резюме.	141
ГЛАВА 5 КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННЫМ ОБСТРУКТИВНОЙ ЖЕЛТУХОЙ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ	

ТЕРАПИИ.	144
5.1 Клиническая характеристика больных, у которых проводилось комплексное лечение с применением фотодинамической терапии.	144
5.2 Комплексное паллиативное хирургическое лечение с применением фотодинамической терапии.	155
Резюме.	173
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	175
ВЫВОДЫ.	186
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	188
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.	189
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	190
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	191
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	210
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Патент РФ № 2704474 Способ комплексного мини-инвазивного лечения механической желтухи, холангита, внутripеченочных абсцессов опухолевого генеза с применением локальной и системной фотодинамической терапии.	220
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Патент РФ Патент РФ № 2779087 Способ миниинвазивного лечения мегахелитиаза с применением электроимпульсного литотриптора по методике «рандеву»	221
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Патент РФ Патент РФ № 2779088 Способ прогнозирования трехмесячной выживаемости у больных со злокачественным новообразованием поджелудочной железы IV стадии при использовании фотодинамической терапии.	222

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Механическая желтуха (МЖ) является грозным осложнением, значительно ухудшающим прогноз основного заболевания и утяжеляющим состояние пациентов. Наиболее частыми причинами обструктивной желтухи являются осложнения желчнокаменной болезни и злокачественные новообразования головки поджелудочной железы (ЗНОГПЖ) [12, 24, 25, 134].

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения [14, 40]. По данным современных эпидемиологических исследований ее распространенность в мире составляет до 20 %, при этом статистика заболеваемости варьирует в разных странах от 0,1 % до 50,5 %, с наибольшей встречаемостью в развитых странах [14, 40].

Холедохолитиаз является вторым по частоте осложнением ЖКБ, встречающимся у 20–35 % больных, значительно отягощающим состояние пациента, поскольку к нему часто присоединяется такое жизнеугрожающее осложнение, как МЖ (95 % случаев) [14, 40, 59, 62, 85, 92, 106]. Механическая желтуха, в свою очередь, может осложняться холангитом, холангиогенными абсцессами печени, печеночно-почечной недостаточностью [14, 40, 59, 62, 85, 92, 106]. Это особенно заметно у пациентов с мультиморбидностью, что выражается в высокой частоте послеоперационных осложнений – от 5 до 30 %, особенно при открытых лапаротомных вмешательствах [14, 40, 59, 62, 85, 92, 106]. Послеоперационная летальность достигает 27 % при проведении открытых лапаротомных вмешательств, а у лиц старше 70 лет – до 34 % [14, 40, 59, 62, 85, 92, 106].

Злокачественные новообразования головки поджелудочной железы относятся к опухолям с одним из наиболее неблагоприятных прогнозов вследствие низкого значения ранней выявляемости и низкой медианы выживаемости [42, 90, 99, 108, 115, 138]. Самым распространенным осложнением ЗНОГПЖ является МЖ, встречающаяся в 70–80 % случаев, которая, в свою очередь, может осложняться

острым холангитом, внутрипеченочными абсцессами, сепсисом с полиорганной недостаточностью [42, 90, 99, 108, 115, 138].

Злокачественные новообразования головки поджелудочной железы находятся на четвертом месте в мире и на пятом месте в России по смертности среди мужчин и женщин [42, 90, 99, 108, 115, 138] с одногодичной летальностью в 68,2 %.

Степень разработанности темы диссертации

Комплексное лечение обструктивной желтухи является важной динамично развивающейся проблемой современной медицины, ведущая роль в лечении которой отводится ликвидации основных заболеваний, таких, как холедохолитиаз и ЗНОГПЖ [12, 24, 25, 134].

Проблеме лечения желчно-каменной болезни с наличием камней в общем желчном протоке, особенно случаев так называемого «трудного холедохолитиаза», когда традиционные методы литоэкстракции неэффективны, посвящено множество исследований [14, 40, 59, 62, 85, 92, 98, 130]. В последние годы получены результаты исследований Podboy et al. и Ma et al., в которых представлен опыт применения различных методов миниинвазивного антеградного и ретроградного оперативного лечения холедохолитиаза [98, 130]. В обзоре литературы с метаанализом Tringali et al. систематизированы результаты полученных исследований, отмечена высокая актуальность не только традиционных видеолапароскопических и ретроградных эндоскопических методик литоэкстракции, но и миниинвазивных методов антеградной литоэкстракции, особенно в случаях неэффективности традиционных методов [78]. Отдельный обширный обзор литературы Troncone et al. посвящен мининвазивным методам литотрипсии, которые являются ключевой составной частью эффективности литоэкстракции [72]. В обзоре систематизированы результаты мировых исследований в области новых альтернативных способов литотрипсии, в том числе химической и лазерной литотрипсии [72]. При этом все еще нет достаточного количества клинических наблюдений, которые позволили бы изучить результаты в период стационарного лечения и отдаленные

послеоперационные осложнения [72, 78, 98, 130]. Кроме того, отмечены ограничения методов как химической, так и лазерной литотрипсии, связанные в первом случае с составом камней, а во втором случае с ранними послеоперационными осложнениями, связанными с повреждением стенки общего желчного протока [72, 78, 98, 130]. На современном этапе не имеется значимых исследований в области электроимпульсной литотрипсии желчных камней, как альтернативы обозначенным в обзорах литературы методам лечения [23].

На современном этапе имеется ряд исследований эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении ЗНОГПЖ *in vitro* и одна работа Huggett et al. *in vivo* [117]. Метаанализ Karimnia et al. систематизировал результаты всех вышеуказанных исследований, показав низкую токсичность и высокую безопасность ФДТ у больных с ЗНОГПЖ [88, 118]. Однако на данный момент все еще недостаточно изучен патогенез локальных эффектов ФДТ и нет достаточного количества клинических наблюдений, которые позволили бы изучить результаты в период стационарного лечения и развитие осложнений в отдаленные сроки [88, 118].

Цель исследования

Повысить эффективность хирургического лечения механической желтухи, вызванной холедохолитиазом, путем применения контактной электроимпульсной литотрипсии и злокачественных новообразований головки поджелудочной железы путем применения фотодинамической терапии.

Задачи исследования

1. Изучить ближайшие и отдаленные осложнения миниинвазивного ретроградного эндоскопического хирургического лечения механической желтухи, вызванной холедохолитиазом, при внедрении вспомогательных антеградных манипуляций транскутанного чреспеченочного наружного дренирования желчных протоков.

2. Проанализировать ближайшие и отдаленные осложнения

миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции при хирургическом лечении механической желтухи, вызванной холедохолитиазом.

3. Определить безопасность контактной электроимпульсной литотрипсии при механической желтухе, вызванной мегахоледохолитиазом и множественным холедохолитиазом, в экспериментальном исследовании на лабораторных животных и изучить ближайшие и отдаленные осложнения контактной электроимпульсной литотрипсии при механической желтухе, вызванной мегахоледохолитиазом и множественным холедохолитиазом.

4. Изучить влияние фотодинамической терапии на ближайшие результаты хирургического лечения механической желтухи, вызванной злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы.

5. Проанализировать влияние фотодинамической терапии на показатели воспаления и протеолиза, влияющие на результаты пятилетней выживаемости и летальности у больных злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы в зависимости от применения фотодинамической терапии.

Научная новизна

Впервые разработан и подтвержден новый способ миниинвазивного лечения мегахолелитиаза с применением электроимпульсного литотриптора по методике «рандеву», при котором наблюдается удовлетворительный эффект наряду с отсутствием клинически значимых осложнений (Патент РФ № 2779087) (Приложение Б).

На основе сравнительного анализа ближайших и отдаленных послеоперационных осложнений доказана эффективность применения технологий миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции у больных с обструктивной желтухой, вызванной холедохолитиазом.

Впервые разработан и подтвержден новый способ комплексного миниинвазивного лечения механической желтухи, холангита, внутripеченочных абсцессов опухолевого генеза с применением локальной и системной

фотодинамической терапии, при котором наблюдается удовлетворительный эффект наряду с отсутствием клинически значимых осложнений (Патент РФ № 2704474) (Приложение А).

Впервые разработан и подтвержден новый способ прогнозирования трехмесячной выживаемости у больных со злокачественным новообразованием поджелудочной железы IV стадии при использовании ФДТ, позволяющий прогнозировать эффективность ФДТ в рутинной практике (Патент РФ № 2779088) (Приложение В).

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования базируется на том, что:

- получено практическое подтверждение теоретических представлений о механизме и эффективности контактной электроимпульсной литотрипсии в лечении мегахоледохолитиаза;

- получено практическое подтверждение теоретических представлений о механизмах фототоксического эффекта ФДТ применительно к злокачественным новообразованиям головки поджелудочной железы, эффективности локальной и системной ФДТ в лечении злокачественных новообразованиях головки поджелудочной железы.

Уровень полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- разработан и внедрен дифференцированный алгоритм хирургического лечения механической желтухи, вызванной холедохолитиазом и злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы, позволяющий уменьшить количество осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, в том числе с помощью вспомогательных антеградных вмешательств в раннем послеоперационном периоде на 1,54 %, с помощью методов миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции в раннем послеоперационном периоде на 16,09 % и в отдаленном послеоперационном периоде на 11,54 %;

- разработан и внедрен метод миниинвазивного лечения мегахолелитиаза с применением электроимпульсного литотриптора по методике «рандеву» (Патент РФ № 2779087) (Приложение Б), позволяющий уменьшить частоту осложнений в раннем послеоперационном периоде на 42,50 % и в отдаленном послеоперационном периоде на 34,38 % при отсутствии клинически значимых осложнений;

- разработан и внедрен метод комплексного хирургического миниинвазивного лечения обструктивной желтухи, холангита опухолевого генеза с применением локальной и системной ФДТ (Патент РФ № 2704474) (Приложение А), позволяющий восстановить просвет желчевыводящих протоков, снизить уровень билирубинемии, уменьшить наибольший размер злокачественного новообразования в течение месяца и увеличить выживаемость более, чем на два месяца ($p < 0,05$) пациентам, которым не показано радикальное оперативное лечение, включая наиболее запущенную группу пациентов с IV стадией заболевания;

- разработан и внедрен метод прогнозирования трехмесячной выживаемости у больных со злокачественным новообразованием поджелудочной железы IV стадии при использовании ФДТ (Патент РФ № 2779088) (Приложение В);

- определены критерии эффективности миниинвазивного лечения мегахоледохолитиаза с применением электроимпульсного литотриптора по методике «рандеву»;

- определены критерии эффективности комплексного миниинвазивного лечения обструктивной желтухи, холангита опухолевого генеза с применением локальной и системной ФДТ;

- представлено в соавторстве с В. А. Куртуковым, Я. Н. Шойхетом учебное пособие для студентов «Механическая желтуха» (2021) с целью комплексного изучения клиники, диагностики и лечения заболеваний, осложняющихся синдромом обструктивной желтухи.

Методология и методы диссертационного исследования

В научно-квалификационной работе представлено многоэтапное открытое прикладное контролируемое исследование, проведенное на базе хирургического отделения КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул» и одобренное локальным комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 28.01.2022). Объектом исследования явились 2 200 пациентов, проходивших комплексное лечение в период с 2015 по 2023 год, включенных в три открытых проспективных сравнительных исследования.

В сравнительное обсервационное исследование частоты осложнений и послеоперационной летальности в раннем послеоперационном периоде было включено 2 160 больных с обструктивной желтухой, проходивших комплексное лечение в период с 2015 по март 2020 года с применением миниинвазивных методов антеградной и ретроградной декомпрессии желчевыводящих протоков. Были проанализированы осложнения и летальность при выполнении 1 301 антеградного транскутанного чреспеченочного наружного дренирования желчевыводящих протоков и 1 915 эндоскопических ретроградных холангиопанкреатографий и эндоскопических папиллосфинктеротомий. Безопасность методов миниинвазивного желчеотведения была оценена как для ЧЧХС, так и для ЭРХПГ и ЭПСТ до и после внедрения вспомогательных антеградных манипуляций.

Эффективность методов миниинвазивной литотрипсии и литоэкстракции была оценена в анализируемых группах у пациентов, у которых были применены различные методы миниинвазивной антеградной литотрипсии и литоэкстракции, и у пациентов, у которых данные методы не применялись.

На первом этапе было проведено исследование эффективности механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции у больных с холедохолитиазом. Исследование было выполнено на 239 госпитализированных больных с холедохолитиазом. Предметом этой части исследования явилась сравнительная оценка эффективности антеградной

механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции.

Эффективность методов антеградной механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции была оценена в анализируемых группах больных, у которых была проведена антеградная механическая литотрипсия и антеградная гидравлическая литоэкстракция, и у пациентов, у которых данные методы не применялись.

На втором этапе было проведено два исследования. В экспериментальное исследование безопасности контактной электроимпульсной литотрипсии было включено 3 лабораторных животных, которым было проведено 8 электроимпульсных литотрипсий.

Исследование эффективности контактной электроимпульсной литотрипсии у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, было выполнено на 47 госпитализированных больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой. Предметом исследования явилась сравнительная оценка эффективности контактной электроимпульсной литотрипсии.

Эффективность метода контактной электроимпульсной литотрипсии была оценена в анализируемых группах больных, у которых была проведена контактная электроимпульсная литотрипсия, и у пациентов, у которых данный метод не применялся.

Эффективность метода ФДТ была оценена в анализируемых группах больных, у которых была проведена локальная и системная ФДТ, и у пациентов, у которых данный метод не применялся. Объектами исследования явились 122 госпитализированных больных с ЗНОГПЖ, осложненными обструктивной желтухой. Предметом исследования явилась сравнительная оценка эффективности ФДТ в лечении ЗНОГПЖ, осложненных обструктивной желтухой.

Оценка нормальных значений маркеров протеолиза и опухолевой инвазии проводилась у группы из 37 людей без признаков каких-либо заболеваний.

В настоящем исследовании применены следующие методы исследования: анализ результатов хирургического лечения с применением общих и специальных

лабораторных, инструментальных и патоморфологических методов исследования, а также методы статистического анализа данных в соответствии с современными рекомендациями [15, 27]. С позиции методологии научного познания исследование проведено с применением следующих методов: математизации, естественного эксперимента, наблюдения, описания, измерения, формализации, сравнения, моделирования, индукции, дедукции, анализа, синтеза и обобщения.

Положения, выносимые на защиту

1. Эффективность комплексного лечения обструктивной желтухи, обусловленной холедохолитиазом, может быть повышена благодаря применению контактной электроимпульсной литотрипсии, а обусловленной злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы – применением фотодинамической терапии.

2. Повышение безопасности эндоскопических транспапиллярных вмешательств может быть достигнуто путем внедрения вспомогательных антеградных манипуляций после транскутанного чреспеченочного наружного дренирования желчных протоков.

3. Комплексное хирургическое лечение больных с холедохолитиазом с применением методов миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции при неэффективности методов видеолaparоскопической и эндоскопической литоэкстракции позволяет восстановить просвет желчевыводящих протоков, уменьшить частоту осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

4. Комплексное хирургическое лечение больных с мегахоледохолитиазом с применением контактной электроимпульсной литотрипсии при неэффективности методов миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции позволяет восстановить просвет желчевыводящих протоков, уменьшить частоту осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде при отсутствии клинически значимых осложнений.

5. Паллиативное хирургическое лечение с применением фотодинамической терапии злокачественных новообразований головки поджелудочной железы, осложненных обструктивной желтухой, позволяет восстановить просвет желчевыводящих протоков, снизить уровень билирубинемии, уменьшить наибольший размер злокачественного новообразования.

6. Паллиативное хирургическое лечение с применением фотодинамической терапии злокачественных новообразований головки поджелудочной железы, осложненных обструктивной желтухой, позволяет увеличить выживаемость больных, которым не показано радикальное оперативное лечение, за счет замедления процессов опухолевой инвазии и протеолиза.

Степень достоверности

Теоретические представления базируются на проверяемых, воспроизводимых и известных данных, согласуются с полученными ранее результатами экспериментальных и клинических исследований в области изучения лечения механической желтухи, вызванной холедохолитиазом и ЗНОГПЖ.

Методы сбора и обработки информации актуальны на современном этапе, исследование базируется на достаточном количестве наблюдений. Критерии формирования выборок пациентов и дизайн всех этапов исследования соответствовали поставленным цели и задачам. Результаты исследования получены с привлечением сертифицированных специалистов, на сертифицированном оборудовании. Положения диссертации, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, основываются на большом объеме клинического материала, глубокой теоретической разработке вопросов методологии исследования на основе принципов доказательной медицины, обработке полученных данных с использованием современных методов статистического анализа биологических и медицинских данных, программного обеспечения.

Апробация работы

Результаты исследования доложены и обсуждены на: 3-й Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Оперативная эндоскопия» (Барнаул, 2022); 1-м международном MED-конгрессе «Человек и здоровье. Мультидисциплинарный подход в медицине» (Казахстан, Семей, 2022); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии и флебологии» (Барнаул, 2023); 12-м Международном конгрессе «ФДТ и фотодиагностика» (Москва, 2023); 16-й международной научно-практической конференции им. Атчабарова Б. А. «Экология. Радиация. Здоровье», посвященной 70-летию НАО «Медицинский университет Семей» (Казахстан, Семей, 2023). Результаты исследования доложены и обсуждены на экспертном научном совете ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул, 2023).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии по хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул, 2024) и на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы хирургических методов лечения заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2024).

Связь работы с научными программами

Исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России на тему «Оптимизация комплексного лечения больных механической желтухой с применением локальной и системной фотодинамической терапии и контактной электроимпульсной литотрипсии», номер государственной регистрации темы 122091900028-2 и в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме «Разработка и совершенствование методов профилактики, раннего выявления и хирургического

лечения повреждений и заболеваний органов грудной и брюшной полости, органов головы, шеи и опорно-двигательного аппарата», номер государственной регистрации 121061700005-9.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации, её выводы и рекомендации используются в учебном процессе кафедры факультетской хирургии им. И. И. Неймарка с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России на лекциях, семинарах и практических занятиях для студентов специалитета по специальностям «лечебное дело», «педиатрия», при чтении лекций, проведении семинаров и практических занятий на циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации по специальности «хирургия».

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-профилактическую работу КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул», КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Выполненная диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), а результаты проведенного исследования – области исследования специальности, конкретно – пункту 1 – «Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний», пункту 4 – «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» и пункту 6 – «Экспериментальная и клиническая разработка современных высоко технологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 3 патента

на изобретение и 14 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 7 статей в журналах категории К1 и 2 статьи в журнале категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 7 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus, PubMed.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 222 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Список литературы представлен 157 источниками, из которых 103 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 56 таблиц и 48 рисунков.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя заключается в самостоятельном анализе литературы отечественных и зарубежных авторов, непосредственном участии в получении исходных данных, личной обработке и интерпретации полученных в исследовании результатов, наблюдении в послеоперационном периоде 70 % пациентов, а также в личном участии в овладении, апробации и внедрении результатов исследования, включая новый способ комплексного миниинвазивного лечения обструктивной желтухи, холангита, внутripеченочных абсцессов опухолевого генеза с применением локальной и системной ФДТ, новый способ прогнозирования трехмесячной выживаемости у больных со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы IV стадии при использовании ФДТ, новый способ миниинвазивного лечения мегахолелитиаза с применением электроимпульсного литотриптора по методике «рандеву». Все публикации по выполненной работе подготовлены лично автором и в соавторстве.

ГЛАВА 1 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИНИИНВАЗИВНОЙ ЛИТОТРИПСИИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Механическая (обструктивная) желтуха является грозным осложнением, наиболее частыми причинами которого являются осложнения желчнокаменной болезни и ЗНОГПЖ [12, 22, 24, 25, 82, 134].

Желчнокаменная болезнь является одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения, по данным современных эпидемиологических исследований ее распространенность в мире составляет до 20 %, при этом статистика встречаемости варьирует от 0,1 % до 50,5 % с наибольшим уровнем в развитых странах [14, 16, 40]. Такие значительные различия обуславливаются не только генетическими факторами, но и особенностями диеты в разных странах мира – большая частота встречаемости данного заболевания в странах Европы и США по сравнению со странами Азии и Африки обусловлена потреблением большого количества простых углеводов [14, 16, 40]. Вследствие высокой встречаемости среди заболеваний пищеварительной системы ЖКБ является наиболее частой причиной госпитализации в развитых странах, оказывая значительную нагрузку на систему здравоохранения [14, 16, 40]. Несмотря на то, что максимальная частота встречаемости ЖКБ выявляется у людей в возрасте от 40 до 69 лет, растет число случаев ЖКБ у лиц старше 70 лет, достигая в развитых странах 30 % от общего количества населения [14, 16, 40]. Данная негативная статистика заболеваемости сочетается с всемирной тенденцией увеличения пациентов с мультиморбидностью, особенно у пациентов с ЖКБ и коморбидностью, такой как заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной системы, включающие в себя метаболический синдром, что значительно ухудшает прогноз после хирургического лечения и обуславливает увеличение встречаемости осложненных форм ЖКБ, особенно холедохолитиаза [14, 16, 40]. Холедохолитиаз является вторым по частоте осложнением ЖКБ, встречающимся у 20–35 % больных [14, 40, 59, 62, 83, 85, 92, 106]. Значительно отягощает состояние пациента

присоединение таких жизнеугрожающих осложнений как МЖ (в 95 % случаев), холангит, холангиогенные абсцессы печени, печеночно-почечная недостаточность [14, 40, 59, 62, 83, 85, 92, 106]. Это особенно заметно у пациентов с мультиморбидностью, что выражается в высоких показателях частоты послеоперационных осложнений – от 5 до 30 % [14, 40, 59, 62, 83, 85, 92, 106]. При открытых лапаротомных вмешательствах послеоперационная летальность составляет 27 %, а у лиц старше 70 лет достигает 34 % [14, 40, 54, 59, 62, 83, 85, 92, 106, 156].

Вследствие этого на современном этапе «золотым стандартом» хирургического лечения холедохолитиаза являются миниинвазивные ретроградные эндоскопические транспапиллярные вмешательства и видеолапароскопические одномоментные холедохотомии и литоэкстракции [13, 45, 54, 56, 64, 96, 98]. При этом оба метода имеют собственные специфические осложнения, частота которых значительно варьирует в различных странах и клиниках и, зависит, прежде всего, от квалификации оперирующего хирурга, и ограничений, вызванных анатомическими особенностями строения внепеченочных желчных протоков, измененной анатомией верхних отделов ЖКТ и размерами камней [13, 45, 54, 56, 64, 96, 98].

Среди наиболее частых осложнений ретроградных эндоскопических транспапиллярных вмешательств выделяются постманипуляционные острые панкреатиты и кровотечения, которые не удается остановить методами эндогемостаза [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156]. Частота этих осложнений варьирует от 3,5 до 9,7 % [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156]. При этом, хотя летальность от этих осложнений достаточно низкая и составляет от 0,1 до 0,7 % от панкреатита [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156] и 0,04 % от кровотечений [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156], данные осложнения значительно утяжеляют состояние пациента и делают невозможным применение других миниинвазивных методов лечения, значительно ухудшая прогноз оперативного лечения [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156]. Наиболее тяжелым и фатальным послеоперационным осложнением ретроградных эндоскопических транспапиллярных вмешательств является перфорация

двенадцатиперстной кишки после ЭРХПГ и ЭПСТ, частота которой значительно варьирует от 0,29 до 3,5 %, а летальность от этого осложнения достигает 34,4 % [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156]. Наряду со специфическими осложнениями, применение ретроградных эндоскопических транспапиллярных вмешательств ограничивают такие факторы, как наличие у пациента в анамнезе операций, изменяющих анатомию верхних отделов ЖКТ, в результате чего отсутствует техническая возможность для эндоскопического доступа к большому дуоденальному сосочку со стороны просвета двенадцатиперстной кишки [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156]. Наиболее часто это происходит в результате резекции желудка по Бильрот-2 [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156].

Среди наиболее частых осложнений видеолaparоскопических холедохотомий и литоэкстракций выделяются желчеистечение из области послеоперационного шва с образованием подпеченочных билом, частота которых доходит до 12,5 %, а также необходимость в дополнительном дренировании наружных желчных протоков вследствие сохраняющейся билиарной гипертензии [55, 70, 75, 78, 91, 114]. Не смотря на то, что частота дополнительных дренирующих вмешательств при видеолaparоскопическом лечении холедохолитиаза составляет до 6,3 % и не приводит к ухудшению результатов лечения и состояния пациента, это вызывает увеличение длительности госпитализации пациента [55, 70, 75, 78, 91, 114]. Кроме того, поскольку «золотым стандартом» современных желчеотводящих операций является транскутанное чреспеченочное наружное дренирование желчных протоков, такое дополнительное лечение предполагает использование рентгенхирургических методов лечения помимо видеолaparоскопического вмешательства [105, 107, 112, 123, 130, 137, 154]. Наряду со специфическими осложнениями, применение видеолaparоскопических холедохотомий и литэкстракций ограничивают такие факторы, как наличие у пациента в анамнезе операций на органах брюшной полости, изменяющих анатомию структур печеночно-двенадцатиперстной связки и треугольника Кало, спаечной болезни брюшной полости [105, 107, 112, 123, 130, 137, 154].

Серьезными ограничениями применения как миниинвазивных ретроградных эндоскопических транспапиллярных вмешательств, так и видеолaparоскопических одномоментных холедохотомий и литэкстракций являются измененная анатомия внепеченочных желчных протоков как врожденная, так и приобретенная, особенно в наиболее узкой интрапанкреатической части общего желчного протока, множественный холедохолитиаз, а также размер камней, значительно превышающий диаметр холедоха и технически не позволяющий завести внутрипросветные инструменты для проведения литоэкстракции (так называемый «мегахоледохолитиаз») [66, 72, 89, 130]. Поэтому, на современном этапе, при наличии множественного холедохолитиаза и, особенно, мегахоледохолитиаза, используются различные методы литотрипсии [66, 72, 89, 130]. Однако их применение может быть неэффективно в случаях плотных кальцифицированных холестериновых камней, а также сопряжено с риском травмы слизистой оболочки гепатикохоледоха, в том числе и риском его перфорации [66, 72, 89, 130]. Злокачественные новообразования головки поджелудочной железы относятся к опухолям с одним из наиболее неблагоприятных прогнозов вследствие низкого значения ранней выявляемости и низкой медианы выживаемости [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138]. Самым распространенным осложнением ЗНОГПЖ является МЖ, встречающаяся в 70–80 % случаев, которая, в свою очередь, может осложняться острым холангитом, внутрипеченочными абсцессами, сепсисом с полиорганной недостаточностью [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138]. Злокачественные новообразования головки поджелудочной железы находятся на четвертом месте в мире и пятом месте в России по смертности среди мужчин и женщин с одногодичной летальностью в 68,2 % [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138]. Злокачественные новообразования головки поджелудочной железы отличаются самой низкой пятилетней выживаемостью среди опухолей желудочно-кишечного тракта с медианой не более 6 мес. [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138] и трехлетней выживаемостью при I-II стадии – 17 %, при III-IV стадии – всего 2 % [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138]. Вместе с этим прослеживается неуклонный рост

заболеваемости раком поджелудочной железы как в России, так и в мире [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138]. Основным методом лечения ЗНОПЖ по-прежнему остается оперативный, несмотря на развитие новых технологий [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138]. На момент постановки диагноза процесс операбелен менее чем у 20 % больных [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138]. Несмотря на внедрение новых комплексных методов химио- и лучевой терапии, совершенствование методов диагностики, особенно раннего выявления, в последние 20–25 лет результаты лечения ЗНОПЖ статистически значимо не улучшились [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138], в том числе из-за печеночно-почечной недостаточности на фоне обструктивной желтухи, существенно ограничивающей применение методов химиотерапии у этих больных [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138].

1.1 Хирургическое лечение холедохолитиаза

Комплексное лечение больных с холедохолитиазом складывается из лечения наиболее частого осложнения – обструктивной желтухи (в 95 % случаев) и, собственно, холедохолитиаза [12, 22, 24, 25, 82, 134]. Лечение больных с обструктивной желтухой, обусловленной холедохолитиазом, состоит из консервативной терапии, желчеотводящих операций с ликвидацией холедохолитиаза и восстановления нормального оттока желчи через внепеченочные желчные протоки [12, 22, 24, 25, 82, 134]. Консервативная терапия больных с холедохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, включает в себя спазмолитическую, антибактериальную, противовоспалительную, детоксикационную, гепатопротекторную, иммуностимулирующую и витаминную терапию [12, 22, 36, 44]. Консервативная терапия обструктивной желтухи эффективна только в сочетании с методами хирургического лечения, поскольку основным методом лечения механической желтухи является оперативное лечение [12, 22, 36, 44]. Оперативные вмешательства при холедохолитиазе делятся на традиционные открытые хирургические, ретроградные эндоскопические,

антеградные транскутанные чреспеченочные, видеолапароскопические методы литоэкстракции, а также их комбинации [12, 22, 36, 44].

1.1.1 Традиционное хирургическое лечение

В основе открытых хирургических методов лечения лежит принцип извлечения конкрементов из холедоха с последующим глухим ушиванием холедоха или его наружным дренированием [12, 22, 36, 44, 144, 145]. Открытая холедохотомия с литоэкстракцией является методом последнего выбора в случаях так называемого «трудного холедохолитиаза», когда миниинвазивные методы вследствие различных факторов оказываются либо неэффективными, либо технически невыполнимыми [12, 22, 36, 44, 144, 145]. В зависимости от локализации доступа по отношению к двенадцатиперстной кишке (ДПК) выделяют следующие виды холедохотомии: супрадуоденальная, ретродуоденальная и трансдуоденальная [12, 22, 36, 44, 144, 145]. Литотрипсия и литоэкстракция (ХЛЭ) при открытой холедохотомии сопровождается значительной травматизацией слизистой оболочки холедоха с развитием воспалительных стриктур [12, 22, 36, 44, 144, 145].

Заключительным этапом открытого вмешательства при холедохолитиазе является «глухое» ушивание холедоха или наружное дренирование [12, 22, 36, 44, 144, 145]. Первичный или «глухой» шов холедоха впервые был применен в 1891 году после холедохотомии [12, 22, 36, 44, 144, 145]. В 1899 году эту операцию впервые успешно выполнил в России А. А. Бобров [12, 22, 36, 44, 144, 145]. Однако применение первичного шва для восстановления пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку значительно ограничивают следующие противопоказания: неуверенность в адекватной проходимости холедоха в условиях невозможности визуально оценить просвет; просвет холедоха менее двух сантиметров; гнойный холангит с риском несостоятельности шва; перитонит и т. д. [12, 22, 36, 44, 144, 145]. В случаях, когда первичный шов холедоха

противопоказан, выполняют наружное дренирование желчных протоков [12, 22, 36, 44, 144, 145].

Существует большое количество вариантов открытого наружного дренирования, таких как дренирование по Холстеду – Пиковскому, Вишневскому, Волковитцу, Керу [8, 15, 24, 32, 58, 131, 132]. На современном этапе применяется лишь дренирование Т-образной трубкой по Керу, поскольку данный метод позволяет, не перекрывая просвет холедоха, обеспечить адекватное дренирование и доступ в случае таких осложнений, как поствоспалительные стриктуры и резидуальный холедохолитиаз [8, 15, 24, 32, 58, 131, 132]. Недостатком наружного дренирования по Керу является образование наружного желчного свища, вероятность интраабдоминального повреждения дренажа с последующим наличием инородного тела в холедохе, трудности при удалении дренажа и длительный период восстановления [8, 15, 24, 32, 58, 131, 132]. На современном этапе удельный вес открытых хирургических операций на желчевыводящих путях резко снижается в сравнении с миниинвазивными методами лечения [12, 22, 36, 44, 57, 68, 99, 101, 132, 144, 145], что обусловлено развитием видеолапароскопических, ретроградных эндоскопических и антеградных транскутанных методов лечения, холецистэктомии с холедохолитоэкстракцией из «мини-доступа» [12, 22, 36, 44].

Вышеперечисленные методы позволили уменьшить число послеоперационных осложнений до 2,0–4,5 % [12, 22, 36, 44], летальность у больных пожилого возраста, уменьшить время послеоперационного восстановления в стационаре [12, 22, 36, 44], показывая при этом высокую эффективность (до 97 %) [12, 22, 36, 44].

1.1.2 Миниинвазивные методы хирургического лечения

На современном уровне развития хирургии основными методами лечения холедохолитиаза являются различные методы холедохолитоэкстракции и литотрипсии, которые проводятся с помощью различных инструментов и из

различных доступов (Таблица 1) [55, 72, 78, 97, 105, 112, 123, 130]. Выделяют два основных оперативных метода лечения холедохолитиаза миниинвазивными методами:

- выполнение эндоскопической холедохолитоэкстракции (РЭЛ) первым этапом при фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФГДС), затем производится холецистэктомия из видеолапароскопического (ЛХЭ) или мини-доступа после стихания воспалительных явлений, либо сначала выполнение ЛХЭ с холангиографией и дренированием холедоха по Пиковскому, а затем РЭЛ [13, 45, 54, 66, 71, 111, 151, 153, 156];

- одноэтапный способ заключается в проведении холецистэктомии (видеолапароскопической или из мини-доступа) в сочетании с холедохолитоэкстракцией из того же доступа [71, 75, 79, 91, 100, 111, 114].

Таблица 1 – Современные методы миниинвазивной холедохолитоэкстракции и литотрипсии

Метод лечения	Хирургический доступ	Необходимый инструментарий
эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ)	ретроградный эндоскопический при ФГДС	эндоскопический папиллотом
литоэкстракция	ретроградный эндоскопический при ФГДС, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатодуоденографии (ЭРХПГ)	корзинка Дормиа, эндоскопический баллонный дилататор, катетер Фогарти
	антеградный транскутанный чреспеченочный при наружном дренировании внепеченочных желчевыводящих протоков под ультразвуковым и рентгенологическим контролем	рентгенхирургический баллон-катетер, катетер Фогарти, рентгеновская С-дуга
	видеолапароскопический при холецистэктомии и холедохотомии	корзинка Дормиа, катетер Фогарти
	мини-доступ при холецистэктомии и холедохотомии	катетер Фогарти, кюретка

Продолжение таблицы 1

Метод лечения	Хирургический доступ	Необходимый инструментарий
литозэкстракция	антеградный транскутанный чреспеченочный при наружном дренировании внепеченочных желчевыводящих протоков под ультразвуковым и рентгенологическим контролем	рентгенхирургический баллон-катетер, катетер Фогарти, пневматический литотриптор, интрадьюссер, рентгеновская С-дуга
	видеолапароскопический при холецистэктомии и холедохотомии	корзинка Dormia, катетер Фогарти
	мини-доступ при холецистэктомии и холедохотомии	катетер Фогарти, кюретка
	ретроградный эндоскопический при холедохоскопии, ЭРХПГ, ЭПСТ	эндоскопический комплекс «mother- baby» или SPyglass DS, пневматический литотриптор
электрогидравлическая литотрипсия (ЭГЛ)	ретроградный эндоскопический при холедохоскопии, ЭРХПГ, ЭПСТ	эндоскопический комплекс «mother- baby» или SPyglass DS, электрогидравлический литотриптор
лазерная литотрипсия	ретроградный эндоскопический при холедохоскопии, ЭРХПГ, ЭПСТ	лазерный аппарат для контактной литотрипсии
экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия	—	модульный литотриптор, совмещающий в себе рентгеновскую С-дугу, ультразвуковой сканер и полностью автоматизированный операционный стол

Основным методом видеолапароскопической литоэкстракции является видеолапароскопическая холецистэктомия с последующей холедохотомией и выполнением холедохолитоэкстракции с использованием корзинки Дормиа или баллона Фогарти [75, 79, 91, 107, 114, 122, 137]. Вариантом завершения операции может быть дренирование холедоха по Керу или Пиковскому, либо наложение первичного шва на холедохотомную рану [75, 79, 91, 107, 114, 122, 137]. Основным недостатком видеолапароскопических методик является отсутствие возможности контроля движения конкремента, значительная зависимость между размером конкремента и шансами успешной литоэкстракции [75, 79, 91, 107, 114, 122, 137]. Поэтому, несмотря на увеличение количества видеолапароскопических холедохолитоэкстракций, процент конверсии в 2–12 % не меняется [75, 79, 91, 107, 114, 122, 137]. Решение о конверсии принимается на основании интраоперационных данных [75, 79, 91, 114].

Важнейшими интраоперационными факторами, составляющими абсолютные противопоказания к лапароскопической холедохолитоэкстракции, являются «вклиненные» конкременты ретродуоденальной части холедоха, технически недоступные для удаления вследствие отсутствия просвета для маневра корзинкой Дормиа или катетером Фогарти, а также тонкостенный нерасширенный холедох, когда есть высокий риск повреждения стенки общего желчного протока при ревизии и литоэкстракции и высокая сложность наложения первичного шва [55, 70, 75, 79, 91]. Одним из самых важных факторов является владение хирурга методом эндоскопического шва и интракорпорального завязывания узлов на очень высоком уровне, что влияет на риск желчеистечения [91, 105, 114]. Альтернативой конверсии является проведение других методик литоэкстракции вторым этапом с завершением операции с помощью наружного дренирования холедоха [112, 123, 154].

Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРХПГ) – метод рентгенконтрастного исследования желчных протоков и протоковой системы поджелудочной железы с использованием прямого контрастирования [45, 46]. Диагностическая чувствительность ЭРХПГ при холедохолитиазе колеблется

от 80 до 96 % в зависимости от опыта эндоскописта, аппаратуры и размера камней (камни до 4 мм обнаруживаются лишь в 67 % случаев) [63, 87]. Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография основана на селективной канюляции протока [63, 87]. Канюляция большого дуоденального сосочка (БДС) может пройти неудачно вследствие как анатомических (состояние после панкреатодуоденэктомии, резекции желудка по методу Бильрот-2, гастроеюностомии, гепатикоеюноанастомоза (ГЕА), стеноз выходного отдела желудка, деформации ДПК, интрадивертикулярном расположении, стенозе и закупорке устья БДС), так и технических причин (отсутствие необходимого инструментария и опыта) [131, 142, 157]. Неудачные канюляции при ЭРХПГ варьируют от 5 до 19,5 % [131, 142, 157].

Хотя ЭРХПГ впервые была выполнена в конце 60-х годов прошлого века, лечебные вмешательства стали возможными только в 1974 г., когда К. Kawai и М. Klassen независимо друг от друга провели ЭПСТ [45, 46, 63, 87, 131, 142, 157].

В литературе описаны два разных метода выполнения ЭПСТ [45, 46, 48, 49, 77, 81]. Канюляционная ЭПСТ, наиболее распространенная, выполняется с помощью канюляции холедоха диатермозондом Демлинга [45, 46, 48, 49, 77, 81]. При бесканюляционном методе просвет терминального отдела холедоха рассекают со стороны кишки [45, 46, 48, 49, 77, 81]. В сложных случаях ЭПСТ проводят с сочетанием обоих методов, когда проводят предварительное рассечение устья БДС с целью облегчения его канюляции [45, 46, 48, 49, 77, 81]. Успешность ЭПСТ вне зависимости от метода составляет в среднем 90 % [45, 46, 48, 49, 77, 81].

Альтернативой ЭПСТ является баллонная дилатация сфинктера Одди [8, 45, 46, 48, 49, 57, 77, 81]. Главным преимуществом баллонной дилатации в сравнении с ЭПСТ является возможность сохранить барьерную функцию сфинктера, которая восстанавливается в сроки от 1 месяца до 1 года после операции, а также отсутствие разреза [8, 45, 46, 48, 49, 57, 77, 81]. Это минимизирует риски таких осложнений, как перфорация и кровотечение [87, 131, 142, 157]. Эффективность баллонной дилатации при холедохолитиазе по данным литературы составляет в

среднем 90–95 % и очень зависит от размера камней (наибольший успех достигается при размере менее 8 мм) [8, 45, 46, 48, 49, 57, 77, 81].

Успех литоэкстракции с помощью корзины Дормиа также ограничен диаметром конкремента [45, 46, 48, 49, 63]. Захватить этим приспособлением небольшой камень в расширенном канале довольно сложно, а иногда и невозможно, камни крупнее 20 мм могут не попасть в бранши корзины [45, 46, 48, 49, 63]. Эффективность литоэкстракции по данным литературы широко варьирует от 73 % до 100 %, при этом ведущим фактором, влияющим на успешный результат, является диаметр камня [45, 46, 48, 49, 63].

Анализ результатов лечения больных показывает, что средний размер камней, удаленных без использования литотрипсии, составляет 9–10 мм, с использованием литотрипсии – 17–18 мм [77, 81, 87, 131, 142, 157]. Диаметр конкремента 15 мм большинством авторов считается критическим для удаления камней без литотрипсии [77, 81, 87, 131, 142, 157].

Еще одним фактором риска неудачи литоэкстракции является стриктура одного из отделов холедоха и гепатиколитиаз [77, 81, 87, 131, 142, 157].

Среди наиболее частых осложнений ретроградных эндоскопических транспапиллярных вмешательств выделяются постманипуляционные острые панкреатиты и кровотечения, которые не удается остановить методами эндогемостаза [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156]. Частота этих осложнений варьирует от 3,5 до 9,7 % [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156]. При этом, хотя летальность от этих осложнений достаточно низкая и составляет от 0,1 до 0,7 % от панкреатита [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156] и 0,04 % от кровотечений [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156], данные осложнения значительно утяжеляют состояние пациента и делают невозможным применение других миниинвазивных методов лечения, значительно ухудшая прогноз оперативного лечения [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156]. Наиболее тяжелым и фатальным послеоперационным осложнением ретроградных эндоскопических транспапиллярных вмешательств является перфорация двенадцатиперстной кишки после ЭРХПГ и ЭПСТ, частота которой значительно

варьирует от 0,29 до 3,5 %, а летальность от этого осложнения достигает 34,4 % [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156].

Чреспеченочная транскутанная антеградная литоэкстракция это методика, при которой инструменты для литоэкстракции вводятся через узкий раневой канал, в котором находится дренаж [1, 2, 3, 9, 27, 29, 31, 38]. При этом канал герметичен [1, 2, 3, 9, 27, 29, 31, 38]. Это достигается за счет правильного выполнения чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС), более приемлемой считается ранее описанная методика Сельдингера [39, 43, 52, 92, 150].

Капранов С. А. и др. продемонстрировали важность транскутанной чреспеченочной фиброхолангиоскопии в диагностике и лечении холедохолитиаза [1, 2, 3]. После ЧЧХС выполняли чреспеченочную антеградную фиброхолангиоскопию, механическую и контактную литотрипсию у части больных, дополненную баллонной дилатацией, в ряде случаев рассечением и удалением внутривисцеральных лигатур [1, 2, 3]. Авторы отмечают высокую диагностическую ценность чреспеченочной фиброхолангиоскопии для планирования рациональной лечебной тактики различными малоинвазивными инструментами [1, 2, 3].

Однако метод антеградной холедохоскопии имеет те же ограничения для успешной литоэкстракции, что и ретроградная эндоскопическая литоэкстракция [27, 29, 31, 38, 39, 43, 52, 92, 150]. При чреспеченочном доступе к камню дробление и извлечение не всегда возможно из-за его размеров, «вклинения» в общий желчный проток [27, 29, 31, 38, 39, 43, 52, 92, 150].

В ходе манипуляции камни протоков удаляются транскутанным чреспеченочным доступом, сформированным дренажом большого диаметра (28 Fr) каналом с использованием жесткой оптики [1, 2, 3, 9, 27, 29, 31, 38]. Концы холедоха и БДС восстанавливают путем антеградной баллонной дилатации зоны стеноза [1, 2, 3, 9, 27, 29, 31, 38]. Создан антеградный чреспеченочный доступ к общему желчному протоку путем последовательного бужирования первичного транскутанного доступа [1, 2, 3, 9, 27, 29, 31, 38].

В случае неэффективности литоэкстракции прибегают к внутрипротоковой литотрипсии [38, 39, 43, 52, 92, 150]. Целью литотрипсии является разрушение конкремента на осколки, которые можно удалить с помощью других методов литоэкстракции [38, 39, 43, 52, 92, 150]. Выделяют следующие виды интракорпоральной литотрипсии – механическую, электрогидравлическую или лазерную [38, 39, 43, 52, 92, 150].

Эндоскопическая механическая внутрипротоковая литотрипсия была впервые предложена Демлингом Л. в 1982 г. для разрушения камней при неэффективности традиционной литоэкстракции с помощью корзинки Дормиа, усиленной спиральной оболочкой [38, 39, 43, 52, 92, 150].

Эффективность механической литотрипсии значительно варьирует в пределах от 50 до 97–100 %, по данным различных авторов, что определяется как квалификацией хирурга, так и материалом, из которого изготовлена корзинка Дормиа, а также размерами камня [38, 39, 43, 52, 92, 150]. Эти факторы формируют основные причины неудачного исхода механической литотрипсии – повреждение и отрыв корзинки Дормиа из-за недостаточной прочности конструкции, невозможность адекватного захвата камня корзинкой Дормиа вследствие размеров камня, квалификации хирурга [38, 39, 43, 52, 92, 150]. Таким образом, ограничения механической литотрипсии во многом идентичны таковой при обычной литоэкстракции [38, 39, 43, 52, 92, 150].

Недавняя технологическая эволюция холангиоскопов и их широкое распространение значительно улучшило лечение холедохолитиаза [45, 46, 72, 130].

Первая прямая пероральная холангиопанкреатоскопия была описана в 1975 г., и с тех пор было предпринято несколько попыток перейти от «непрямой» радиологической к «прямой» эндоскопической визуализации билиарного дерева [45, 46, 72, 130]. Эти усилия в конечном итоге привели к развитию высококачественных видеохолангиоскопов и специализированных устройств для диагностики и лечебных внутрипротоковых процедур [45, 46, 72, 130]. Три метода холангиоскопии являются традиционными: описана «прямая» пероральная техника, при которой обычно используются ультратонкие

гастроскопы для прямого доступа к желчному протоку, даже если в отдельных случаях можно было бы использовать стандартные гастроскопы; метод «двойного оператора» «mother-baby», в котором используются специальные холангиоскопы которые вводятся через рабочий канал дуоденоскопа; «один оператор», при котором холангиоскоп и дуоденоскоп могут быть использованы одним эндоскопистом [45, 46, 72, 130]. Прямая холангиоскопия технически сложна, во многих случаях не позволяет проводить диагностические или лечебные вмешательства на внутрипеченочных протоках [45, 46, 72, 130]. Кроме того, сообщалось о тяжелых побочных эффектах, особенно о воздушной эмболии [45, 46, 72, 130]. Манипуляцию следует проводить под ингаляцией CO₂ [45, 46, 72, 130]. С другой стороны, метод «двойного оператора» «mother-baby» имеет ограничения, как связанные с необходимостью двух операторов, так и со стоимостью и недолговечностью оборудования, несмотря на хорошие результаты по срокам эффективности [45, 46, 72, 130].

Холангиоскопия постепенно распространялась с момента появления SPyGlass – системы прямой визуализации, однооператорная холангиоскопия [45, 46, 72, 130]. Эта система была разработана Boston Scientific (Натик, Массачусетс, США), а затем улучшена с помощью разработанной системы цифровой обработки изображений SPyGlass (D-SOC) [45, 46, 72, 130]. Платформа состоит из двух основных компонентов: стерильного одноразового катетера доступа (10,5 Fr SPyScoPe ТМ катетер) и цифрового контроллера SPyGlass DS (процессор) со светодиодной (LED) подсветкой [45, 46, 72, 130]. D-SOC имеет два ирригационных канала и один рабочий канал диаметром 1,2 мм для аспирации и вспомогательных устройств, таких как зонды для литотрипсии [45, 46, 72, 130].

В настоящий момент с помощью холангиоскопии проводят два метода литотрипсии: электрогидравлическая литотрипсия и лазерная литотрипсия [45, 46, 72, 130]. Системы ЭГЛ работают через биполярный зонд и генератор заряда [45, 46, 72, 130]. Передача заряда через электроды на конце зонда генерирует искру [45, 46, 72, 130]. Это определяет расширение окружающей жидкости и, в итоге, приводит к колебательной ударной волне давления, которая дробит камни [45, 46,

72, 130]. При прямой эндоскопической визуализации зонд направляют на камень и продвигают не менее чем на 5 мм от верхушки холангиоскопа, расположенной на расстоянии 1–2 мм от камня [45, 46, 72, 130]. Когда достигается правильное и устойчивое положение, и камень четко визуализируется, система ЭГЛ активируется ножной педалью [45, 46, 72, 130]. Орошение солевым раствором имеет решающее значение для обеспечения среды, через которую проходит передача ударной волны, а также для визуализации протока и камней, вымывания инородных тел [45, 46, 72, 130].

Системы лазерной литотрипсии работают по принципу фокусировки лазерного излучения высокой плотности мощности на поверхности камня [45, 46, 72, 130]. Концентрированная высокая мощность создает плазму, состоящую из газообразного скопления ионов и свободных электронов, в которой колеблются и индуцируют волны, разрушающие поверхность камня [45, 46, 72, 130]. Длина волны лазерного излучения находится в ближней инфракрасной области спектра (2 100 нм) и доставляет высокоэнергетические импульсы примерно от 500 до 1 000 мДж через волокна, которые проходят через рабочие каналы большинства холангиоскопов [69, 110]. Несмотря на то, что прямая визуализация настоятельно рекомендуется при использовании этих методов литотрипсии, как ЭГЛ, так и лазерная литотрипсия использовались без холангиоскопии только под рентгеноскопическим контролем [45, 46, 72, 130]. После литотрипсии фрагменты камней извлекаются с помощью стандартных методик [45, 46, 72, 130]. Однако множественные и мелкие фрагменты в результате литотрипсии могут поражать мелкие желчные протоки или пузырьный проток из-за постоянного промывания физиологическим раствором [45, 46, 72, 130].

Наблюдательные исследования эффективности внутрипротоковой литотрипсии с помощью холангиоскопии с двойной операционной системой «mother-baby» показывают, что уровень успеха литотрипсии колеблется от 77 % до 96 %, а также необходимость повторных процедур достигает 25–50 % [45, 46, 72, 130]. Метаанализ Коррапати и его коллег по диагностике и лечебной холангиоскопии включал 31 исследование и более 2 000 пациентов, которым

применяли разные методики холангиоскопии с внутривидеовой литотрипсией [45, 46, 72, 130]. Сообщается, что общая расчетная скорость удаления камней составляет 88 % (95 % ДИ 85–91 %), а предполагаемая частота рецидивов – 13 % (95 % ДИ 7–20 %) без существенных признаков гетерогенности среди исследований [45, 46, 72, 130]. Интересно, что метарегрессия выявила значительную связь между холангиоскопией и техническими успехами, при этом методы под контролем холангиоскопии демонстрировали более высокую техническую успешность [45, 46, 72, 130]. Точно так же недавний крупный метаанализ, специально собранный по данным литотрипсии с помощью холангиоскопии (проведено 35 исследований с участием 1 762 пациентов), сообщает об общем успехе фрагментации камней – 91,22 % (95 % ДИ 88,14–93,56 %) при среднем выполнении ($1,32 \pm 0,62$) сеансов литотрипсии и показатель полного успеха за один сеанс 76,86 % (95 % ДИ 71,55–81,44 %) [45, 46, 72, 130]. Vuxbaum et al. рандомизировали 60 пациентов с конкрементами более 10 мм на лазерную литотрипсию под контролем холангиоскопии (42 пациента) или конвенциональную терапию (18 пациентов), которая включала экстракцию баллона/корзины, механическую литотрипсию и папиллярную дилатацию [45, 46, 72, 130]. Эндоскопическое удаление камней было успешным в 93 % случаев у пациентов, перенесших холангиоскопию с лазерной литотрипсией, по сравнению с 67 % пациентов, получавших только обычную терапию [45, 46, 72, 130]. Однако исследование было ограничено небольшим размером выборки [45, 46, 72, 130]. Последующее крупное, перспективное, многоцентровое исследование, проведенное Mayo и его коллегами, показало, что литотрипсия под контролем холангиоскопии сложных камней желчных протоков, определяемых как один или несколько самых крупных камней диаметром ≥ 15 мм, была неудачнее предыдущей попытки удаления камней: вколоченных, множественных, локализованных в печеночном протоке или локализованных проксимальнее стриктуры холедоха [45, 46, 72, 130]. Авторы рандомизировали 156 пациентов, которым было проведено 174 сеанса ЭГЛ или лазерной литотрипсии под контролем холангиоскопии [45, 46, 72, 130]. Очищение от конкрементов при

холангиоскопии было достигнуто за одну процедуру у 80 % пациентов (95 % ДИ 73–86 %), а общий успех составил 87 % [45, 46, 72, 130]. Значимых различий в скорости клиренса конкрементов не наблюдалось [45, 46, 72, 130]. При первой процедуре с использованием ЭГЛ или лазерной литотрипсии успех составил 82 % против 74 % у группы сравнения [45, 46, 72, 130]. Удаление камней было значительно более вероятным при однократной литотрипсии под контролем холедохоскопии [45, 46, 72, 130].

Ни одно исследование еще не сравнило лазерную литотрипсию и ЭГЛ [45, 46, 72, 130]. Метаанализы предполагают, что лазерная литотрипсия имеет более высокий показатель полного очищения протоков (95,1 %) по сравнению с ЭГЛ (88,4 %) вместе с более высокой частотой фрагментации камней (92,5 % против 75,5 %) [45, 46, 72, 130]. Точно так же метаанализ, проведенный Маккарти и его коллегами, показал эффективность одного сеанса достоверно выше при лазерной литотрипсии (82,97 % против 70,85 %) и среднее время процедуры значительно короче по сравнению с ЭГЛ, без различий в общей скорости фрагментации (92,79 % против 90,14 %) [45, 46, 72, 130]. Результаты большого, международного ретроспективного многоцентрового исследования, включавшего 407 пациентов, перенесших холедохоскопию с использованием SPy Glass по поводу крупных камней более 15 мм сообщили об одинаковом общем техническом уровне успеха для ЭГЛ и лазерной литотрипсии (96,7 % против 99,0 %), хотя статистически незначимое преимущество лазера было отмечено по частоте излечения за один сеанс (74,5 % с помощью ЭГЛ против 86,1 % с помощью лазера) [45, 46, 72, 130].

При этом все исследователи описывают одинаковые недостатки как ЭГЛ, так и лазерной литотрипсии, заключающиеся в обязательной необходимости жидкостной среды между зондом и конкрементом для осуществления повреждающего эффекта, в сопутствующем повреждении стенок холедоха ударной волной вследствие прохождения энергии через жидкостную среду в просвете общего желчного протока, в высокой стоимости расходных материалов и в необходимости увеличения численности операционной бригады [45, 46, 72, 130].

Контактная электроимпульсная литотрипсия является относительно новым методом литотрипсии, который используется в урологии, являясь эффективным методом фрагментации уроконкрементов во всех отделах мочевыделительного тракта, позволяющим достичь положительного результата в 96 % случаев [23]. Основными преимуществами контактной электроимпульсной литотрипсии перед ЭГЛ и лазерной литотрипсией является отсутствие необходимости жидкостной среды между зондом и конкрементом для осуществления повреждающего эффекта, а значит и сопутствующего повреждения стенок холедоха ударной волной вследствие прохождения энергии через жидкостную среду в просвете общего желчного протока [23]. Кроме того, техника электроимпульсной литотрипсии не предполагает увеличения численности операционной бригады [23].

С конца 70-х годов XX века также применяется назобилиарное дренирование и стентирование холедоха [132]. Показанием к выполнению этих методов на современном этапе является холедохолитиаз, осложненный острым гнойным холангитом, и профилактика билиарной гипертензии при неполной литоэкстракции антеградным или ретроградным методом [132]. При этом данные методы несут только дренирующую функцию и никак не влияют на холедохолитиаз [132].

Недостатком назобилиарного дренирования являются дискомфорт в глотке, а стентирования – возможность его обтурации или миграции [132].

1.2 Хирургическое лечение злокачественных новообразований головки поджелудочной железы

Комплексное лечение больных с ЗНОПЖ складывается из лечения наиболее частого осложнения этого заболевания, присутствующего более чем в 90 % случаев, – обструктивной желтухи, и лечения, собственно, злокачественного новообразования [13, 21, 26, 42, 92, 110, 115, 146]. Лечение больных с обструктивной желтухой опухолевого генеза включает консервативную терапию,

желчеотводящие операции с восстановлением нормального оттока желчи через внепеченочные желчные протоки [13, 21, 26, 42, 61, 110, 115, 116, 133].

Консервативная терапия больных с ЗНОГПЖ, осложненными обструктивной желтухой, включает в себя спазмолитическую, антибактериальную, противовоспалительную, детоксикационную, гепатопротекторную, иммуностимулирующую и витаминную терапии [13, 21, 26, 42, 61, 110, 115, 116, 133]. Консервативная терапия обструктивной желтухи эффективна только в сочетании с методами хирургического лечения, поскольку основным методом лечения обструктивной желтухи является оперативное лечение [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 110, 115, 116, 133, 135, 138]. Оперативные вмешательства при ЗНОГПЖ делятся на радикальные открытые, видеолапароскопические гастропанкреатодуоденальные резекции (ПДР) и паллиативные традиционные открытые, ретроградные эндоскопические, антеградные транскутанные чреспеченочные методы желчеотведения и их комбинации, а также специфическое противоопухолевое паллиативное хирургическое лечение [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 110, 115, 116, 133, 135, 138].

1.2.1 Традиционное хирургическое лечение

В настоящее время стандартом лечения больных с ЗНОГПЖ, осложненными обструктивной желтухой, является двухэтапное лечение [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 110, 115, 116, 133, 135, 138]. На первом этапе проводится декомпрессия желчевыводящих протоков [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 110, 115, 116, 133, 135, 138]. После ликвидации клинико-лабораторных признаков обструктивной желтухи и нормализации функционирования органов и систем вторым этапом проводятся окончательные радикальные и паллиативные хирургические вмешательства [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 110, 115, 116, 133, 135, 138].

Основным методом радикального хирургического лечения ЗНОГПЖ является ПДР (операция Уиппла), осуществляемая через лапаротомический или

малоинвазивный видеолапароскопический доступ [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 110, 115, 116, 133, 135, 138]. Однако среди больных с ЗНОГПЖ более 80 % пациентов имеют нерезектабельный процесс на момент постановки диагноза [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 109, 110, 115, 116, 127, 128, 138, 139, 133, 152]. При этом в связи с микроскопической инвазией рецидив заболевания может возникать даже после радикальной операции [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 110, 115, 116, 133, 138].

При нерезектабельном процессе хирургическое лечение сводится к паллиативной помощи с целью ликвидации осложнений основного заболевания, главным образом обструктивной желтухи – миниинвазивным методам декомпрессии желчевыводящих протоков или наложению билиодигестивных обходных анастомозов [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 109, 110, 115, 116, 127, 128, 138, 139, 133, 152].

Для наложения анастомоза целесообразно создавать изолированную петлю тощей кишки по типу Ру [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 109, 110, 115, 116, 127, 128, 138, 139, 133, 152]. На современном этапе методом выбора среди билиодигестивных анастомозов является гепатикоеюноанастомоз в связи с высоким риском опухолевого роста билиодигестивных анастомозов, расположенных дистальнее [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 109, 110, 115, 116, 127, 128, 138, 139, 133, 152].

Несмотря на совершенствование методов раннего выявления, результаты лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы существенно не улучшились, а средняя продолжительность жизни после комплексного радикального лечения составляет от 20 до 22 месяцев [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 109, 110, 115, 116, 127, 128, 138, 139, 133, 152].

1.2.2 Миниинвазивные методы хирургического лечения

В настоящее время различают следующие методы декомпрессии желчевыводящих путей, которые применяются в качестве первого этапа при

наличии таких осложнений, как холангит, сепсис, полиорганная недостаточность, в качестве паллиативного лечения, а также в качестве подготовки к радикальной операции или неoadъювантной химиотерапии [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 110, 115, 116, 133, 138]:

- трансабдоминальные операции (в том числе под видеолaparоскопическим контролем);
- эндоскопические методы (методы ретроградной декомпрессии);
- транскутанные чреспеченочные вмешательства (антеградные декомпрессивные процедуры).

Показания к применению этих методов зависят от уровня блока оттока желчи [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 110, 115, 116, 133, 138]. В настоящее время принято различать три вида внепеченочных блоков: проксимальный, средний и дистальный [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 110, 115, 116, 133, 138].

В настоящее время выделяют следующие антеградные малоинвазивные методики декомпрессии желчевыводящих протоков [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 110, 115, 116, 133, 138]:

- ЧЧХС;
- наружно-внутреннее ЧЧХС;
- стентирование желчных протоков;
- баллонная дилатация желчных протоков.

Эндоскопическая ликвидация обструктивной желтухи за счет имплантации саморасширяющегося стента может быть так же окончательной операцией при паллиативном лечении [8].

Кроме того, наружно-внутреннее транскутанное чреспеченочное антеградное дренирование и стентирование с баллонной дилатацией желчных протоков могут быть использованы в качестве паллиативного метода выведения желчи при неоперабельных опухолях для улучшения качества жизни [8].

Помимо малоинвазивных технологий паллиативного лечения осложнений ЗНОГПЖ, существует и специфическое паллиативное патогенетическое хирургическое лечение основной патологии – ФДТ [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119,

120, 124, 136, 143, 148, 155]. Фотодинамическая терапия – метод, основанный на динамическом взаимодействии между фотосенсибилизатором (ФС) (специальным веществом, конвертирующимся в активную реактогенную активную форму только в присутствии света определенной длины волны и кислорода), светом определенной длиной волны и молекулярным кислородом, способствующий избирательному разрушению ткани-мишени [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Принцип лечения ФДТ заключается во введении фотосенсибилизатора (местно или внутривенно), избирательно накапливающегося в опухолевой ткани (в интервале лекарство-свет), с последующим воздействием света с соответствующей длиной волны (обычно в красном спектральном диапазоне) с областью $\lambda \geq 600$ нм [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Сам фотосенсибилизатор не реагирует с биомолекулами, однако освещение передает энергию от света к молекулярному кислороду, чтобы произвести реактивный кислород, такой как синглетный кислород ($^1\text{O}_2$), супероксидный радикал ($\text{O}_2^{\cdot-}$), гидроксильный радикал ($\text{HO}^{\cdot}$) и пероксид водорода (H_2O_2) [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Эти цитотоксические фотопродукты запускают каскад биохимических событий, которые могут вызвать повреждение и гибель ткани-мишени [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155].

Разрушение опухоли при ФДТ может происходить двумя путями: с помощью запрограммированной гибели (апоптоза) или незапрограммированной гибели (некроза). Как правило, при высокой интенсивности света опухолевые клетки быстро удаляются путем некроза [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Некроз, как правило, описан как быстрый и относительно распространенный механизм гибели клеток, и характеризуется вакуолизацией цитоплазмы и разрушением клеточных мембран, что приводит к локальной воспалительной реакции за счет выброса цитоплазматического содержимого и провоспалительных медиаторов во внеклеточной среде, таких, как интерлейкины-1 β , -6, -10 ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10, ГКФ, гистамины, лейкотриены, простагландины,

тромбоксан и медиаторы гемостаза [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155].

Напротив, апоптотическая гибель может быть инициирована ФДТ, как правило, при низких дозах света [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Апоптоз описывается как механизм запрограммированной гибели клеток, кодируется генетически и зависит от энергии [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Морфологически он характеризуется конденсацией хроматина, расщеплением хромосомной ДНК на межнуклеосомные фрагменты, сморщиванием клеток, сморщиванием мембран и образованием апоптотических телец без плазмы с разрушением мембраны [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Побочного эффекта или иммунного ответа не ожидается, так как нет токсичности [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155].

Помимо непосредственного разрушения опухолевых клеток, применение ФДТ часто также приводит к разрушению микроциркуляторного русла опухоли [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Подобно опухолевым клеткам, эндотелиальные клетки сосудистой системы могут концентрировать ФС для создания свободных радикалов при активации соответствующим светом [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Разрушение сосудистых стенок приводит к прекращению питания опухоли (т.е. кислородом и питательными веществами) и, как следствие, к гибели опухолевой клетки [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Было показано, что сосудистый эффект ФДТ очень важен для долгосрочной эффективности ФДТ [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Сосудистый эффект ФДТ может быть значительно усилен при использовании короткого режима «лекарство-свет» – интервала (время между системным введением ФС и световым облучением), когда ФС преимущественно локализуется в сосудистой сети [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Селективность протоколов ФДТ для сосудов достигается за счет точного направления света на опухоль и запаса прочности окружающих здоровых тканей [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Сосудистая ФДТ имеет важные преимущества по сравнению с

процедурой, не включающей облучение сосудов: используются фотосенсибилизаторы, быстро выводящиеся из организма и сводящие к минимуму фоточувствительность кожи, дающие более высокую долгосрочную эффективность в рамках одного сеанса [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155].

В течение многих лет ФДТ считалась локальным методом лечения, воздействующим только на опухолевые клетки и сосудистую сеть [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Совсем недавно многочисленные исследования показали, что ФДТ может значительно влиять на адаптивный иммунный ответ различными способами: либо через стимуляцию, либо через подавление иммунного ответа [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Эффективность ФДТ, по-видимому, зависит от индукции противоопухолевого иммунитета [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Длительный контроль над опухолью – это сочетание прямого воздействия ФДТ на ткань опухоли и ее сосудистую сеть с активацией иммунной системы [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155].

При определенных условиях ФДТ вызывает иммуносупрессию, которая в основном связана с реакцией на местное лечение с высокой плотностью потока и на больших участках облучения [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Напротив, системное лечение ФДТ часто называют иммуностимулирующим [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Окислительное повреждение, вызванное ФДТ в строме опухоли, в конечном итоге исчезнет [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Когда ФДТ вызывает некроз опухолей и их сосудистой сети, иммунный каскад также инициируется [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Изменение целостности тканей и гомеостаза вызывает острую воспалительную реакцию, инициированную высвобождением провоспалительных медиаторов, которые включают различные цитокины, факторы роста и белки [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Эти посредники привлекают клетки врожденного иммунитета хозяина, такие как нейтрофилы, тучные клетки,

макрофаги и дендритные клетки, которые проникают в поврежденную ткань для восстановления гомеостаза в пораженной области [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155].

По прибытии макрофаги фагоцитируют раковые клетки, поврежденные ФДТ, и представляют белки из этих опухолей в CD4-хелперные Т-лимфоциты, которые затем активируют CD8-цитотоксические Т-лимфоциты [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Эти цитотоксические Т-клетки могут распознавать и специфически уничтожать опухолевые клетки, а также могут циркулировать по всему организму в течение длительного времени, обеспечивая системный противоопухолевый иммунный ответ [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155].

Впервые влияние ФДТ на ЗНОГПЖ изучали в 2002 г. с доставкой лазерного излучения транскутанным методом [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Выживаемость пациентов после ФДТ была в среднем 9,5 мес. [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Эти же данные подтверждает исследование Huggett et al., проведенное у пациентов с местнораспространенным ЗНОГПЖ [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155], являющееся самым современным исследованием в этой области с медианой выживания после ФДТ 8,8 мес. [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Лечение относительно хорошо переносилось пациентами в обоих исследованиях [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155].

Основным методом лечения рака поджелудочной железы остается оперативное лечение [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Однако менее 20 % пациентов на момент диагностирования являются резектабельными [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. У таких нерезектабельных пациентов ФДТ может быть перспективным методом повышения выживаемости за счет уменьшения локальной инвазии опухоли, при этом ФДТ имеет ряд преимуществ перед традиционными подходами к лечению рака [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Фотодинамическая терапия не имеет долгосрочных побочных эффектов при правильном

использовании [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Фотодинамическая терапия менее инвазивна, чем другие хирургические методы, и может выполняться амбулаторно [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Помимо самой опухоли ФДТ также разрушает сосудистую сеть, связанную с новообразованием, что в значительной степени способствует гибели опухоли [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Фотодинамическая терапия можно применять непосредственно и точно к ткани-мишени благодаря ее двойной селективности [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Двумя основными факторами, влияющими на селективность ФДТ, являются селективное направленное накопление фотосенсибилизаторов преимущественно в ткани опухоли и световое облучение исключительно в ткани-мишени [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Избирательное накопление ФС в опухоли облегчается при местном применении, так как ФС наносят непосредственно и только на обрабатываемую область поражения [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. При внутривенном введении ФС должен оставаться в циркуляции в течение длительного времени, достаточного для достижения и накопления в опухоли [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Кроме того, ФДТ можно повторять несколько раз в разное время в одном и том же месте, в отличие от лучевой терапии [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Рубцов после заживления практически не остается [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155].

Как и любой хирургический метод, ФДТ также имеет некоторые ограничения [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Фотодинамическое действие происходит избирательно в области облучения, что затрудняет его использование при отдаленном метастазировании [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Оксигенация тканей имеет решающее значение для возникновения фотодинамического эффекта, поэтому опухоли, окруженные некротизированной тканью или плотными опухолевыми массами, могут сделать ФДТ неэффективной [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136,

143, 148, 155]. Наконец, точность облучения ткани-мишени является наиболее важным фактором при рассмотрении ФДТ в качестве варианта лечения [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Следовательно, глубокие опухоли (труднодоступные без хирургического вмешательства) трудно поддаются лечению из-за слабого проникновения видимого света в ткани [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155].

Таким образом, ФДТ является перспективным методом паллиативного и радикального хирургического лечения опухолей поджелудочной железы, требующим дальнейшего изучения.

1.3 Осложнения и исходы оперативного лечения

1.3.1 Осложнения и исходы миниинвазивных эндоскопических вмешательств

Общая частота осложнений ретроградных эндоскопических вмешательств колеблется от 5 до 10 % по данным разных источников, из них 4 % являются тяжелыми, требующими оперативного лечения [44, 45, 48, 49, 57, 59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 147, 157]. У больных с механической желтухой послеоперационная летальность достигает до 88 % [44, 45, 48, 49, 57, 59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 147, 157].

К наиболее частым осложнениям относятся постманипуляционный панкреатит, перфорация, холангит и кровотечение [44, 45, 48, 49, 57, 59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 147, 157].

Острый панкреатит после эндоскопических вмешательств возникает в 2–9 % случаев [44, 45, 48, 49, 57, 59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 147, 157]. При этом частота панкреонекроза составляет 0,13–0,16 % всех случаев [44, 45, 48, 49, 57, 59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 147, 157].

При эндоскопических вмешательствах выделяют 4 вида перфорации: перфорация холедоха инструментом, ретродуоденальная перфорация при ЭПСТ, перфорация стенки пищевода, желудка и ДПК, перфорация стента [44, 45, 48, 49, 57,

59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 147, 157]. Количество перфораций после ЭПСТ составляет 0,14–1,8 %, а летальность достигает 62–88 % [44, 45, 48, 49, 57, 59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 147, 157]. Перфорация стентами стенок ДПК, тонкой и толстой кишки встречаются крайне редко [44, 45, 48, 49, 57, 59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 147, 157].

По данным зарубежных источников инфекционное осложнение ЭРХПГ определяется как фебрильная лихорадка более 38 °С, персистирующая в течение одного–двух суток после ЭРХПГ, не обусловленная другими факторами [44, 45, 48, 49, 57, 59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 147, 157]. Статистика по частоте послеоперационного острого холангита варьирует от 0,1–1,0 % до 27,0–39,8 % [56, 75, 121, 153]. Холангит чаще всего случается после нескольких попыток литоэкстракции, и при стриктуре холедоха [56, 75, 121, 153].

Частота кровотечений после ЭПСТ колеблется от 0,8 до 2,0 % [45, 48, 49, 57, 59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 145, 147, 157]. Кровотечение может случиться интраоперационно, однако около 50 % кровотечений происходят в течение двух недель после операции [45, 48, 49, 57, 59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 145, 147, 157]. Гемостаз осуществляется консервативными и эндоскопическими методами, однако в 1,3–1,8 % случаев требуется хирургическое вмешательство [45, 48, 49, 57, 59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 145, 147, 157].

Редким осложнением эндоскопических вмешательств является защемление корзинки Дормиа в общем желчном протоке ущемленным камнем [45, 48, 49, 57, 59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 145, 147, 157].

1.3.2 Осложнения и исходы миниинвазивных транскутанных чреспеченочных вмешательств

По данным литературы, общая частота осложнений ЧЧХС составляет 0,5–32,4 % в зависимости от опыта эндоскописта клиники [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141]. Послеоперационная летальность регистрируется у 0,8–12,1 % больных обструктивной желтухой [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141], а у пациентов с

печеночно-почечным синдромом, холангитом, сепсисом может достигать 31 % [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141].

Кровотечения после транскутанного дренирования возникают в среднем у 2–5 % пациентов, однако имеются исследования, в которых частота встречаемости достигает 17,7 % [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141]. Послеоперационная летальность составляет 3 % [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141]. Из-за близкого расположения сосудов печени к желчным протокам после установки желчных дренажей могут возникнуть геморрагические осложнения [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141]. Имеются некоторые данные, позволяющие предположить, что кровотечение после левостороннего дренажа встречается чаще, чем при правостороннем дренаже [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141]. Предпосылкой к развитию геморрагических осложнений является длительная МЖ, которая в свою очередь приводит к тяжелым нарушениям свертывающей системы крови [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141].

Кровотечение после оттока желчи может быть венозным или артериальным [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141]. Обычно венозные кровотечения возникают в течение нескольких дней после дренирования и возникают в результате пересечения дренажным катетером ветви печеночной или воротной вены и кровотечения в дренажный мешок [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141]. Это часто происходит, когда дренажный катетер оттягивается назад, и катетер пересекает воротную или печеночную вену [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141]. У пациентов, обычно, наблюдается прерывистая темная кровь в дренажном мешке или мелена, если катетер не подключен к дренажному мешку [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141]. Диагноз может быть подтвержден холангиографией и обычно лечится увеличением размера дренажного катетера для тампонады сосуда [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141].

Артериальное кровотечение обычно возникает через несколько недель, а не дней после процедуры и проявляется алой кровью, просачивающейся через дренажный катетер и/или вокруг него [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141]. Это кровотечение редко опасно для жизни, и при подозрении на артериальное

кровотечение следует выполнить диагностическую ангиографию для оценки структурного поражения [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141]. Предпочтительно выполнять ангиограмму до введения контраста в катетер, потому что контраст в билиарном дереве затрудняет визуализацию тонкой артериальной аномалии [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141]. Чаще всего артериальное кровотечение возникает из-за псевдоаневризмы в артериальной ветви, лежащей над ходом дренажного катетера. Иногда все, что видно, это артериальный спазм [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141]. Когда место кровотечения не определено окончательно, дренажный катетер можно удалить по проволоке, чтобы устранить эффект тампонады и обеспечить лучшую визуализацию пересекающихся сосудов [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141]. Как только место кровотечения найдено, артерия эмболизируется с помощью спиралей, проходящих через пораженный участок [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141]. Наконец, при высоком подозрении на повреждение артерии и отсутствии аномалий при интактной воротной вене может быть выполнена эмпирическая эмболизация артерии, пересекающей катетер вблизи места пункции [60, 67, 89, 74, 94, 102, 113, 141].

Гнойный холангит наблюдается у 0,7–28 % больных [56, 75, 121, 153], при этом длительность течения желтухи прямо пропорционально коррелирует с частотой его развития [56, 75, 121, 153]. Отсутствие антибактериальной профилактики увеличивает частоту развития холангита до 40–58 % [56, 75, 121, 153]. Особой формой инфекционных осложнений ЧЧХС являются холангиогенные абсцессы печени, встречающиеся в 1,2 % случаев [56, 75, 121, 153]. Транзиторная бактериемия и сепсис возникает примерно у 2 % пациентов после вмешательства на желчевыводящих путях [56, 75, 121, 153]. Желчеистечение и перитонит встречаются у 0,6–4,5 % больных [56, 75, 121, 153].

Дислокация и закупорка дренажа составляет 1,8–22 % случаев ЧЧХС [56, 75, 121, 153], при этом данные осложнения являются легкими и чаще всего не требуют интервенционных вмешательств [56, 75, 121, 153].

1.3.3 Осложнения и исходы миниинвазивных видеолапароскопических вмешательств

Общая частота послеоперационных осложнений при лапароскопических вмешательствах на внепеченочных желчных протоках составляет 3,7–15,8 % [55, 70, 75, 79, 91, 105, 112, 114, 123, 154]. Большинство из них составляют желчеистечения в свободную брюшную полость из-за выпадения или дислокации клипсы на пузырном протоке и дренажа холедоха [55, 70, 75, 79, 91, 105, 112, 114, 123, 154]. Редко встречаются так же острый панкреатит, кровотечение из ложа желчного пузыря, абсцессы брюшной полости [55, 70, 75, 79, 91, 105, 112, 114, 123, 154]. Резидуальный холедохолитиаз наблюдается у 1,8–5,0 % больных после видеолапароскопической холедохолитозэкстракции [55, 70, 75, 79, 91, 105, 112, 114, 123, 154]. Послеоперационная летальность низкая и в среднем находится на уровне 0,6–0,9 % [55, 70, 75, 79, 91, 105, 112, 114, 123, 154].

Доступ к брюшине не является безобидным аспектом лапароскопической процедуры [55, 70, 75, 79, 91, 105, 112, 114, 123, 154]. Частота осложнений, связанных с введением иглы Вереша или троакара, составляла примерно 0,3 % [55, 70, 75, 79, 91, 105, 112, 114, 123, 154]. Кроме того, осложнения, возникающие в результате введения иглы Вереша и троакара, включают повреждения крупных забрюшинных сосудов и кишечника, которые связаны со значительной заболеваемостью и смертностью [55, 70, 75, 79, 91, 105, 112, 114, 123, 154]. Другие более незначительные осложнения, возникающие в результате введения иглы Вереша и троакара, включают гематому брюшной стенки, раневую инфекцию, расхождение фасций и грыжи [55, 70, 75, 79, 91, 105, 112, 114, 123, 154].

При этом частота осложнений видеолапароскопической холедохотомии относительно мала [57, 75, 154]. Сообщается о единичных случаях стриктур, в то время как частота желчеистечений не превышает 2 % [57, 75, 154].

Резюме

Механическая (обструктивная) желтуха является грозным осложнением, значительно ухудшающим прогноз основного заболевания и утяжеляющим состояние пациентов [12, 22, 24, 25, 82, 134]. Наиболее частыми причинами обструктивной желтухи являются осложнения желчнокаменной болезни и ЗНОГПЖ [12, 22, 24, 25, 82, 134].

Холедохолитиаз является вторым по частоте осложнением ЖКБ, встречающимся у 20–35 % больных [14, 40, 59, 62, 83, 85, 92, 106]. Значительно отягощает состояние пациента присоединение таких жизнеугрожающих осложнений, как МЖ (в 95 % случаев), холангит, холангиогенные абсцессы печени, печеночно-почечная недостаточность [14, 40, 59, 62, 83, 85, 92, 106]. Это особенно заметно у пациентов с мультиморбидностью, что выражается в высоких показателях частоты послеоперационных осложнений – от 5 до 30 % [14, 40, 59, 62, 83, 85, 92, 106]. При открытых лапаротомных вмешательствах послеоперационная летальность составляет 27 %, а у лиц старше 70 лет достигает 34 % [14, 40, 59, 62, 83, 85, 92, 106].

Вследствие этого на современном этапе «золотым стандартом» хирургического лечения холедохолитиаза являются миниинвазивные ретроградные эндоскопические транспапиллярные вмешательства и видеолапароскопические одномоментные холедохотомии и литоэкстракции [13, 45, 54, 56, 64, 96, 98]. При этом оба метода имеют собственные специфические осложнения, частота которых значительно варьирует в различных странах и клиниках и зависит, прежде всего, от квалификации оперирующего хирурга и ограничений, вызванных анатомическими особенностями строения внепеченочных желчных протоков, измененной анатомии верхних отделов ЖКТ и размерами камней [13, 45, 54, 56, 64, 96, 98].

Среди наиболее частых осложнений ретроградных эндоскопических транспапиллярных вмешательств выделяются постманипуляционные острые панкреатиты и кровотечения, которые не удается остановить методами

эндогемостаза [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156]. Частота этих осложнений варьирует от 3,5 до 9,7 % [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156]. При этом, хотя летальность от этих осложнений достаточно низкая и составляет от 0,1 до 0,7 % от панкреатита [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156] и 0,04 % от кровотечений [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156], данные осложнения значительно утяжеляют состояние пациента и делают невозможным применение других миниинвазивных методов лечения, значительно ухудшая прогноз оперативного лечения [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156]. Наиболее тяжелым и фатальным послеоперационным осложнением ретроградных эндоскопических транспапиллярных вмешательств является перфорация двенадцатиперстной кишки после ЭРХПГ и ЭПСТ, частота которой значительно варьирует от 0,29 до 3,5 %, а летальность от этого осложнения достигает 34,4 % [13, 45, 54, 66, 151, 153, 156].

Выделяют два основных оперативных метода лечения холедохолитиаза миниинвазивными методами:

- выполнение эндоскопической холедохолитоэкстракции (РЭЛ) первым этапом, затем производится холецистэктомия из видеолапароскопического (ЛХЭ) или мини-доступа после стихания воспалительных явлений, либо сначала выполнение ЛХЭ с холангиографией и дренированием холедоха по Пиковскому, а затем РЭЛ [13, 45, 54, 66, 71, 111, 151, 153, 156];
- одноэтапный способ заключается в проведении холецистэктомии (видеолапароскопической или из мини-доступа) в сочетании с холедохолитоэкстракцией из того же доступа [71, 75, 79, 91, 100, 111, 114].

Основными недостатками видеолапароскопических методик являются отсутствие возможности контроля движения конкремента, значительная зависимость между размером конкремента и шансами успешной литоэкстракции [75, 79, 91, 107, 114, 122, 137]. Поэтому, несмотря на увеличение количества видеолапароскопических холедохолитоэкстракций, процент конверсии в 2–12 % не меняется [75, 79, 91, 107, 114, 122, 137]. Решение о конверсии принимается на основании интраоперационных данных [75, 79, 91, 114].

Важнейшими интраоперационными факторами, составляющими абсолютные противопоказания к лапароскопической холедохолитоэкстракции, являются «вклиненные» конкременты ретродуоденальной части холедоха, технически недоступные для удаления вследствие отсутствия просвета для маневра корзинкой Дормиа или катетером Фогарти, а также тонкостенный нерасширенный холедох, когда есть высокий риск повреждения стенки общего желчного протока при ревизии и литоэкстракции и высокая сложность наложения первичного шва [55, 70, 75, 79, 91]. Одним из самых важных факторов является владение хирурга методом эндоскопического шва и интракорпорального завязывания узлов на очень высоком уровне, что влияет на риск желчеистечения [91, 105, 114]. Альтернативой конверсии является использование других методик литоэкстракции вторым этапом с завершением операции с помощью наружного дренирования холедоха [112, 123, 154].

Общая частота послеоперационных осложнений при лапароскопических вмешательствах на внепеченочных желчных протоках составляет 3,7–15,8 % [55, 70, 75, 79, 91, 105, 112, 114, 123, 154]. Общая частота осложнений ретроградных эндоскопических вмешательств колеблется от 5 до 10 % по данным разных источников, из них 4 % являются тяжелыми, требующими оперативного лечения [44, 45, 48, 49, 57, 59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 147, 157]. У больных с механической желтухой послеоперационная летальность доходит до 88 % [44, 45, 48, 49, 57, 59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 147, 157]. К наиболее частым осложнениям относятся постманипуляционный панкреатит, перфорация, холангит и кровотечение [44, 45, 48, 49, 57, 59, 63, 77, 81, 87, 131, 142, 147, 157]. Чреспеченочная транскутанная антеградная литоэкстракция – это методика, при которой инструменты для литоэкстракции вводятся через узкий раневой канал, в котором находится дренаж [1, 2, 3, 9, 27, 29, 31, 38, 39, 43, 52, 92, 121, 150]. При этом канал герметичен [1, 2, 3, 9, 27, 29, 31, 38, 39, 43, 52, 92, 121, 150]. Это достигается за счет правильного выполнения ЧЧХС, более приемлемой считается ранее описанная методика Сельдингера [1, 2, 3, 9, 27, 29, 31, 38, 39, 43, 52, 92, 121, 150].

Однако метод антеградной холедохоскопии имеет те же ограничения для успешной литоэкстракции, что и ретроградная эндоскопическая литоэкстракция [1, 2, 3, 9, 27, 29, 31, 38, 39, 43, 52, 92, 121, 150]. При чреспеченочном доступе к камню дробление и извлечение не всегда возможны из-за его размеров, «вклинения» в общий желчный проток [1, 2, 3, 9, 27, 29, 31, 38, 39, 43, 52, 92, 121, 150].

Недавняя технологическая эволюция холангиоскопов, и их широкое распространение значительно улучшило лечение холедохолитиаза [45, 46, 72, 130].

В настоящий момент с помощью холангиоскопии проводят два метода литотрипсии: электрогидравлическая литотрипсия и лазерная литотрипсия [45, 46, 72, 130]. Системы ЭГЛ работают через биполярный зонд и генератор заряда [45, 46, 72, 130]. Передача заряда через электроды на конце зонда генерирует искру [45, 46, 72, 130]. Это определяет расширение окружающей жидкости и, в итоге, приводит к колебательной ударной волне давления, которая дробит камни [45, 46, 72, 130]. При прямой эндоскопической визуализации зонд направляют на камень и продвигают не менее чем на 5 мм от вершины холангиоскопа, расположенный на расстоянии 1–2 мм от камня [45, 46, 72, 130]. Когда достигается правильное и устойчивое положение, и камень четко визуализируется, система ЭГЛ активируется ножной педалью [45, 46, 72, 130]. Орошение солевым раствором имеет решающее значение для обеспечения среды, через которую проходит передача ударной волны, а также для визуализации протока и камней, вымывания инородных тел [45, 46, 72, 130].

Системы лазерной литотрипсии работают по принципу фокусировки лазерного излучения высокой плотности мощности на поверхности камня [45, 46, 72, 130]. Концентрированная высокая мощность создает плазму, состоящую из газообразного скопления ионов и свободных электронов, в которой колеблются и индуцируют волны, разрушающие поверхность камня [45, 46, 72, 130]. Длина волны лазерного излучения находится в ближней инфракрасной области спектра (2 100 нм) и доставляет высокоэнергетические импульсы примерно от 500 до 1 000 мДж через волокна, которые проходят через рабочие каналы большинства холангиоскопов [69, 110]. Несмотря на то, что прямая визуализация настоятельно

рекомендуется при использовании этих методов литотрипсии, как ЭГЛ, так и лазерная литотрипсия использовались без холангиоскопии только под рентгеноскопическим контролем [45, 46, 72, 130]. После литотрипсии фрагменты камней извлекаются с помощью стандартных методик [45, 46, 72, 130]. Однако множественные и мелкие фрагменты в результате литотрипсии могут поражать мелкие желчные протоки или пузырьный проток из-за постоянного промывания физиологическим раствором [45, 46, 72, 130].

Наблюдательные исследования эффективности внутрипротоковой литотрипсии с помощью холангиоскопии с двойной операционной системой «mother-baby» показывают, что уровень успеха литотрипсии колеблется от 77 % до 96 %, а также необходимость повторных процедур достигает 25–50 % [45, 46, 72, 130].

При этом все исследователи описывают одинаковые недостатки как ЭГЛ, так и лазерной литотрипсии, заключающиеся в обязательной необходимости наличия жидкостной среды между зондом и конкрементом для осуществления повреждающего эффекта, в сопутствующем повреждении стенок холедоха ударной волной вследствие прохождения энергии через жидкостную среду в просвете общего желчного протока, в высокой стоимости расходных материалов и в необходимости увеличения численности операционной бригады [45, 46, 72, 130].

Контактная электроимпульсная литотрипсия является относительно новым методом литотрипсии, который используется в урологии, являясь эффективным методом фрагментации уроконкрементов во всех отделах мочевыделительного тракта, позволяющим достичь положительного результата в 96 % случаев [23]. Основными преимуществами контактной электроимпульсной литотрипсии перед ЭГЛ и лазерной литотрипсией является отсутствие необходимости жидкостной среды между зондом и конкрементом для осуществления повреждающего эффекта, а значит и сопутствующего повреждения стенок холедоха ударной волной вследствие прохождения энергии через жидкостную среду в просвете общего желчного протока [23].

Злокачественные новообразования головки поджелудочной железы относятся к опухолям с одним из наиболее неблагоприятных прогнозов вследствие низкого значения ранней выявляемости и низкой медианы выживаемости [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138]. Самым распространенным осложнением ЗНОГПЖ является МЖ, встречающаяся в 70–80 % случаев, которая, в свою очередь, может осложняться острым холангитом, внутрипеченочными абсцессами, сепсисом с полиорганной недостаточностью [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138].

Злокачественные новообразования головки поджелудочной железы находятся на четвертом месте в мире и на пятом месте в России по смертности среди мужчин и женщин с одногодичной летальностью в 68,2 % [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138]. Злокачественные новообразования головки поджелудочной железы отличаются самой низкой пятилетней выживаемостью среди опухолей желудочно-кишечного тракта с медианой не более 6 мес. [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138] и трехлетней выживаемостью при I-II стадии 17 %, при III-IV стадии – всего 2 % [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138].

Комплексное лечение больных с ЗНОГПЖ складывается из лечения наиболее частого осложнения этого заболевания, присутствующего более чем в 90 % случаев, – обструктивной желтухи, и лечения, собственно, злокачественного новообразования [16, 21, 26, 42, 92, 110, 115, 146]. Лечение больных с обструктивной желтухой опухолевого генеза включает консервативную терапию, желчеотводящие операции с восстановлением нормального оттока желчи через внепеченочные желчные протоки [16, 21, 26, 42, 61, 110, 115, 116, 133].

Консервативная терапия больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, включает в себя спазмолитическую, антибактериальную, противовоспалительную, детоксикационную, гепатопротекторную, иммуностимулирующую и витаминную терапии [16, 21, 26, 42, 61, 110, 115, 116, 133].

В настоящее время стандартом лечения больных со ЗНОГПЖ, осложненными обструктивной желтухой, является двухэтапное лечение [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 110, 115, 116, 133, 135, 138]. На первом этапе

проводится декомпрессия желчевыводящих протоков [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 110, 115, 116, 133, 135, 138]. После ликвидации клинικο-лабораторных признаков обструктивной желтухи и нормализации функционирования органов и систем вторым этапом проводятся окончательные радикальные и паллиативные хирургические вмешательства [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 110, 115, 116, 133, 135, 138].

В настоящее время выделяют следующие антеградные малоинвазивные методики декомпрессии желчевыводящих протоков [10, 16, 21, 26, 42, 61, 90, 99, 108, 110, 115, 116, 133, 138]:

- ЧЧХС;
- наружно-внутреннее ЧЧХС;
- стентирование желчных протоков;
- баллонная дилатация желчных протоков.

Эндоскопическая ликвидация обструктивной желтухи за счет имплантации саморасширяющегося стента может быть так же окончательной операцией при паллиативном лечении [8].

Кроме того, наружно-внутреннее транскутанное чреспеченочное антеградное дренирование и стентирование с баллонной дилатацией желчных протоков могут быть использованы в качестве паллиативного метода выведения желчи при неоперабельных опухолях для улучшения качества жизни [8].

Помимо малоинвазивных технологий паллиативного лечения осложнений ЗНОГПЖ, существует и специфическое паллиативное патогенетическое хирургическое лечение основной патологии – ФДТ [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Фотодинамическая терапия – метод, основанный на динамическом взаимодействии между фотосенсибилизатором (специальным веществом, конвертирующимся в активную реактогенную активную форму только в присутствии света определенной длины волны и кислорода), светом определенной длиной волны и молекулярным кислородом, способствующий избирательному разрушению ткани-мишени [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Принцип лечения ФДТ заключается во введении

фотосенсибилизатора (местно или внутривенно), который избирательно накапливается в опухолевой ткани (в интервале лекарство–свет), с последующим воздействием света с соответствующей длиной волны (обычно в красном спектральном диапазоне) с областью $\lambda \geq 600$ нм [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Сам фотосенсибилизатор не реагирует с биомолекулами, однако освещение передает энергию от света к молекулярному кислороду, чтобы произвести реактивный кислород, такой как синглетный кислород ($^1\text{O}_2$), супероксидный радикал (O_2^-), гидроксильный радикал ($\text{HO}^\bullet$) и пероксид водорода (H_2O_2) [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Эти цитотоксические фотопродукты запускают каскад биохимических событий, которые могут вызвать повреждение и гибель ткани-мишени [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155].

Как и любой хирургический метод, ФДТ также имеет некоторые ограничения [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Фотодинамическое действие происходит избирательно в области облучения, что затрудняет его использование при диссеминированных метастазах [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Оксигенация тканей имеет решающее значение для возникновения фотодинамического эффекта, поэтому опухоли, окруженные некротизированной тканью или плотными опухолевыми массами, могут сделать ФДТ неэффективной [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Наконец, точность облучения ткани-мишени является наиболее важным фактором при рассмотрении ФДТ в качестве варианта лечения [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Следовательно, глубокие опухоли (труднодоступные без хирургического вмешательства) трудно поддаются лечению из-за слабого проникновения видимого света в ткани [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155].

Таким образом, ФДТ является перспективным методом паллиативного и радикального хирургического лечения опухолей поджелудочной железы, требующим дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика обследованных лиц и дизайн исследования

В основу работы положены данные о 2 200 больных, проходивших комплексное лечение в отделении хирургии КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул» в период с 2015 по 2023 годы.

Критериями включения в исследование были:

- возраст больше восемнадцати лет;
- информированное согласие на хирургическое лечение с личной подписью пациента;
- установленный диагноз холедохолитиаза или установленный диагноз гистологической формы аденокарциномы ЗНОГПЖ.

Критериями исключения больных были:

- досуточная летальность;
- абсолютные противопоказания к оперативному лечению: острый инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, сопровождающиеся острой сердечно-сосудистой недостаточностью, необратимая стадия шока.

В соответствии с поставленными в работе задачами изучались эффективность комплексного лечения с применением:

- миниинвазивных технологий антеградной и ретроградной литоэкстракции;
- миниинвазивных технологий антеградной механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции;
- миниинвазивных технологий контактной электроимпульсной литотрипсии;
- фотодинамической терапии.

Было проведено три открытых нерандомизированных проспективных сравнительных исследования:

- безопасности миниинвазивных методов декомпрессии желчевыводящих протоков;
- эффективности миниинвазивной литотрипсии и литоэкстракции в комплексном лечении холедохолитиаза;
- эффективности локальной и системной ФДТ в паллиативном лечении пациентов с ЗНОГПЖ.

У всех пациентов проводилось комплексное хирургическое лечение механической желтухи, включавшее инфузионную, гепатопротекторную, обезболивающую, антибактериальную терапию, ингибиторы протонного насоса, оперативные вмешательства, направленные на декомпрессию желчевыводящих протоков.

С целью оценки безопасности миниинвазивных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в хирургическом лечении больных с обструктивной желтухой в сравнительное наблюдательное исследование частоты осложнений и послеоперационной летальности в раннем послеоперационном периоде было включено 2 160 пациентов, проходивших комплексное лечение в период с 2015 по март 2020 года с применением миниинвазивных технологий антеградной и ретроградной декомпрессии желчевыводящих протоков (Рисунок 1). Были проанализированы осложнения и летальность при выполнении 1 301 антеградного транскутанного чреспеченочного наружного дренирования желчевыводящих протоков и 1 915 эндоскопических ретроградных холангиопанкреатографий и эндоскопических папиллосфинктеротомий.

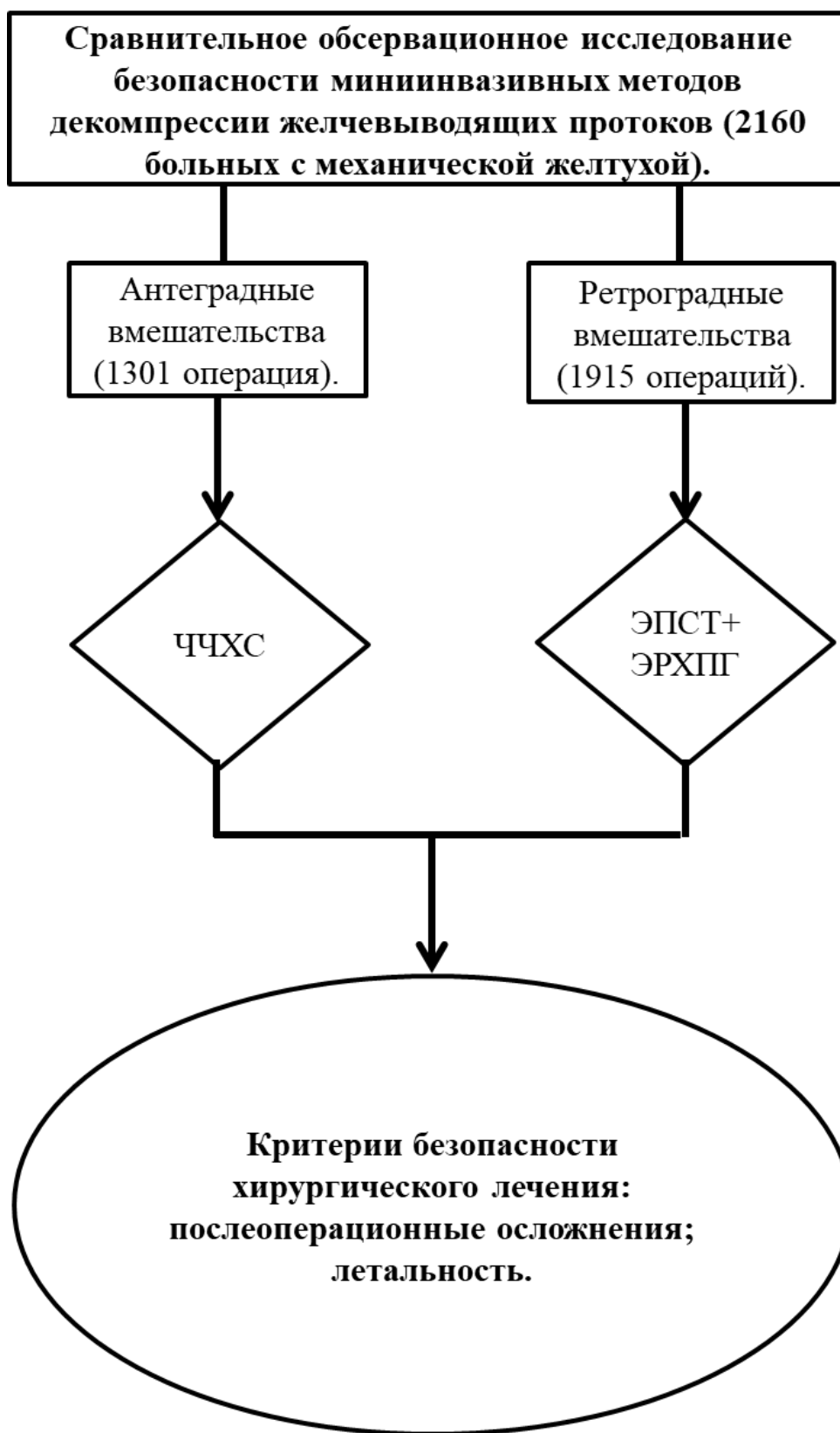


Рисунок 1 – Дизайн исследования безопасности методов мининвазивной декомпрессии желчевыводящих протоков

Исследование эффективности методов миниинвазивной литотрипсии и литоэкстракции проходило в два этапа у пациентов, у которых были применены различные методы миниинвазивной литотрипсии и литоэкстракции, и у пациентов, у которых данные методы не применялись (Рисунок 2). В зависимости от применения миниинвазивных технологий антеградной механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции, контактной электроимпульсной литотрипсии выделялись, соответственно, основная группа (с применением указанной технологии) и сравнения (без применения указанной технологии).

С целью оценки эффективности механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции в хирургическом лечении больных с холедохолитиазом, в сравнительное проспективное исследование включено 239 больных.

На первом этапе в сравнительное проспективное исследование частоты осложнений в раннем, отдаленном послеоперационном периоде и послеоперационной летальности было включено 239 больных с холедохолитиазом, которым выполнялось комплексное хирургическое лечение в период с 2017 по 2022 год с применением миниинвазивных технологий антеградной механической литотрипсии и антеградная гидравлическая литоэкстракция (АГЛ). В основную группу вошли 62 (25,94 %) пациента с холедохолитиазом, проходивших комплексное лечение с применением миниинвазивных технологий антеградной механической литотрипсии и АГЛ. В группу сравнения вошли 177 (86,06 %) пациентов с холедохолитиазом, проходивших комплексное лечение без применения миниинвазивных технологий механической литотрипсии и АГЛ, в том числе 32 пациента с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой.



Рисунок 2 – Дизайн исследования оценки эффективности миниинвазивных технологий литотрипсии и литоэкстракции

На втором этапе были проведены следующие исследования. С целью оценки безопасности метода контактной электроимпульсной литотрипсии (КЭЛ) на лечение больных с мегахоледохолитиазом в сравнительное проспективное экспериментальное исследование включено 3 лабораторных животных, которым было выполнено 8 экспериментальных КЭЛ.

С целью оценки эффективности контактной электроимпульсной литотрипсии в хирургическом лечении больных с мегахоледохолитиазом, осложненным механической желтухой, в сравнительное проспективное исследование частоты осложнений в раннем, отдаленном послеоперационных периодах и послеоперационной летальности было включено 47 больных с мегахоледохолитиазом, осложненным МЖ, проходивших комплексное лечение в период с 2017 по 2023 год. В основную группу вошли 15 (31,92 %) пациентов с мегахоледохолитиазом, осложненным МЖ, проходивших комплексное лечение с применением КЭЛ. В группу сравнения вошли 32 (68,08 %) пациента с мегахоледохолитиазом, осложненным МЖ, проходивших комплексное лечение без применения КЭЛ.

Контактная электроимпульсная литотрипсия проводилась на аппарате наноимпульсный литотриптор «УРОЛИТ-107» (ООО «МедЛайн», Россия) по ТУ 9442-001-76648092-2006.

С целью оценки влияния ФДТ на выживаемость пациентов с ЗНОГПЖ в проспективное сравнительное исследование было включено 122 больных, проходивших комплексное лечение в период с 2017 по 2020 год, из которых в основную группу вошли 31 (25,41 %) пациент с ЗНОГПЖ, осложненными обструктивной желтухой, предоставивших согласие на проведение ФДТ. В группу сравнения вошли 91 (74,59 %) пациент с ЗНОГПЖ, осложненными обструктивной желтухой, у которых применялось комплексное лечение без применения ФДТ (Рисунок 3). Комплексное лечение с применением ФДТ проводилось с использованием следующего алгоритма: фотодинамическая диагностика на лазерной электронно-спектральной установке «Биоспек» (Новые Хирургические Технологии, Россия), локальная и системная ФДТ на

программном специализированном лазерном двухволновом аппарате «ЛАМИ-Гелиос» (ООО «Новые хирургические технологии», Россия) по ТУ 9444-001-53807582-2010. Оценка нормальных значений маркеров протеолиза и опухолевой инвазии проводилась у группы из 37 человек без признаков каких-либо заболеваний.

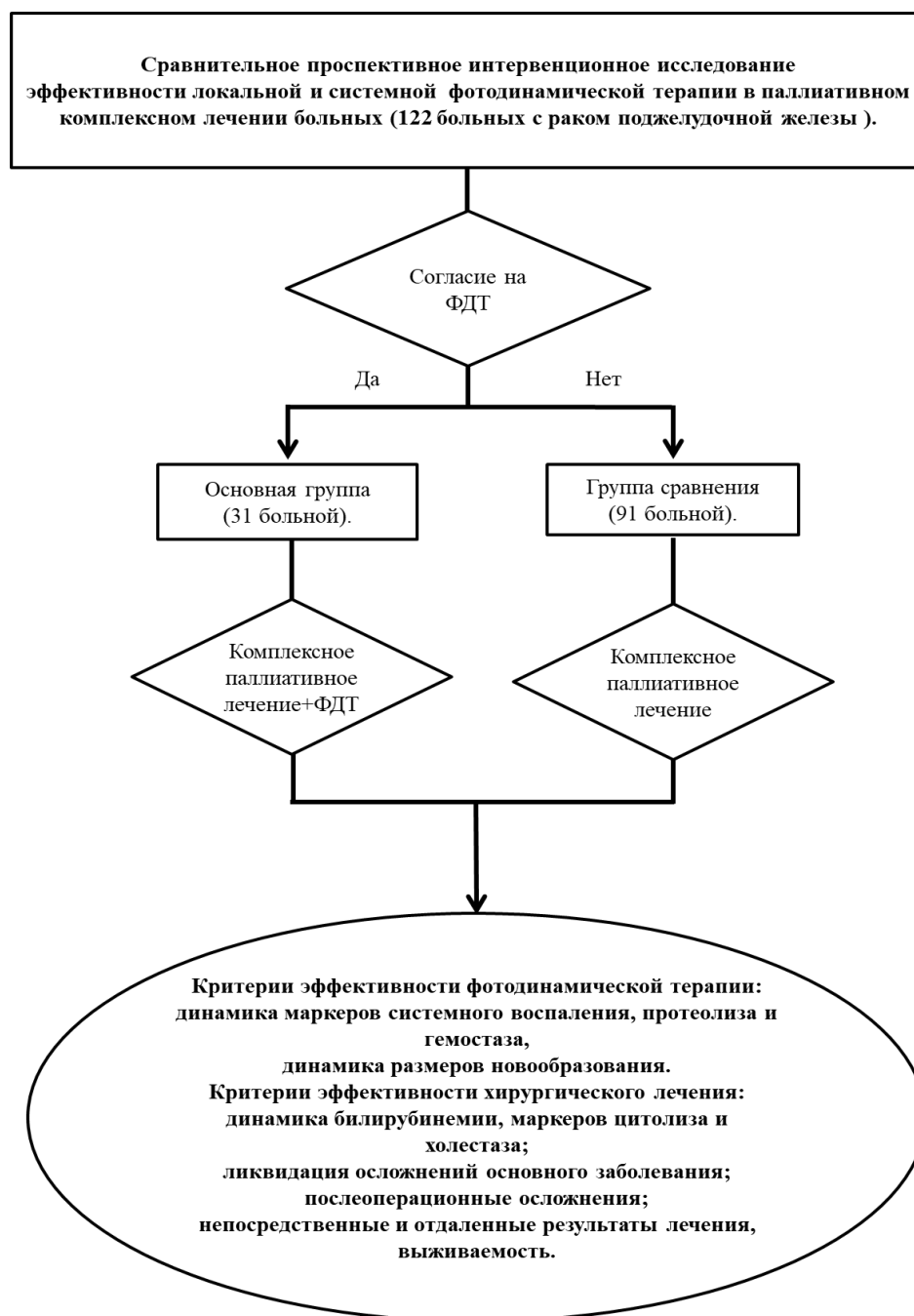


Рисунок 3 – Дизайн исследования эффективности фотодинамической терапии

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общие клинические исследования

В открытых проспективных и ретроспективном сравнительных исследованиях осуществлялось комплексное развернутое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных с обструктивной желтухой. Оно включало в себя следующие исследования:

- данные объективного осмотра;
- клиническую лабораторную диагностику: проведение клинического анализа крови на анализаторе «Mindray BC-5800» (Mindray, Китай) с определением всех показателей красных и белых клеток крови, уровня тромбоцитов в периферической крови;
- биохимический анализ крови на анализаторе «Cobas C 311» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Определялись маркеры билирубинемии, цитолиза, холестаза, повреждения печени и почек, основные электролиты крови, амилаза крови;
- общий анализ мочи на анализаторе «Uriscan Pro» (YD Diagnostics, Южная Корея) включал определение показателей билирубинемии, инфекции, почечного повреждения, глюкозурии;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) на аппарате «Philips Affiniti 70» (Philips, Нидерланды) с целью определения наибольших размеров злокачественных новообразований, наличия признаков билиарной гипертензии и уровня блока, безопасной трассы для проведения транскутанных перкутанных вмешательств;
- видеоэндоскопия: фиброгастроудоденоскопия (ФГДС) с помощью дуоденофиброскопа «Рептах FD-34V2» (Рептах, Япония) с целью определения состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК, наличия желчи в просвете кишки, наличия патологических образований в области ДПК, БДС,

желудка, наличия прорастания образований головки поджелудочной железы в стенку ДПК.

- лапароскопия с биопсией, которая выполнялась по показаниям для выявления поверхностных метастазов в области печени и канцероматоза брюшной полости;
- мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с болюсным контрастированием на 16-срезовом аппарате «Bright SPeed Elit Select» (General Electric, Венгрия) с целью определения размеров новообразования поджелудочной железы, стадирования опухоли по системе TNM [4];
- рентгенологические методы исследования на аппарате РДК «КРТ ОКО»: рентгеноскопия, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, МСКТ ОБП, грудной клетки, головного мозга на 16-срезовом аппарате «Bright SPeed Elit Select» (General Electric, Венгрия) в рамках онкопоиска;
- антеградная холангиография и ЭРХПГ в рентгенхирургическом блоке с и без 3D визуализации на ангиографе «Innova 3100Q» (GE Healthcare, США) с целью установления уровня блока;
- электрокардиография на электрокардиографе «Kenz Cardico 1210» (Suzuken, Япония), по показаниям при наличии патологии легких спирометрия на спирометре «MinisPir» (Medical International Research, Италия);
- бактериологические исследования включали идентификацию вида патогенной микрофлоры в желчном отделяемом и периферической крови микробиологическим методом.

2.2.2 Методы специальных исследований

Методы исследования системного воспаления и протеолиза. Для исследования кровь брали из кубитальной вены в пробирки без наполнителя. Кровь центрифугировали на 1 400 оборотах в минуту в течение 15 мин при комнатной температуре. Сразу после сбора сыворотку замораживали при температуре минус 95 °С и хранили от 1 дня до 6 мес.

Для определения концентрации фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в сыворотке крови использовали набор для иммуноферментного анализа Human TNF α total Platinum ELISA (кат. № BMS2034/BMS2034TEN, Bender MedSystems GmbH, Австрия).

Для определения концентрации матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) в сыворотке крови использовали набор для иммуноферментного анализа Quantikine ELISA Human MMP-9 Immunoassay (кат. № DMP900/SMP900/PDMP900, R&D Systems, Inc, США).

Для определения концентрации тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) в сыворотке крови использовали набор HIGH SENSITIVITY TIMP-1 (HUMAN) ELISA Kit (кат. № SK00039-01, Aviscera Bioscience, Inc., США).

Методы исследования системы гемостаза. Проводилось двухэтапное исследование системы гемостаза.

Проведены скрининговые коагулограммы: АЧТВ, протромбиновое время (ПВ) по Quick (1935) с расчетом международного нормализованного отношения (МНО) с использованием набора реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия).

Проводилось определение фибриногена плазмы крови по Клаусу (1957 г.) – набор реактивов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия).

Определяли маркеры тромбинемии и завершено фибринолиза.

Для определения концентрации тканевого активатора плазминогена (t-PA) в сыворотке крови использовали набор для иммуноферментного анализа TECHNOZYM t-PA Ag EDTA (кат. № TC12007, Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Австрия).

Для определения концентрации ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (PAI-1) в сыворотке крови использовали набор для иммуноферментного анализа TECHNOZYM PAI-1 Antigen ELISA (кат. № TC12075, Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Австрия).

Для определения концентрации тканевого фактора (TF) в сыворотке крови использовали набор для иммуноферментного анализа IMUBIND Tissue Factor ELISA (кат. № REF845, BioMedica Diagnostics, США).

Для определения концентрации ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) в сыворотке крови использовали ИФА-набор Human Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) ELISA Kit (кат. № ET1005-1, AssayPro, США).

Иммуноферментный анализ показателей системного воспаления, протеолиза, фибринолиза и тромбинемии проводился с помощью автоматического фотометра для микропланшет ELx808 (BioTec Instruments, Inc., США) измерением оптической плотности раствора в лунках при длине волны 450 нм.

Подробное описание используемых методов исследования дано в современной литературе и соответствует современным рекомендациям [11, 41].

2.2.3 Методы экспериментального исследования безопасности лечения

В рамках сравнительного проспективного интервенционного исследования безопасности контактной электроимпульсной литотрипсии были проведены экспериментальные операции на 3 особях лабораторной свиньи породы MiniPig. Всем животным была проведена экспериментальная операция в объеме «Лапаротомия. Контактная электроимпульсная литотрипсия. Ушивание холедоха», общее количество операций составило 8. Операция включала в себя следующие этапы.

На первом этапе выполнялся эндотрахеальный наркоз с режимом искусственной вентиляции легких воздухом и применением телазола и ксиланита в дозе 25 мг/кг. В качестве премедикации использовался фентанил в дозе 0,1 мг/кг.

На втором этапе выполнялась лапаротомия, мобилизация холедоха и взятие его на держалки, после чего проводилась холедохотомия.

На третьем этапе выполнялось создание условий мегахоледохолитиаза путем внедрения в просвет общего желчного протока конкремента диаметром более 20 мм, полностью перекрывающего просвет и повреждающего слизистую оболочку холедоха (Рисунок 4).

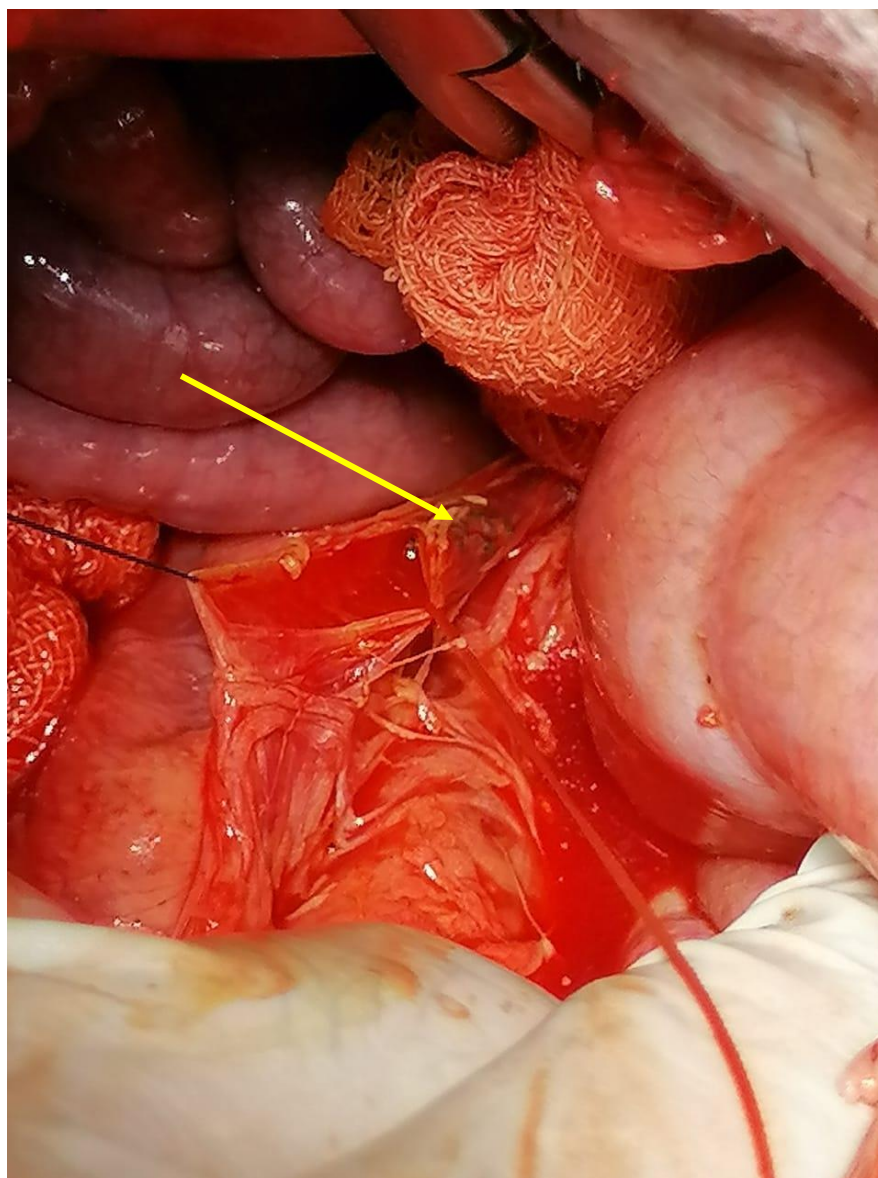


Рисунок 4 – Создание условий мегахоледохолитиаза. Стрелкой обозначен крупный конкремент, полностью перекрывающий просвет холедоха

На четвертом этапе проводилась контактная электроимпульсная литотрипсия на аппарате наноимпульсного литотриптора «УРОЛИТ-107»

2 импульсами с частотой 2 Гц и мощностью 3 Вт через лапаротомический доступ до полной деструкции камня на мелкие осколки зондами для литотрипсии диаметром 2 Fr (0,7 мм) длиной 1 200 мм (Рисунок 5).

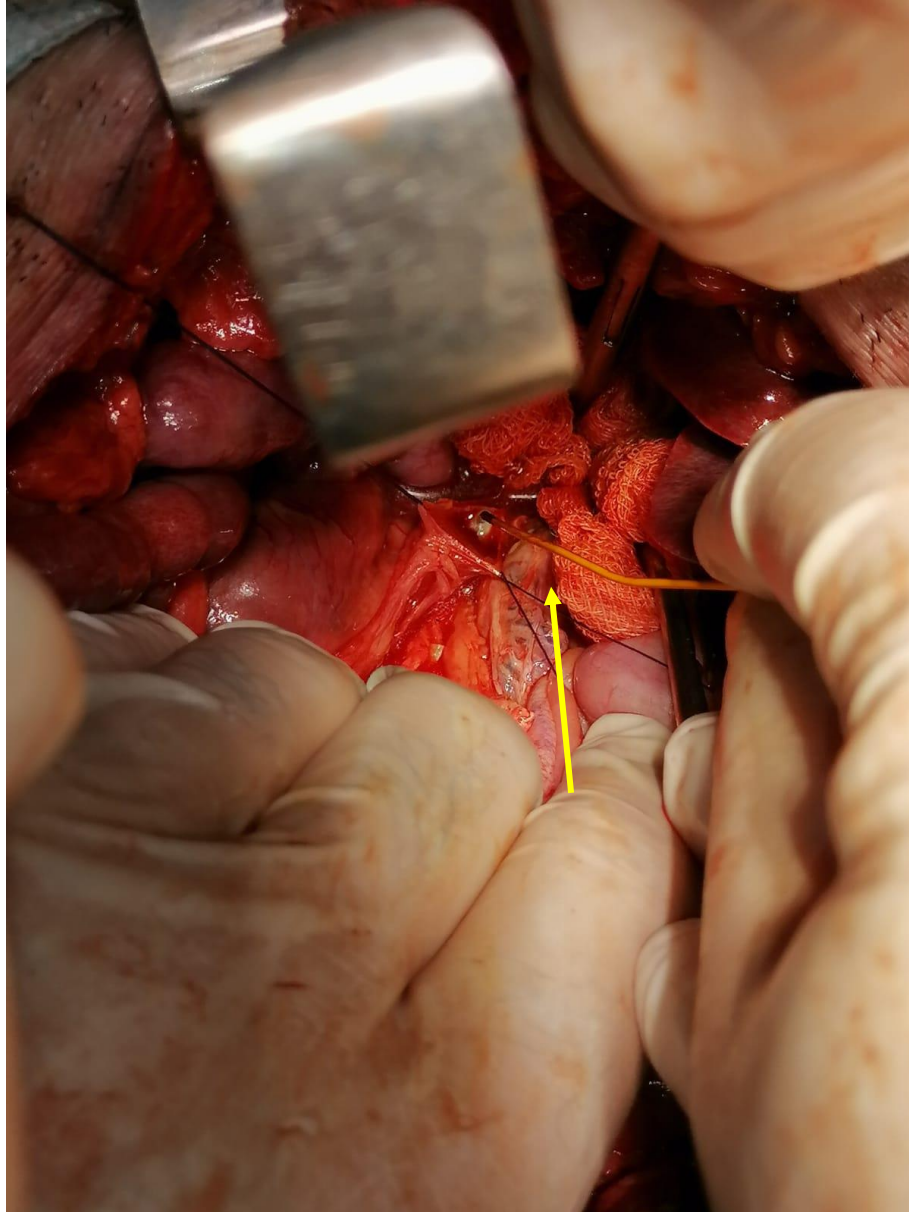


Рисунок 5 – Проведение контактной электроимпульсной литотрипсии. Стрелкой обозначен зонд литотриптора

Сразу после операции лабораторные животные выводились из исследования методом полного наркоза, после чего у них брались образцы стенки холедоха в

области проведения контактной электроимпульсной литотрипсии и в интактной зоне для проведения гистологического исследования.

Проводилось сравнительное гистологическое исследование препаратов общего желчного протока, разделенных на две группы:

- 1) в основной группе было 8 препаратов, взятых из участков холедоха, где проводилась контактная электроимпульсная литотрипсия;
- 2) в группе сравнения было 8 препаратов, взятых из участков холедоха, где не проводилось контактной электроимпульсной литотрипсии.

2.2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения SigmaPlot 14.0 (регистрационный номер 775400014) и соответствовали рекомендациям по выполнению статистического анализа в медицинских исследованиях [15, 32].

Все выборки оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка при размере совокупности меньше пятидесяти наблюдений, Колмогорова – Смирнова – при числе наблюдений более 50. Анализ дисперсий двух выборок оценивали с помощью F-критерия Фишера, трех выборок – критерия Ливеня.

В случае соответствия выборок закону нормального распределения сравнение проводили между средними арифметическими совокупностей ($\bar{X}$) и стандартными отклонениями (SD) для групп с нормальным распределением, а также в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей для групп с распределением, отличным от нормального, что позволяет оценить величину различий и их статистическую значимость.

В качестве параметрических критериев использовали t-критерий для сравнения двух независимых и зависимых групп.

В качестве непараметрических критериев использовали критерий Манна – Уитни для сравнения двух независимых групп, а при сравнении двух зависимых выборок – критерий Уилкоксона.

Наличие корреляции определяли с помощью параметрического коэффициента Пирсона и непараметрического коэффициента Спирмена.

Сравнение относительных величин проводилось с помощью z-критерия Фишера, сравнение качественных признаков – точного критерия Фишера.

Множитель Каплана – Мейера использовали для анализа выживаемости, а функцию Гехана – Бреслоу использовали для сравнения кривых выживаемости.

Для определения прогностической способности показателей использовали ROC-анализ для расчета AUC, точек отсечения с учетом чувствительности и специфичности, отношения правдоподобия (LR+ и LR-) и прогностической ценности результата (P).

Для оценки влияния 2 и более независимых переменных на непрерывную зависимую переменную использовали множественный линейный регрессионный анализ, результаты которого представляли в виде уравнения регрессии с оценкой силы связи и специфичности соответственно, в виде множественного коэффициента корреляции (R) и коэффициента детерминации (R²). Статистическую значимость оценивали с помощью критерия Фишера (F).

Достоверность статистических гипотез оценивали с использованием критического значения значимости 0,05.

ГЛАВА 3 КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИНИИНВАЗИВНОЙ ЛИТОТРИПСИИ И АНТЕГРАДНОЙ ГИДРАВЛИЧЕСКОЙ ЛИТОЭКСТРАКЦИИ

3.1 Сравнительный анализ тактики ведения пациентов с обструктивной желтухой

С целью оценки безопасности миниинвазивных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в хирургическом лечении больных с обструктивной желтухой в сравнительное обсервационное исследование частоты осложнений и послеоперационной летальности в раннем послеоперационном периоде было включено 2 160 больных с обструктивной желтухой, проходивших комплексное лечение в период с 2015 по март 2020 года с применением миниинвазивных технологий антеградной и ретроградной декомпрессии желчевыводящих протоков, у которых были проанализированы осложнения и летальность при выполнении 1 301 антеградного транскутанного чреспеченочного наружного дренирования желчевыводящих протоков и 1 915 эндоскопических ретроградных холангиопанкреатографий и эндоскопических папиллосфинктеротомий.

Анализ динамики количества госпитализированных пациентов с обструктивной желтухой, стратифицированных по этиологии, в период с 2015 по 2020 год (Рисунок 6) показал тенденцию к ежегодному увеличению общего количества госпитализируемых пациентов с механической желтухой, в частности опухолевой этиологии и вызванной осложнениями желчнокаменной болезни. Наиболее частым заболеванием, вызывавшим механическую желтуху опухолевой этиологии были ЗНОГПЖ, в то время как самым частым осложнением ЖКБ был холедохолитиаз.

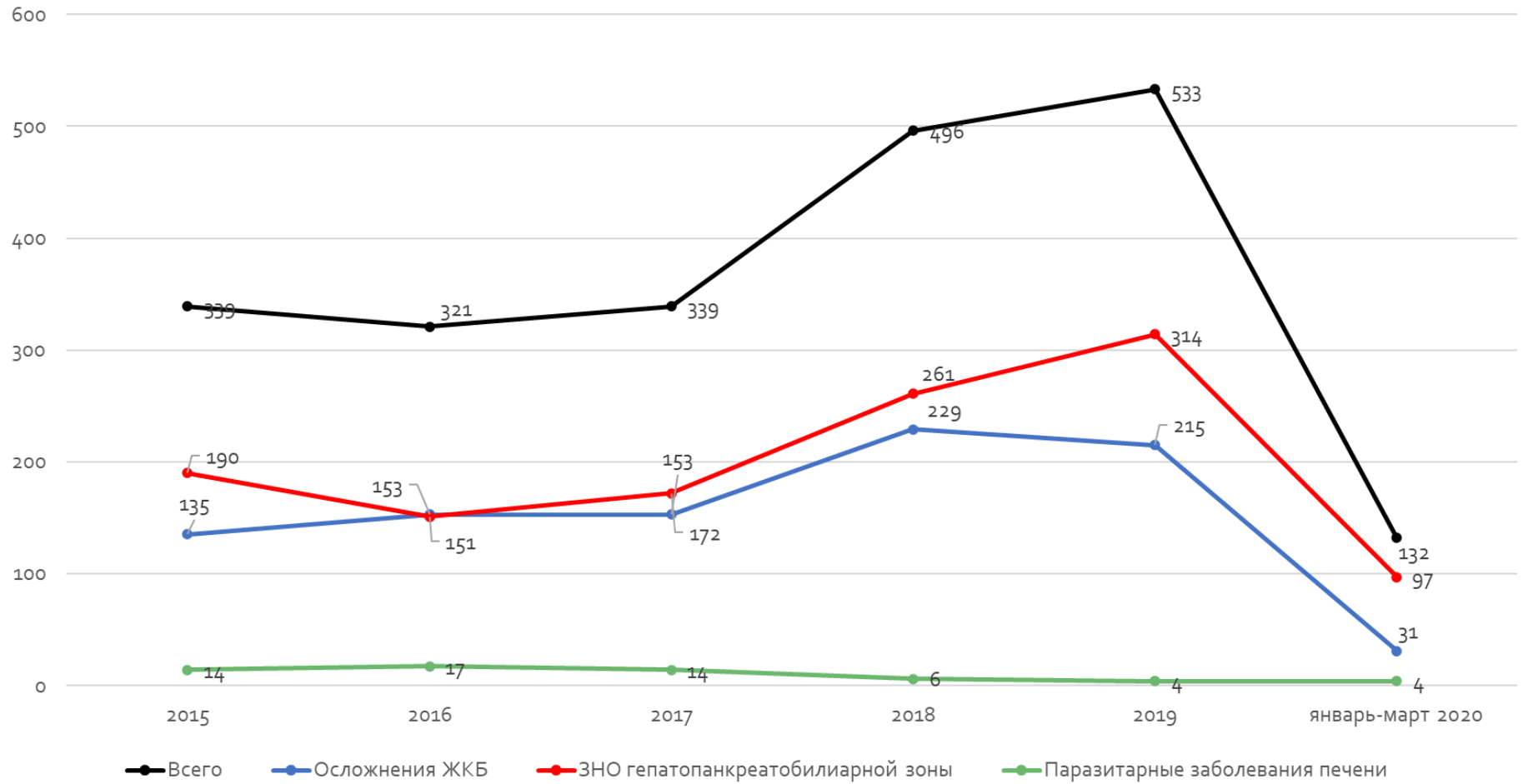


Рисунок 6 – Динамика количества госпитализированных пациентов с обструктивной желтухой, стратифицированных по этиологии, в период с 2015 по март 2020 года

Анализ проведенных декомпрессионных лечебных вмешательств в период с 2015 по 2020 год (Рисунок 7) показал ежегодное увеличение количества антеградных оперативных вмешательств на фоне уменьшения количества эндоскопических вмешательств.

Принимая во внимание ежегодный прирост пациентов с обструктивной желтухой в стационаре и активное внедрение миниинвазивных антеградных технологий декомпрессии желчевыводящих протоков в 2018 году была изменена тактика ведения пациентов с холедохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой.

В случае наличия у пациента подпеченочной желтухи легкой степени тяжести (классификация Быкова М. И. и соавторов, 2016 [8]) проводилась ретроградная эндоскопическая литоэкстракция.

В случае поступления больного с подпеченочной желтухой средней и тяжелой степени тяжести (классификация Быкова М. И. и соавторов, 2016 [8]) проводилось двухэтапное лечение, включающее антеградное чрескожное чrespеченочное дренирование с целью ликвидации клиники подпеченочной желтухи с последующей ретроградной эндоскопической литоэкстракцией при нормализации показателей билирубинемии с проведением вспомогательных антеградных методик: антеградной холангиографии и, при необходимости, ЭПСТ по методике «рандеву».

С целью оценки безопасности внедрения вспомогательных антеградных методик было проведено сравнительное исследование осложнений раннего послеоперационного периода в период до и после внедрения антеградной холангиографии и ЭПСТ по методике «рандеву». В период с 2015 по 2017 год проводилась ЭПСТ согласно действующим клиническим рекомендациям без применения методики «рандеву», общее количество операций составило 1 165. В 2018–2020 гг. были внедрены вспомогательные антеградные процедуры, общее количество операций составило 750.

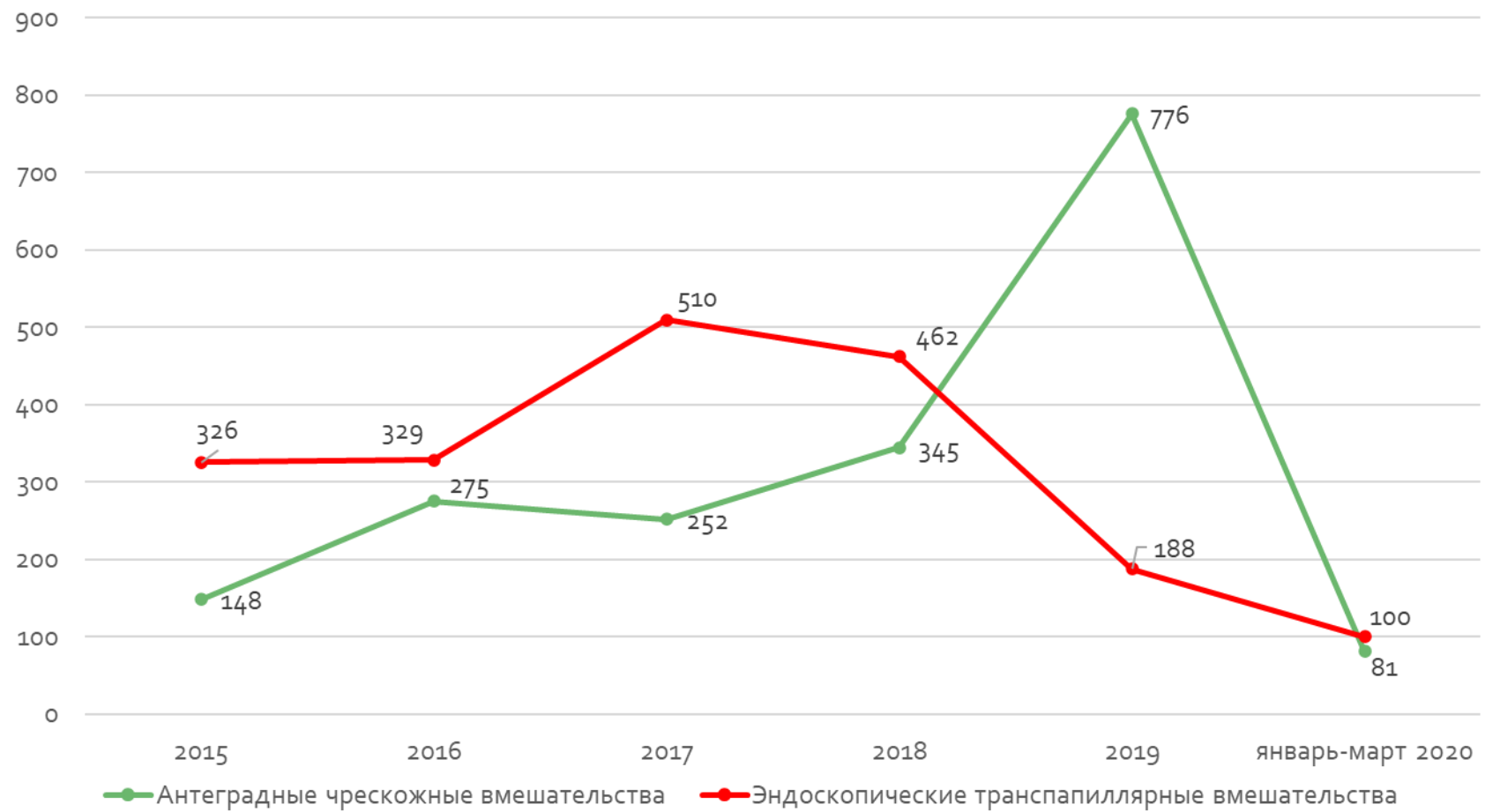


Рисунок 7 – Динамика количества проведенных миниинвазивных антеградных и ретроградных операций по декомпрессии желчевыводящих протоков в период с 2015 по март 2020 года

Сравнительная оценка осложнений эндоскопических операций в раннем послеоперационном периоде показала статистически значимое уменьшение частоты острых панкреатитов легкой степени тяжести на 1,35 % ($p < 0,05$) и общей частоты осложнений на 1,54 % ($p < 0,05$) после внедрения вспомогательных антеградных методик (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительный анализ ранних осложнений ретроградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в период 2015–2020 гг. в зависимости от проведения вспомогательных антеградных манипуляций (2018–2020 гг.) или без их проведения (2015–2017 гг.)

Осложнение	Периоды лечения больных, гг.				
	2015–2017 n = 1 165		2018–2020 n = 750		p
	n*	%	n*	%	
Гнойный холангит	5	0,43	1	0,13	> 0,1
Кровотечение из папиллотомной раны	15	1,29	3	0,40	> 0,05
Острый панкреатит легкой степени тяжести	25	2,15	6	0,80	< 0,05
Стерильный панкреонекроз	5	0,43	5	0,67	> 0,1
Эмпиема желчного пузыря	0	0,00	2	0,27	> 0,1
Ущемление корзинки Dormia	1	0,09	0	0,00	> 0,1
Флегмона забрюшинного пространства	3	0,26	3	0,40	> 0,1
Всего	54	4,21	20	2,67	< 0,05
Примечание: * – здесь и в таблицах 3–53 n – количество пациентов в группе.					

Сравнительная оценка осложнений эндоскопических операций в раннем послеоперационном периоде, стратифицированных по классификации Clavien – Dindo [73], показала статистически значимое уменьшение осложнений, не требующих оперативного вмешательства (класс II) на 1,65 % ($p < 0,05$) и общей частоты осложнений на 1,54 % ($p < 0,05$) после внедрения вспомогательных антеградных методик (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительный анализ ранних осложнений ретроградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в период 2015–2020 гг. в зависимости от проведения вспомогательных антеградных манипуляций, стратифицированных по классификации Clavien – Dindo [73]

Класс	Периоды лечения больных, гг.				
	2015–2017 n = 1 165		2018–2020 n = 750		p
	n	%	n	%	
I	0	0,00	0	0,00	> 0,1
II	30	2,58	7	0,93	< 0,05
IIIA	15	1,29	3	0,40	> 0,05
IIIB	1	0,09	2	0,27	> 0,1
IVA	0	0,00	0	0,00	> 0,1
IVB	5	0,43	5	0,67	> 0,1
V	3	0,26	3	0,40	> 0,1
Всего	54	4,21	20	2,67	< 0,05

С целью оценки безопасности внедрения миниинвазивных методов антеградной декомпрессии желчеотводящих протоков было проведено сравнительное исследование осложнений ретроградных и антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в раннем послеоперационном периоде в период с 2018–2020 гг. Сравнительная оценка осложнений раннего послеоперационного периода ретроградных и антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков показала отсутствие статистически значимых различий (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительный анализ ранних осложнений ретроградных и антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в период 2018–2020 гг.

Осложнение	Методы декомпрессии желчевыводящих протоков				
	антеградные n = 1 301		ретроградные n = 750		p
	n	%	n	%	
Подпеченочная гематома	5	0,38	0	0,00	> 0,1
Подкапсульная гематома печени	2	0,15	0	0,00	> 0,1
Кровотечение из печени	14	1,08	0	0,00	> 0,1
Дислокация ЧЧХС	4	0,31	0	0,00	> 0,1
Выпадение ЧЧХС без развития желчного перитонита	1	0,08	0	0,00	> 0,1
Выпадение ЧЧХС с развитием желчного перитонита	9	0,69	0	0,00	> 0,1
Билома	5	0,38	0	0,00	> 0,1
Гнойный холангит	0	0,00	3	0,40	> 0,1
Кровотечение из папиллотомной раны	0	0,00	3	0,40	> 0,1
Острый панкреатит легкой степени тяжести	0	0,00	6	0,80	> 0,1
Стерильный панкреонекроз	0	0,00	5	0,67	> 0,1
Эмпиема желчного пузыря	0	0,00	2	0,27	> 0,1
Флегмона забрюшинного пространства	0	0,00	3	0,40	> 0,1
Всего	40	3,07	20	2,67	> 0,1

Сравнительная оценка осложнений раннего послеоперационного периода ретроградных и антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков, стратифицированных по классификации Clavien – Dindo [73], показала отсутствие статистически значимых различий (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительный анализ ранних осложнений ретроградных и антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в период 2018–2020 гг., стратифицированный по классификации Clavien – Dindo [73]

Класс	Методы декомпрессии желчевыводящих протоков				
	антеградные n = 1 301		ретроградные n = 750		p
	n	%	n	%	
I	0	0,00	0	0,00	> 0,1
II	3	0,26	7	0,93	> 0,1
IIIA	14	1,20	3	0,40	> 0,1
IIIB	14	1,20	2	0,27	> 0,05
IVA	0	0,00	0	0,00	> 0,1
IVB	9	0,77	5	0,67	> 0,1
V	0	0,00	3	0,40	> 0,1
Всего	40	3,07	20	2,67	> 0,1

Таким образом, внедрение вспомогательных антеградных методик при проведении эндоскопических вмешательств привело к уменьшению осложнений в раннем послеоперационном периоде на фоне отсутствия статистически значимых различий между количеством осложнений в раннем послеоперационном периоде между антеградными и ретроградными методами миниинвазивной декомпрессии желчевыводящих протоков.

С целью улучшения результатов комплексного лечения холедохолитиаза с 2017 года был внедрен метод антеградной гидравлической литоэкстракции в дополнение к миниинвазивным методам литотрипсии, показанием к применению которого являлась неэффективность или техническая невозможность проведения традиционной ретроградной литоэкстракции.

3.2 Клиническая характеристика больных, у которых проводилось комплексное лечение с применением миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции

В сравнительное исследование по оценке эффективности комплексного лечения больных холедохолитиазом с использованием миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции включено 239 пациентов.

Больные были разделены на две группы:

- основную группу составили 62 пациента с холедохолитиазом, у которых проведено комплексное хирургическое лечение с использованием миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции;
- группу сравнения составили 177 пациентов с холедохолитиазом, у которых проведено комплексное хирургическое лечение без применения миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции.

В основной группе самый большой удельный вес составили пациенты в возрасте семидесяти лет и старше (38,71 %). Пациенты в возрасте от шестидесяти до семидесяти лет (30,65 %) и в возрасте младше шестидесяти лет (30,65 %) составили равные доли.

В группе сравнения самый большой удельный вес составили пациенты в возрасте от шестидесяти до семидесяти лет (40,68 %). Несколько меньше было больных в возрасте семидесяти лет и старше (32,77 %). Наименьшее количество пациентов были в возрасте младше шестидесяти лет (26,55 %).

Сравнительный анализ возраста у больных холедохолитиазом показал сопоставимость обеих групп по этому признаку (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика возраста у больных с холедохолитиазом

Возраст больных, лет	Группы больных				
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		p
	n	%	n	%	
до 60	19	30,65	47	26,55	> 0,1
от 60 до 70	19	30,65	72	40,68	> 0,1
70 и больше	24	38,71	58	32,77	> 0,1

В основной группе количество пациентов мужского пола составили 50,0 %, женского пола – 50,0 %.

В группе сравнения мужской пол составил 37,29 %, женский пол – 62,71 %.

Сравнительный анализ пола у больных холедохолитиазом показал, что между группами отсутствовали статистически значимые различия по полу. В группе сравнения количество женщин было на 25,42 % больше, чем мужчин ($p < 0,001$; Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика пола у больных с холедохолитиазом

Пол	Группы больных				
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		p
	п	%	п	%	
мужской	36	50,00	66	37,29	> 0,1
женский	36	50,00	111	62,71	> 0,1
р	> 0,1		< 0,001		—

В основной группе анамнез от момента выявления заболевания до госпитализации варьировал от 2 недель до месяца – у 14 (22,58 %) пациентов; более месяца – у 22 (35,48 %); меньше 2 недель – у 26 (41,94 %). В группе сравнения анамнез от момента выявления заболевания до госпитализации варьировал от 2 недель до месяца, было 41 (23,16 %) пациентов; более месяца –

55 (31,07 %); меньше 2 недель – 81 (45,76 %). Сравнительный анализ анамнеза от момента выявления заболевания до госпитализации у больных холедохолитиазом показал, что продолжительность заболевания от момента выявления до госпитализации статистически значимо не отличалась (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительная характеристика длительности анамнеза заболевания от момента выявления до госпитализации у больных с холедохолитиазом

Длительность анамнеза заболевания, дней	Группы больных				
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		p
	n	%	n	%	
до 14	26	41,94	81	45,76	> 0,1
от 14 до 31	14	22,58	41	23,16	> 0,1
31 и больше	22	35,48	55	31,07	> 0,1

Среди осложнений холедохолитиаза в основной группе наиболее частой была МЖ – у 61 (98,39 %) пациентов. Частым осложнением был холангит – у 14 (22,58 %) пациентов. Так же в основной группе был синдром Мириззи у 3 (4,84 %) пациентов, сепсис и полиорганная недостаточность у 2 (3,23 %) пациентов. Среди осложнений холедохолитиаза у всех больных в группе сравнения наиболее частой была МЖ – у 141 (79,66 %) пациентов. Частым осложнением был холангит – у 35 (19,77 %) пациентов.

В группе сравнения были: синдром Мириззи у 3 (1,69 %) пациентов, флегмонозный холецистит – у 2 (1,13 %) пациентов, сепсис и полиорганная недостаточность – у 2 (1,13 %) пациентов.

Сравнительное исследование осложнений основного заболевания показало статистически значимо большую долю больных с обструктивной желтухой в основной группе, чем в группе сравнения (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика осложнений основного заболевания у больных с холедохолитиазом

Осложнение	Группы больных				
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		p
	n	%	n	%	
МЖ	61	98,39	141	79,66	< 0,001
Холангит	14	22,58	35	19,77	> 0,1
Синдром Мириззи	3	4,84	3	1,69	> 0,1
Флегмонозный холецистит	0	0,00	2	1,13	> 0,1
Сепсис, полиорганная недостаточность	2	3,23	2	1,13	> 0,1

Среди сопутствующих заболеваний у больных в основной группе наиболее часто отмечены гипертоническая болезнь (66,13 %), в том числе с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (43,55 %). Кроме того, среди этих больных наблюдались сахарный диабет (16,13 %), хроническая анемия (5,84 %), мерцательная аритмия, тахисистолическая форма (6,45 %), стенокардия напряжения с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) (4,84 %), мочекаменная болезнь с хронической почечной недостаточностью (ХПН) (8,06 %), хронический вирусный гепатит (1,61 %). В группе сравнения среди сопутствующих заболеваний у 55,93 % отмечена гипертоническая болезнь, в том числе с ХСН у 22,60 % больных. Кроме того, у этой группы пациентов наблюдались сахарный диабет (15,43 %), хроническая анемия (5,65 %), мерцательная аритмия, тахисистолическая форма (7,91 %) и мочекаменная болезнь с ХПН (2,26 %), стенокардия напряжения (8,47 %) с ПИКС (3,95 %). Сравнительный анализ сопутствующей патологии у больных холедохолитиазом показал, что в основной группе и группе сравнения частыми сопутствующими заболеваниями была гипертоническая болезнь. Статистически значимых различий между группами по сопутствующим заболеваниям не было (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у больных с холедохолитиазом

Сопутствующее заболевание	Группы больных				
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		p
	n	%	n	%	
Сахарный диабет	10	16,13	22	15,43	> 0,1
Гипертоническая болезнь, в том числе с ХСН	41	66,13	99	55,93	> 0,1
	27	43,55	40	22,60	> 0,1
Стенокардия напряжения, в том числе с ПИКС	3	4,84	15	8,47	> 0,1
	3	4,84	7	3,95	
Хроническая анемия	3	4,84	10	5,65	> 0,05
Мерцательная аритмия. Тахисистолическая форма	4	6,45	14	7,91	> 0,1
Хронический вирусный гепатит	1	1,61	4	2,26	> 0,1
Мочекаменная болезнь, в том числе с ХПН	5	8,06	4	2,26	> 0,1
	5	8,06	4	2,26	> 0,1
Хронический панкреатит	0	0,00	2	1,13	> 0,1

Уровень общей билирубинемии у больных основной группы до хирургического лечения у большей части больных был ниже 85 $\mu\text{моль/л}$ – у 43 (69,35 %) пациентов, от 85 до 169 $\mu\text{моль/л}$ – у 7 пациентов (11,29 %), в норме – у 9 (14,52 %) пациентов. Уровень общей билирубинемии у больных группы сравнения до хирургического лечения у большей части больных был 20,6–84,0 $\mu\text{моль/л}$ – у 137 (77,40 %) пациентов, от 85 до 169 $\mu\text{моль/л}$ – у 14 (7,91 %) пациентов. Сравнительный анализ значения общего билирубина до операции у больных холедохолитиазом показал, что в основной группе и в группе сравнения уровень билирубина статистически значимо не отличался (Таблица 11). Уровень маркеров цитолиза в основной группе до операции у большинства больных был в пределах 33–96 Ед/л – у 47 пациентов (75,81 %), в норме – у 11 пациентов (17,74 %), в пределах 97–640 Ед/л – у 14 пациентов (22,58 %).

Уровень маркеров цитолиза в группе сравнения до операции у большинства больных был в пределах 33–96 Ед/л – у 136 пациентов (76,84 %), в пределах 97–640 Ед/л – у 23 пациентов (12,99 %), в норме – у 18 пациентов (10,17 %).

Таблица 11 – Сравнительная характеристика значения общего билирубина у больных с холедохолитиазом до операции

Общий билирубин, $\mu\text{моль/л}$	Группы больных				
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		p
	n	%	n	%	
0–20,5	9	14,52	18	10,17	> 0,1
20,6–84	43	69,35	137	77,40	> 0,1
85–169	7	11,29	14	7,91	> 0,1
≥ 170	3	4,84	8	4,52	> 0,1

Таким образом, группы были сопоставимы по уровню маркеров цитолиза (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнительная характеристика значения маркеров цитолиза у больных с холедохолитиазом до операции

Аланинаминотрансфераза (АЛТ)/ Аспартатаминотрансфераза (АСТ), единиц действия на литр (Ед/л)	Группы больных				
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		p
	n	%	n	%	
3–32	11	17,74	18	10,17	> 0,1
33–96	47	75,81	136	76,84	> 0,1
97–640	14	22,58	23	12,99	> 0,1
больше 640	0	0,00	0	0,00	> 0,1

Уровень щелочной фосфатазы в обеих группах до операции у большинства больных был больше 525 Ед/л у 51 пациента (82,26 %) основной группы и у 140 пациентов (79,10 %) группы сравнения.

Таким образом, группы были сопоставимы по уровню маркера холестаза (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнительная характеристика значения щелочной фосфатазы у больных с холедохолитиазом до операции

Щелочная фосфатаза, Ед/л	Группы больных				
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		p
	n	%	n	%	
35–105	0	0,00	0	0,00	> 0,1
106–210	2	3,23	7	3,95	> 0,1
211–525	9	14,52	30	16,95	> 0,1
больше 525	51	82,26	140	79,10	> 0,1

3.3 Комплексное хирургическое лечение с применением миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции

У всех пациентов основной группы применялись методы антеградной гидравлической литоэкстракции и миниинвазивной механической литотрипсии.

В основной группе наиболее распространенными оперативными вмешательствами были транскутанные чреспеченочные – 179 (57,74 %), в том числе односторонняя наружная транскутанная холангиостомия – 51 (16,45 %), баллонная дилатация ампулы БДС и антеградная литоэкстракция – по 49 (15,81 %), антеградная механическая литотрипсия – у 14 (4,52 %).

Эндоскопические вмешательства выполнены у 117 (37,74 %), в том числе баллонная дилатация холедоха – 57 (18,39 %), ЭПСТ – 25 (8,06 %),

холедохолитоэкстракция с ревизией холедоха корзинкой Dormia – 20 (6,45 %), ретроградная механическая литотрипсия – 13 (4,19 %).

В группе сравнения наиболее распространенным оперативным вмешательством были эндоскопические вмешательства – 317 (68,32 %), в том числе холедохолитоэкстракция с ревизией холедоха корзинкой Dormia – 125 (26,94 %), ЭПСТ – 114 (24,57 %), баллонная дилатация холедоха – 60 (12,93 %), ЛХЭ с дренированием холедоха по Пиковскому – 56 (12,07 %).

При сравнении двух групп выявлено, что в основной группе было статистически значимо больше транскутанных чреспеченочных вмешательств, в том числе односторонней наружной транскутанной холангиостомии, баллонной дилатации ампулы БДС, антеградной гидравлической литоэкстракции, антеградной механической литотрипсии, ретроградной механической литотрипсии, и меньше эндоскопических вмешательств.

Эти различия обусловлены дизайном исследования. В основной группе при неэффективности эндоскопического и видеолапароскопического лечения проводилась антеградная гидравлическая литоэкстракция с антеградной механической литотрипсией, в то время как в группе сравнения в случае неэффективности эндоскопического и видеолапароскопического лечения применялись лапаротомические вмешательства (Таблица 14).

Миниинвазивная механическая литотрипсия проводилась ретроградно у 13 пациентов с помощью гибкого эндоскопического механического литотриптора, у 14 больных – антеградно с помощью рентгенхирургического интрадьюссера и/или баллона, у 49 больных применялась баллонная дилатация холедоха с антеградной гидравлической литоэкстракцией. С целью демонстрации метода приводим клиническое наблюдение.

Таблица 14 – Сравнительная характеристика оперативных вмешательств у больных с холедохолитиазом

Название операции	Группы больных				p
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		
	n	%	n	%	
Эндоскопические вмешательства, в т. ч.	117	37,74	317	68,32	< 0,001
ЭПСТ	25	8,06	114	24,57	< 0,001
стентирование холедоха и БДС	2	0,65	12	2,59	> 0,050
холедохолитоэкстракция с ревизией холедоха корзинкой Dormia	20	6,45	125	26,94	< 0,001
назобилиарное дренирование	0	0,00	6	1,29	> 0,100
ретроградная механическая литотрипсия	13	4,19	0	0,00	< 0,001
Транскутанные чреспеченочные вмешательства, в т. ч.	179	57,74	38	8,19	< 0,001
ЧЧХС	51	16,45	35	7,54	< 0,001
баллонная дилатация ампулы БДС	49	15,81	1	0,22	< 0,001
односторонняя наружно-внутренняя ЧЧХС	5	1,61	1	0,22	> 0,050
транскутанное чреспеченочное наружное дренирование желчного пузыря	0	0,00	1	0,2	> 0,100
антеградное стентирование холедоха	3	0,97	0	0,00	> 0,100
антеградная гидравлическая литоэкстракция	49	15,81	0	0,00	< 0,001
антеградная механическая литотрипсия	14	4,52	0	0,00	< 0,001
ГЕА на выключенной по Ру петле	5	1,61	19	4,09	> 0,050
ХЛЭ с дренированием холедоха по Керу	0	0	26	5,60	< 0,001
ХЛЭ с дренированием холедоха по Вишневскому	0	0	8	1,72	> 0,050
ЛХЭ с дренированием холедоха по Пиковскому	9	2,90	56	12,07	< 0,001
Всего	310	100	464	100	—

Пациент, 69 лет, находился на стационарном лечении с клиникой механической желтухи. При УЗИ ОБП выявлены холецистолитиаз и холедохолитиаз с синдромом билиарной гипертензии. Установлен диагноз: «ЖКБ: Холедохолитиаз. Хронический калькулезный холецистит. Обструктивная желтуха. Хроническая анемия легкой степени тяжести.

Гипертоническая болезнь 2 ст. Риск 4. Сахарный диабет 2 тип, компенсация». При поступлении больному проведено ЧЧХС справа с целью декомпрессии желчных протоков и купирования клиники обструктивной желтухи по экстренным показаниям. После купирования клиники обструктивной желтухи через 10 дней после поступления у больного была выполнена антеградная холангиография, где были обнаружены множественные мелкие конкременты в дистальном отделе холедоха (Рисунок 8).

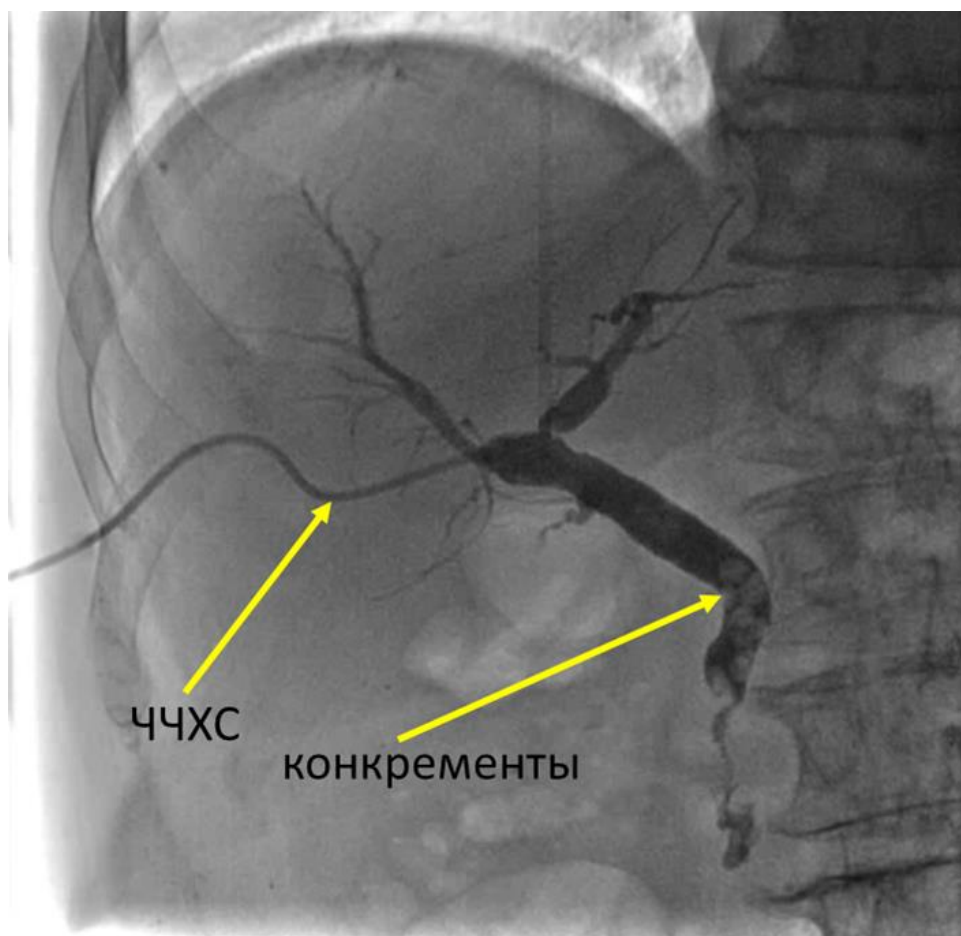


Рисунок 8 – Антеградная холангиография пациента 69 лет до проведения антеградной литотрипсии и гидравлической литоэкстракции

В дистальном отделе на фоне множественного холедохолитиаза была выявлена стриктура, в область стриктуры заведен проводник (Рисунок 9).

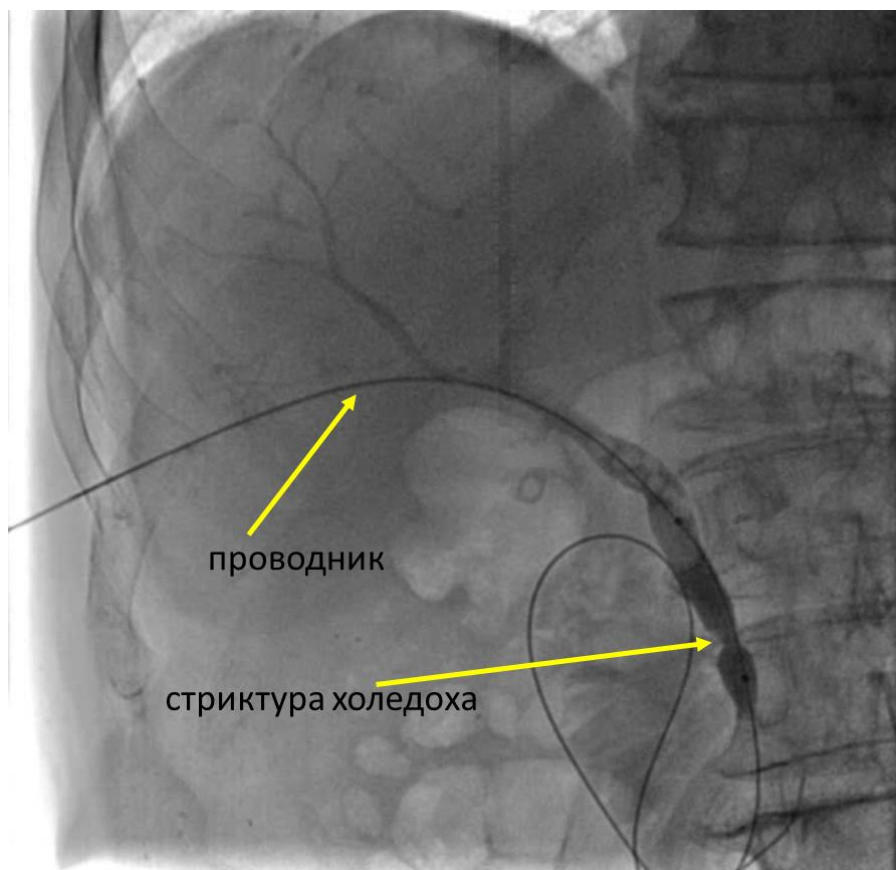


Рисунок 9 – Антеградная холангиография пациента 69 лет. Проводник заведен за стриктуру холедоха

Следующим этапом была выполнена антеградная баллонная дилатация стриктуры холедоха с механической литотрипсией конкрементов баллоном (Рисунок 10). Затем была проведена баллонная дилатация интрамуральной части холедоха (Рисунок 11).

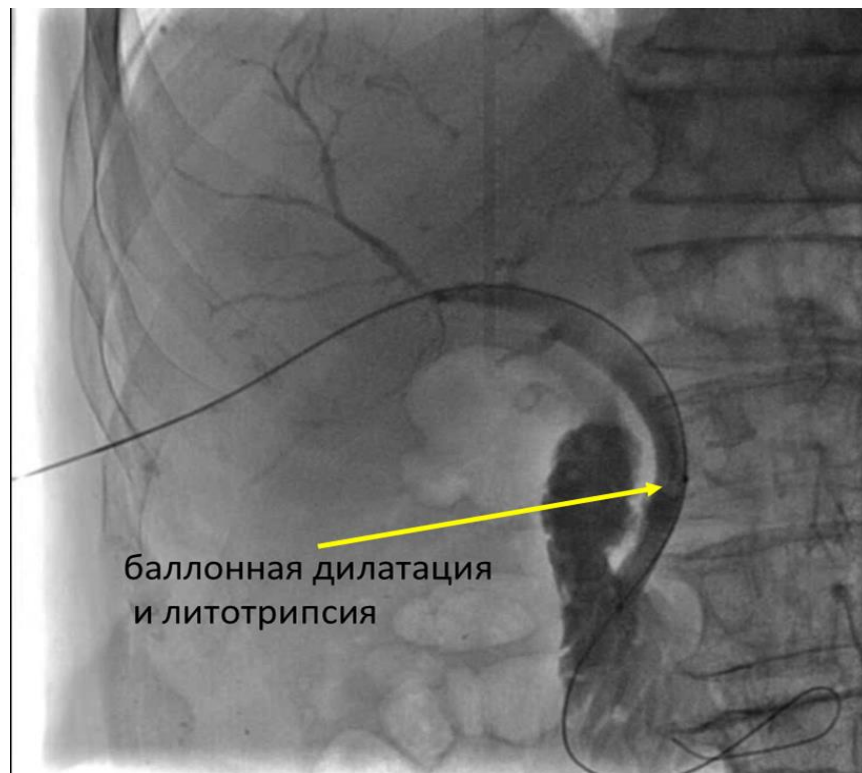


Рисунок 10 – Антеградная баллонная дилатация холедоха пациента 69 лет с низведением отломков конкрементов в двенадцатиперстную кишку

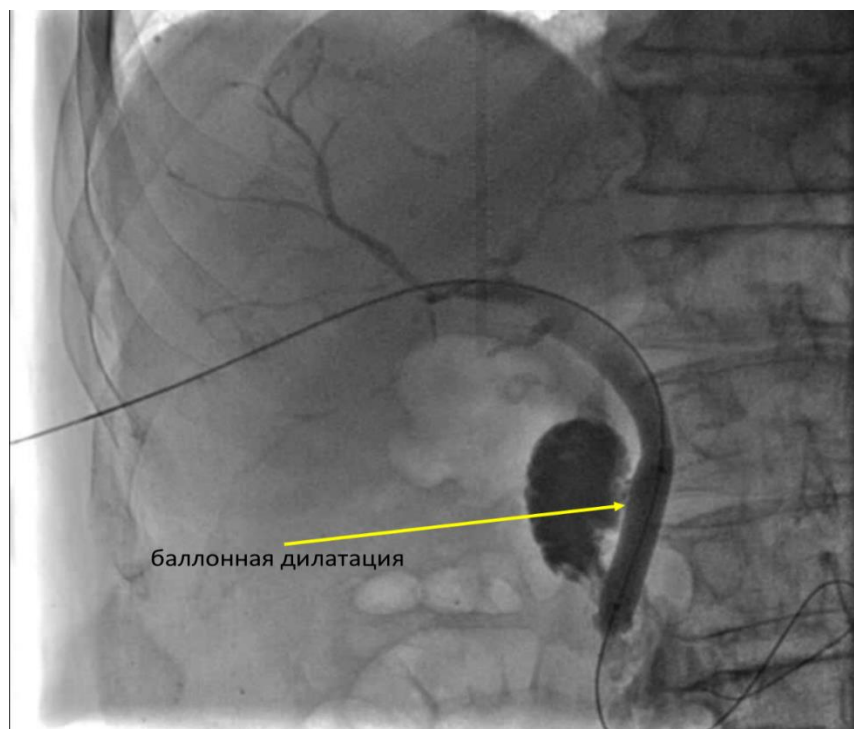


Рисунок 11 – Баллонная дилатация интрамуральной части холедоха пациента 69 лет

После баллонной дилатации была выполнена антеградная гидравлическая литоэкстракция отломков (Рисунок 12).

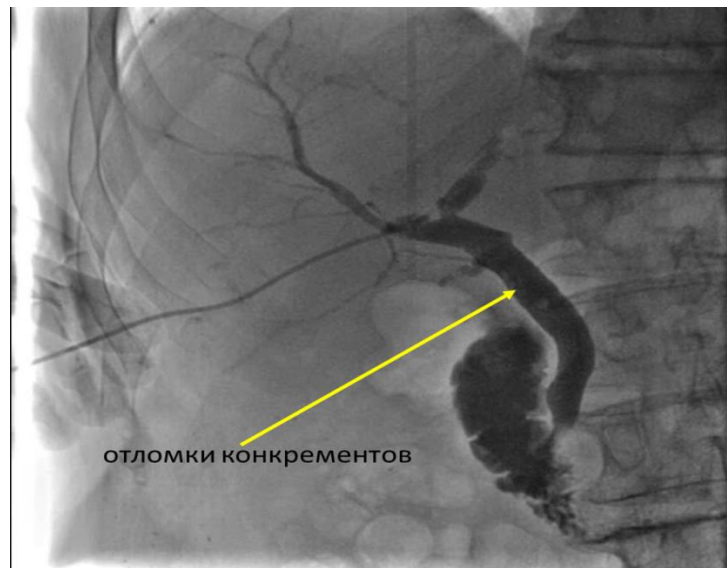


Рисунок 12 – Антеградная гидравлическая литоэкстракция пациента 69 лет

На завершающем этапе была выполнена контрольная антеградная холангиография (Рисунок 13).



Рисунок 13 – Контрольная антеградная холангиография пациента 69 лет

Динамика маркеров билирубинемии при поступлении и при выписке после оперативного лечения показана на рисунке 14.

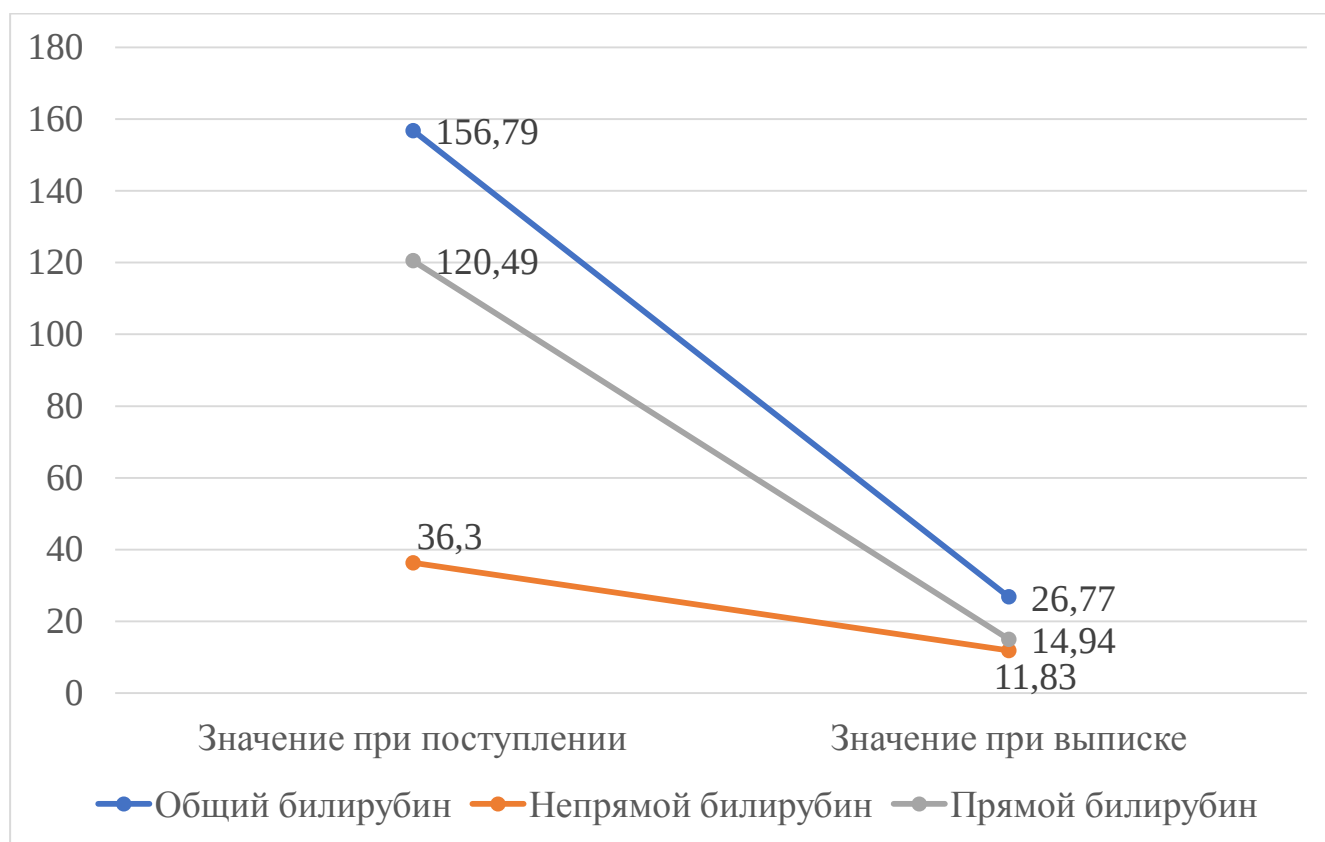


Рисунок 14 – Динамика маркеров билирубинемии при поступлении пациента 69 лет и при выписке, μмоль/л

Динамика маркеров цитолиза и холестаза при поступлении и при выписке после оперативного лечения показана на рисунке 15.

Отток желчи восстановлен. В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось.

Через 22 дня после оперативного вмешательства больного выписали, а затем через 2 месяца после купирования явлений реактивного воспаления пациенту была выполнена плановая видеолапароскопическая холецистэктомия в отделении хирургии КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул». Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось.

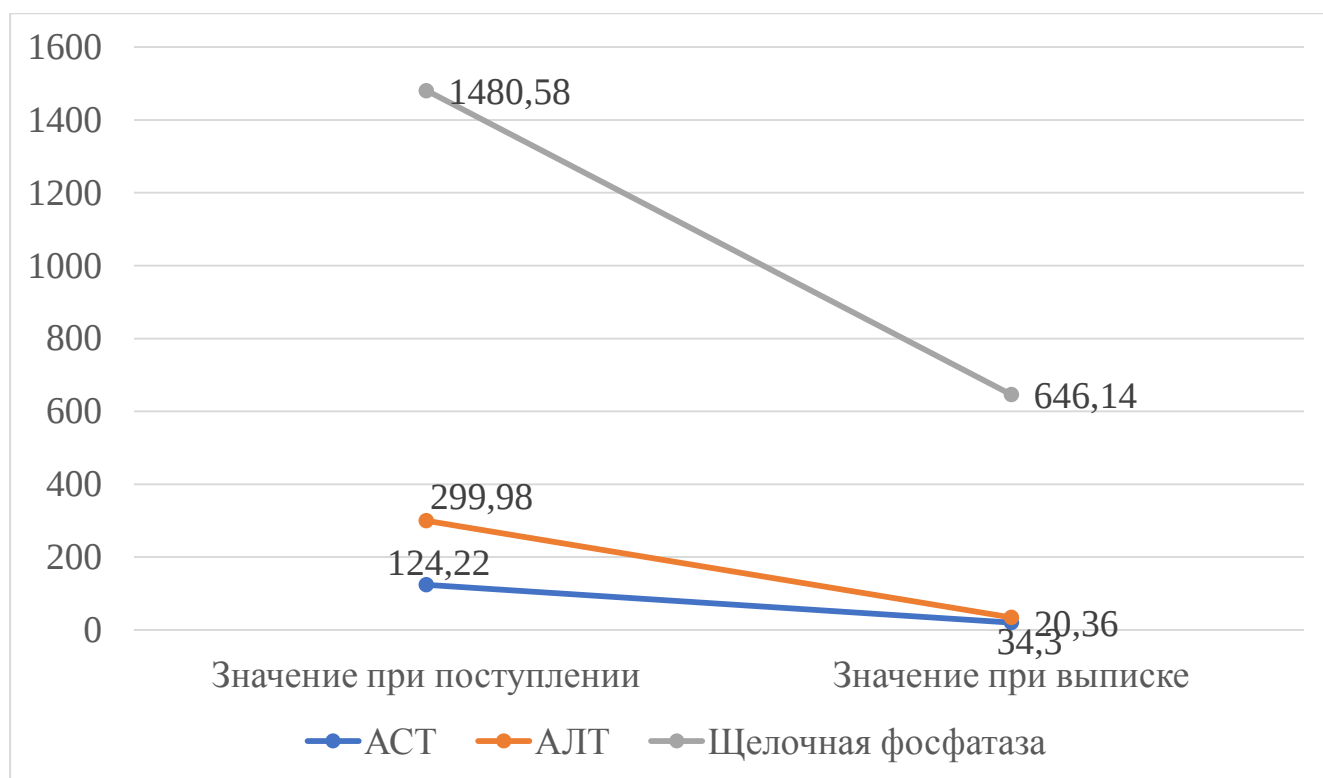


Рисунок 15 – Динамика маркеров цитолиза и холестаза при поступлении пациента 69 лет и при выписке, Ед/л

3.4 Послеоперационный период при комплексном хирургическом лечении с применением миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции

В первые сутки после оперативного вмешательства у больных были взяты контрольные лабораторные анализы в динамике. Уровень общей билирубинемии в основной группы после операции у большинства пациентов был в норме – у 29 пациентов (46,77 %), 20,6–84 $\mu\text{моль/л}$ – у 28 пациентов (45,16 %). Уровень общей билирубинемии в группе сравнения после операции у большинства пациентов был в норме – у 87 пациентов (49,15) %, 20,6–84 $\mu\text{моль/л}$ – у 88 пациентов (49,72 %). Сравнительный анализ значения общего билирубина после операции у больных холедохолитиазом в зависимости от миниинвазивной литотрипсии и антеградной литоэкстракции показал, что между группами не было статистически значимых различий (Таблица 15). Уровень маркеров цитолиза в

основной группе после операции у большинства больных был в норме у 37 (59,68 %) пациентов, в пределах 33–96 Ед/л – у 19 (30,65 %) пациентов. Уровень маркеров цитолиза в группе сравнения после операции у большинства больных был в норме у 125 (70,62 %) пациентов, в пределах 33–96 Ед/л – у 46 (25,99 %) пациентов. Сравнительный анализ значения печеночных ферментов после операции у больных холедохолитиазом в зависимости от миниинвазивной литотрипсии и антеградной литоэкстракции показал, что между группами не было статистически значимых различий (Таблица 16).

Таблица 15 – Сравнительная характеристика значения общего билирубина у больных с холедохолитиазом после операции

Общий билирубин, $\mu\text{моль/л}$	Группы больных				
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		p
	n	%	n	%	
0–20,5	29	46,77	87	49,15	> 0,1
20,6–84	28	45,16	88	49,72	> 0,1
85–169	3	4,84	2	1,13	> 0,1
≥ 170	1	1,61	0	0,00	> 0,1

Таблица 16 – Сравнительная характеристика значения печеночных ферментов у больных с холедохолитиазом после операции

Аланинаминотрансфераза/ аспартатаминотрансфераза, Ед/л	Группы больных				
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		p
	n	%	n	%	
3–32	37	59,68	125	70,62	> 0,1
33–96	19	30,65	46	25,99	> 0,1
97–640	6	9,68	6	3,39	> 0,1
больше 640	0	0,00	0	0,00	> 0,1

Уровень щелочной фосфатазы в обеих группах после операции у большинства больных был пределах 211–525 Ед/л у 41 пациента (66,13 %) основной группы и у 124 (70,06 %) пациентов группы сравнения. Сравнительный анализ маркера холестаза после операции у больных холедохолитиазом в зависимости от миниинвазивной литотрипсии и антеградной литоэкстракции показал, что между группами не было статистически значимых различий (Таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительная характеристика значения щелочной фосфатазы у больных с холедохолитиазом после операции

Щелочная фосфатаза, Ед/л	Группы больных				
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		p
	n	%	n	%	
35–105	3	4,84	4	2,26	> 0,1
106–210	7	11,29	24	13,56	> 0,1
211–525	41	66,13	124	70,06	> 0,1
больше 525	11	17,74	25	14,12	> 0,1

Сравнительный анализ показателей билирубинемии, цитолиза и холестаза в двух группах до и после операции выявил статистически значимое уменьшение всех маркеров в динамике после операции, а также отсутствие статистически значимых различий между значениями показателей после операции в основной группе, группе сравнения и группе контроля (Таблица 18).

В основной группе среди осложнений раннего послеоперационного периода большинство составили поствоспалительные стриктуры холедоха у 7 (11,29 %) больных и стерильные панкреонекрозы у 4 (6,45 % больных). В группе сравнения среди осложнений раннего послеоперационного периода большинство осложнений составили поствоспалительные стриктуры холедоха (19,21 %) и острые постгеморрагические анемии (7,34 %).

Таблица 18 – Сравнительный анализ показателей билирубинемии, цитолиза и холестаза в динамике у больных с холедохолитиазом

Показатель	Группа контроля		Группы больных								P ₁	P ₂	P ₃
			основная (n = 62)				сравнения (n = 177)						
			до операции		после операции		до операции		после операции				
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD			
Общий билирубин, моль/л	15,1	8,6	77,7	84,3	38,9	61,3	73,1	78,8	24,7	19,3	< 0,05	< 0,001	< 0,001
Непрямой билирубин, моль/л	10	5	34,4	41,8	14,5	17,7	23,3	28,8	12,2	10,9	< 0,05	< 0,01	< 0,001
Прямой билирубин, моль/л	5,1	2,6	61,3	66,2	26,5	50,6	43,7	53,4	13,9	15,2	< 0,05	< 0,001	< 0,001
АСТ, Ед/л	24,1	0,5	85,1	60,8	43,5	32,3	84,3	81,1	37,6	33,3	< 0,001	< 0,001	< 0,001
АЛТ, Ед/л	18,1	0,5	114,9	109,1	69,2	81,0	123,2	122,9	54,1	64,8	< 0,05	< 0,001	< 0,001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	118,5	55,8	757,4	540,3	470,6	442,3	744,0	645,8	397,7	288,1	< 0,05	< 0,001	< 0,001
Примечание: P ₁ – статистическая значимость различий до и после операции в основной группе, P ₂ – статистическая значимость различий до и после операции в группе сравнения, P ₃ – статистическая значимость различий между контролем и сравниваемыми группами до лечения и после лечения.													

При сравнении двух групп в основной группе было на 16,09 % меньше осложнений в раннем послеоперационном периоде ($p < 0,05$, Таблица 19).

Таблица 19 – Сравнительная характеристика осложнений раннего послеоперационного периода у больных с холедохолитиазом

Осложнение оперативного вмешательства	Группы больных				p
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		
	n	%	n	%	
Выпадение транскутанного чреспеченочного дренажа без развития желчного перитонита	0	0,00	4	2,26	> 0,1
Дислокация транскутанного чреспеченочного дренажа	2	3,23	1	0,56	> 0,1
Кровотечение из папиллотомной раны	2	3,23	9	5,08	> 0,1
Кровотечение из печени после чреспеченочного дренирования	1	1,61	3	1,69	> 0,1
Гематома печени	0	0,00	1	0,56	> 0,1
Острая постгеморрагическая анемия	3	4,84	13	7,34	> 0,1
Серома послеоперационного шва	0	0,00	4	2,26	> 0,1
Абсцесс подпеченочного пространства	1	1,61	2	1,13	> 0,1
Несостоятельность ГЕА	0	0,00	2	1,13	> 0,1
Наружные желчные свищи	0	0,00	6	3,39	> 0,1
Желчеистечение в брюшную полость с развитием локального перитонита	0	0,00	1	0,56	> 0,1
Дислокация дренажа по Пиковскому	1	1,61	5	2,82	> 0,1
Дислокация стента	3	4,84	2	1,13	> 0,1
Стерильный панкреонекроз	4	6,45	9	5,08	> 0,1
Острая послеоперационная кишечная непроходимость	0	0,00	1	0,56	> 0,1
Поствоспалительная стриктура холедоха	7	11,29	34	19,21	> 0,1
Всего	24	38,71	97	54,80	< 0,05

Сравнительный анализ осложнений раннего послеоперационного периода, стратифицированный по классификации Clavien – Dindo [73] показал, что в основной группе было на 16,09 % меньше осложнений в раннем послеоперационном периоде, потребовавших консервативного или оперативного лечения ($p < 0,05$; Таблица 20).

Таблица 20 – Сравнительная характеристика осложнений раннего послеоперационного периода у больных с холедохолитиазом, стратифицированных по классификации Clavien – Dindo [73]

Класс	Группы больных				
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		p
	n	%	n	%	
I	0	0,00	0	0,00	$> 0,1$
II	3	4,84	23	12,99	$> 0,1$
IIIA	15	24,19	53	29,94	$> 0,1$
IIIB	2	3,23	8	4,52	$> 0,1$
IVA	0	0,00	0	0,00	$> 0,1$
IVB	3	4,84	7	3,95	$> 0,1$
V	1	1,61	6	3,39	$> 0,1$
Всего	24	38,71	97	54,80	$< 0,05$

При этом менее четверти ранних послеоперационных осложнений в группе сравнения (22,68 %) являлись осложнениями миниинвазивных антеградных чрескожных чреспеченочных вмешательств. Большинство осложнений, наиболее значимо отягощавших состояние пациентов, увеличивавших длительность госпитализации, происходили после лапаротомных вмешательств, таких как наружное дренирование холедоха по Керу и Вишневскому, ГЕА и эндоскопических вмешательств, таких как ЭПСТ. Кроме того, именно пациенты после лапоротомных вмешательств имели клинически значимые осложнения в позднем послеоперационном периоде.

В основной группе осложнений в отдаленном послеоперационном периоде было 3 (4,84 %) рубцовых стеноза холедоха. В группе сравнения среди осложнений отдаленного послеоперационного периода было 17 (9,60 %) рецидивов холедохолитиаза и 12 (6,78 %) рубцовых стенозов холедоха. Сравнительный анализ осложнений отдаленного послеоперационного периода показал, что в основной группе было на 11,54 % меньше осложнений в отдаленном послеоперационном периоде ($p < 0,05$; Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнительная характеристика осложнений отдаленного послеоперационного периода у больных холедохолитиазом

Осложнение оперативного вмешательства	Группы больных				p
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		
	n	%	n	%	
Рецидив холедохолитиаза	0	0,00	17	9,60	< 0,05
Рубцовый стеноз холедоха	3	4,84	12	6,78	> 0,1
Всего	3	4,84	29	16,38	< 0,05

Значительная часть осложнений в группе сравнения явилась результатом проведения открытых лапаротомных вмешательств из-за отсутствия технической возможности применения традиционных миниинвазивных вмешательств. При этом методики миниинвазивной механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции позволили избежать лапаротомных вмешательств в основной группе, имея низкий процент ранних и отдаленных послеоперационных осложнений.

Резюме

Внедрение вспомогательных антеградных манипуляций после транскутанного чреспеченочного дренирования желчных протоков позволяет снизить общее количество осложнений транспапиллярных вмешательств на 1,54 %.

У всех пациентов основной группы и группы сравнения удалось ликвидировать клинику подпеченочной желтухи. При этом в основной группе, в которой применялись механическая литотрипсия и антеградная гидравлическая литоэкстракция, было статистически значимо меньше осложнений как в раннем (на 16,09 %), так и в отдаленном (на 11,54 %) послеоперационном периоде по сравнению с группой, где при неэффективности миниинвазивных методов применялись открытые хирургические вмешательства. При этом лишь малая доля осложнений основной группы (4,84 %) были осложнениями после антеградных вмешательств – дислокация транскутанного чреспеченочного дренажа и кровотечение из печени после чреспеченочного дренирования.

Большинство осложнений раннего послеоперационного периода в группе сравнения (77,32 %), такие как кровотечение из папиллотомной раны, острая постгеморрагическая анемия, серома послеоперационного шва, абсцесс подпеченочного пространства, несостоятельность ГЕА, желчеистечение в брюшную полость с развитием локального перитонита, дислокация дренажа по Пиковскому, дислокация стента, стерильный панкреонекроз, острая послеоперационная кишечная непроходимость, поствоспалительная стриктура холедоха были осложнениями открытых хирургических вмешательств и множественных повторных эндоскопических вмешательств, которых в основной группе удалось избежать, благодаря применению миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции.

Таким образом, миниинвазивная литотрипсия и антеградная гидравлическая литоэкстракция являются методами выбора у пациентов с холедохолитиазом, показанными в тех случаях, когда традиционные миниинвазивные эндоскопические и видеолапароскопические методы литоэкстракции неэффективны или технически невыполнимы, позволяющими избежать выполнения открытых лапаротомных хирургических вмешательств и связанных с ними осложнений, что особенно важно у пациентов старше 70 лет с мультиморбидностью.

ГЛАВА 4 КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕГАХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ, ОСЛОЖНЕННЫХ ОБСТРУКТИВНОЙ ЖЕЛТУХОЙ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНТАКТНОЙ ЭЛЕКТРОИМПУЛЬСНОЙ ЛИТОТРИПСИИ

4.1 Экспериментальное исследование безопасности контактной электроимпульсной литотрипсии

В открытом нерандомизированном проспективном экспериментальном исследовании по оценке безопасности контактной электроимпульсной литотрипсии у 3 лабораторных животных было выполнено 8 контактных электроимпульсных литотрипсий. Были созданы условия мегахолодохолитиаза путем внедрения в просвет общего желчного протока конкремента диаметром более 20 мм, полностью перекрывающего просвет и повреждающего слизистую оболочку холедоха, после чего проводилась контактная электроимпульсная литотрипсия на аппарате наноимпульсного литотриптора «УРОЛИТ-107» 2-4 импульсами с частотой 2 Гц и мощностью 3 Вт через лапаротомический доступ до полной деструкции камня на мелкие осколки зондами для литотрипсии диаметром 2 Fr (0,7 мм) длиной 1 200 мм. После выведения животного из эксперимента проводилось сравнительное гистологическое исследование препаратов общего желчного протока, разделенных на две группы:

- 1) в основной группе было 8 препаратов, взятых из участков холедоха, где проводилась контактная электроимпульсная литотрипсия;
- 2) в группе сравнения было 8 препаратов, взятых из участков холедоха, где не проводилось контактной электроимпульсной литотрипсии.

Сравнительная характеристика патоморфологических изменений препаратов холедоха представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Сравнительная характеристика патоморфологических изменений препаратов холедоха

Патоморфологические изменения	Группы препаратов				
	основная (n = 8)		сравнения (n = 8)		p
	n	%	n	%	
Оголение базальной мембраны	1	12,5	0	0	> 0,1
Некротически измененная фиброзная строма	1	12,5	0	0	> 0,1
Инфильтрация подслизистого слоя лимфоцитами и плазматическими клетками	3	37,5	0	0	> 0,1

Для иллюстрации приводим результаты гистологического исследования препарата из участка холедоха, на котором проводилась контактная электроимпульсная литотрипсия: Слизистая оболочка холедоха на большинстве участков выстлана сохранным уплощенным эпителием с округлыми ядрами, подслизистый слой умеренно инфильтрирован лимфоцитами и плазматическими клетками, сосуды полнокровны (Рисунок 16).

В тоже время отмечаются участки со слущенным эпителием, базальная мембрана на этих участках оголена. Фиброзная строма в таких участках отечная, некротически изменена, гомогенного розового цвета. Ткани глубоких слоев стенки холедоха сохранены (Рисунок 17).

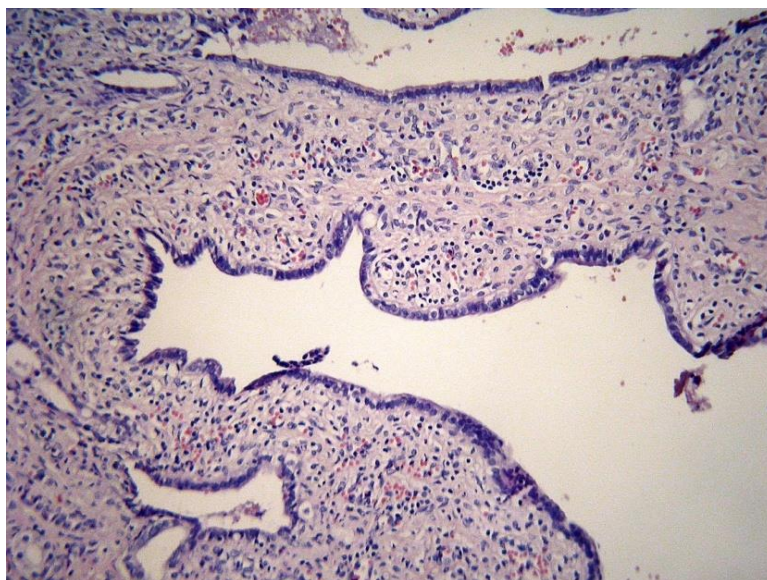


Рисунок 16 – Сохранная слизистая оболочка холедоха выстлана уплощенным эпителием с округлыми ядрами, подслизистый слой умеренно инфильтрирован лимфоцитами и плазматическими клетками. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 200$

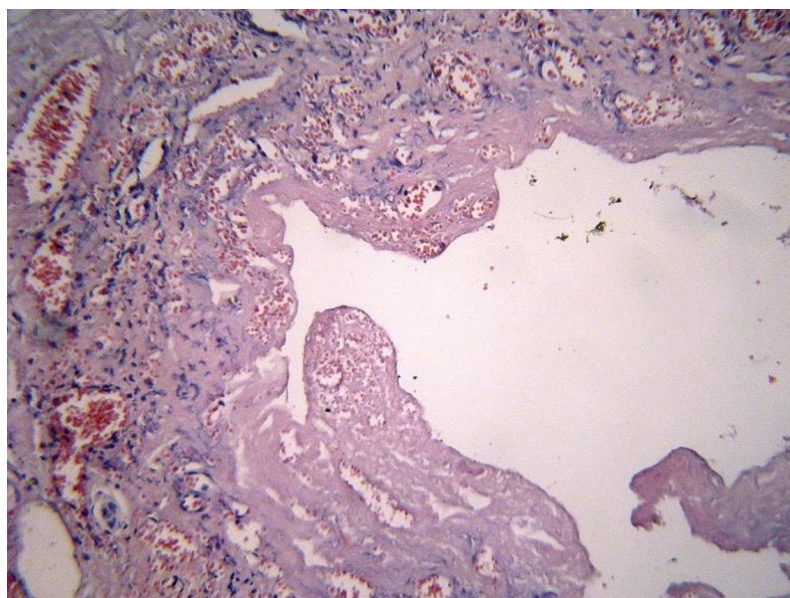


Рисунок 17 – Участки холедоха со слущенным эпителием: базальная мембрана оголена, подслизистая фиброзная строма отечная, некротически изменена, гомогенного розового цвета. Ткани глубоких слоев стенки холедоха сохранены

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Сравнительный анализ патоморфологических изменений показал отсутствие статистически значимых различий между препаратами, взятыми из участков холедоха, где проводилась контактная электроимпульсная литотрипсия, и где она не проводилась. При этом глубокие слои стенки холедоха на всех препаратах были сохранены, перфорации стенки холедоха не было, патоморфологических изменений, свидетельствующих о термическом или электрическом повреждении стенки холедоха не было.

Таким образом, контактная электроимпульсная литотрипсия является безопасным методом, не сопровождающимся развитием клинически значимых осложнений при дроблении на мощности не более 3 Вт.

4.2 Клиническая характеристика больных, у которых проводилось комплексное лечение с применением контактной электроимпульсной литотрипсии

В сравнительное исследование по оценке эффективности комплексного лечения больных мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, с использованием КЭЛ включено 47 пациентов.

Больные были разделены на две группы:

- основная группа включала 15 пациентов с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, в хирургическом лечении которых использовалась КЭЛ;
- группа сравнения включала 32 пациента с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, в хирургическом лечении которых не использовалась КЭЛ.

В основной группе самый большой удельный вес составили пациенты в возрасте семидесяти лет и старше (60,00 %). Пациенты в возрасте от шестидесяти до семидесяти лет (26,67 %) и в возрасте младше шестидесяти лет (13,33 %) составили равные доли.

В группе сравнения самый большой удельный вес составили пациенты в возрасте от шестидесяти до семидесяти лет (46,88 %). Несколько меньше было больных в возрасте семидесяти лет и старше (34,38 %). Наименьшее количество пациентов были в возрасте младше шестидесяти лет (15,63 %).

Сравнительный анализ возраста у больных мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, показал, что обе группы сопоставимы по возрасту (Таблица 23).

Таблица 23 – Сравнительная характеристика возраста у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой

Возраст больных, лет	Группы больных				
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		p
	n	%	n	%	
до 60	2	13,33	5	15,63	> 0,1
от 60 до 70	4	26,67	15	46,88	> 0,1
70 и больше	9	60,00	11	34,38	> 0,1

В основной группе количество пациентов мужского пола составило 26,67 %, женского пола – 73,33 %. В группе сравнения мужской пол составил 31,25 %, женский пол составил 68,75 %. Сравнительный анализ пола у больных мегахоледохолитиазом показал, что в основной группе и группе сравнения было статистически достоверно больше женщин, чем мужчин. Между группами отсутствовали статистически значимые различия по полу (Таблица 24).

Таблица 24 – Сравнительная характеристика пола у больных с мегахоledохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой

Пол	Группы больных				
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		p
	n	%	n	%	
мужской	4	26,67	10	31,25	> 0,1
женский	11	73,33	22	68,75	> 0,1
p	< 0,05		< 0,01		—

В основной группе анамнез от момента выявления заболевания до госпитализации варьировал: от 2 недель до месяца было 4 (26,67 %) пациента; более месяца – 6 (40,00 %); меньше 2 недель – 5 (33,33 %). В группе сравнения анамнез от момента выявления заболевания до госпитализации варьировал: от 2 недель до месяца было 6 (18,75 %) пациентов; более месяца – 14 (43,75 %); меньше 2 недель – 12 (37,50 %).

Сравнительный анализ анамнеза от момента выявления заболевания до госпитализации у больных мегахоledохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, показал, что продолжительность заболевания от момента выявления до госпитализации в основной группе и группе сравнения статистически значимо не отличалась (Таблица 25).

Среди осложнений мегахоledохолитиаза у всех больных в основной группе до операции была МЖ. Частым осложнением был холангит – у 9 (60,00 %) пациентов. Так же в основной группе были флегмонозный холецистит у 3 (20,00 %) пациентов и синдром Мирризи (6,67 %), сепсис и полиорганная недостаточность у 2 (13,33 %) пациентов. Среди осложнений мегахоledохолитиаза у всех больных в группе сравнения до операции была МЖ. Частым осложнением был холангит – у 10 (31,25 %) пациентов. Так же в группе сравнения были флегмонозный холецистит – у 1 (3,13 %) пациента, сепсис и полиорганная недостаточность – у 1 (3,13 %) пациента.

Таблица 25 – Сравнительная характеристика длительности анамнеза заболевания от момента выявления до госпитализации у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой

Длительность анамнеза заболевания, дней	Группы больных				
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		p
	n	%	n	%	
до 14	5	33,33	12	37,50	> 0,1
от 14 до 31	4	26,67	6	18,75	> 0,1
31 и больше	6	40,00	14	43,75	> 0,1

Сравнительный анализ осложнений основного заболевания у больных мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, показал отсутствие статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения (Таблица 26).

Среди сопутствующих заболеваний у больных в основной группе наиболее часто отмечена гипертоническая болезнь (66,67 %), в том числе с ХСН (26,67 %). Кроме того, у этих больных наблюдались сахарный диабет (13,33 %), хроническая анемия (20,00 %), мерцательная аритмия, тахисистолическая форма (20,00 %), а также – единично – стенокардия напряжения с ПИКС, хронический панкреатит (по 6,67 %).

В группе сравнения среди сопутствующих заболеваний у 53,13 % больных отмечена гипертоническая болезнь, в том числе с ХСН – у 25 % больных. Кроме того, у этой группы пациентов наблюдались сахарный диабет (15,63 %), хроническая анемия (9,38 %), мерцательная аритмия, тахисистолическая форма и мочекаменная болезнь с ХПН (по 6,25 %), стенокардия напряжения с ПИКС (3,13 %).

Таблица 26 – Сравнительная характеристика осложнений основного заболевания у больных с мегахоледохолитиазом

Осложнение	Группы больных				
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		p
	n	%	n	%	
Мж	15	100,00	32	100	> 0,1
Холангит	9	60,00	10	31,25	> 0,1
Флегмонозный холецистит	3	20,00	1	3,13	> 0,1
Синдром Мирризи	1	6,67	0	0,0	> 0,1
Сепсис, полиорганная недостаточность	2	13,33	1	3,13	> 0,1

Сравнительный анализ сопутствующей патологии у больных мегахоледохолитиазом показал, что в основной группе и группе сравнения наиболее частым сопутствующим заболеванием была гипертоническая болезнь. Статистически значимых различий между группами по сопутствующим заболеваниям не было (Таблица 27). При этом более 80 % пациентов с мультиморбидностью в основной группе и группе сравнения составили пациенты в возрасте старше 70 лет.

Уровень общей билирубинемии в основной группе до хирургического лечения у большей части больных был ниже 85 $\mu\text{моль/л}$ – у 9 (60,00 %) пациентов, от 85 до 169 $\mu\text{моль/л}$ – у 4 (26,67 %) пациентов.

Таблица 27 – Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой

Сопутствующее заболевание	Группы больных				
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		p
	n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6
Сахарный диабет	2	13,33	5	15,63	> 0,1
Гипертоническая болезнь, в том числе с ХСН	10 4	66,67 26,67	17 8	53,13 25	> 0,1 > 0,1

Продолжение таблицы 27

1	2	3	4	5	6
Стенокардия напряжения, в том числе с ПИКС	1 0	6,67 0	1 1	3,13 3,13	> 0,1
Хроническая анемия	3	20,00	3	9,38	> 0,1
Мерцательная аритмия. Тахисистолическая форма	3	20,00	2	6,25	> 0,1
Хронический вирусный гепатит	1	6,67	1	3,13	> 0,1
Мочекаменная болезнь, в том числе с ХПН	0 0	0 0	2 2	6,25 6,25	> 0,1 > 0,1
Хронический панкреатит	1	6,67	0	0	> 0,1

Уровень общей билирубинемии в группе сравнения до хирургического лечения у большей части больных был 20,6–84 $\mu\text{моль/л}$ – у 14 (43,75 %) пациентов, от 85 до 169 $\mu\text{моль/л}$ – у 12 (37,50 %) пациентов.

Сравнительный анализ значения общего билирубина до операции у больных мегахолодохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, показал, что в основной группе и группе сравнения уровень билирубина статистически значимо не отличался (Таблица 28).

Значение печеночных ферментов в основной группе до операции у большинства больных был повышен в пределах 33–96 Ед/л – у 7 пациентов (46,67 %), в пределах 97–640 Ед/л – у 4 пациентов (26,67 %), в пределах нормы – у 4 пациентов (26,67 %).

Таблица 28 – Сравнительная характеристика значения общего билирубина у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, до операции

Общий билирубин, $\mu\text{моль/л}$	Группы больных				
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		p
	n	%	n	%	
0,0–20,5	2	13,33	4	12,50	> 0,1
20,6–84	9	60,00	14	43,75	> 0,1
85–169	4	26,67	12	37,50	> 0,1
≥ 170	0	0	2	6,25	> 0,1

Уровень печеночных ферментов в группе сравнения до операции у большинства больных был в пределах 33–96 Ед/л – у 24 пациентов (75,00 %), в пределах 97–640 Ед/л – у 7 пациентов (21,88 %).

Сравнительный анализ значения печеночных ферментов до операции у больных мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, показал, что в основной группе уровень печеночных ферментов статистически значимо не отличался от данных группы сравнения (Таблица 29).

Уровень щелочной фосфатазы в основной группе и группе сравнения до операции у большинства больных был больше 525 Ед/л – у 11 пациентов (73,34 %) и у 27 (84,38 %) пациентов соответственно.

Таблица 29 – Сравнительная характеристика значения печеночных ферментов у больных с мегахолодохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, до операции

Аланинаминотрансфераза/ аспартатаминотрансфераза, Ед/л	Группы больных				
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		p
	n	%	n	%	
3–32	4	26,67	1	3,13	> 0,1
33–96	7	46,67	24	75,00	> 0,1
97–640	4	26,67	7	21,88	> 0,1
больше 640	0	0,0	0	0,0	> 0,1

Сравнительный анализ значения щелочной фосфатазы у больных мегахолодохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, до операции показал, что в основной группе и группе сравнения уровень щелочной фосфатазы статистически значимо не отличался (Таблица 30).

Таблица 30 – Сравнительная характеристика значения щелочной фосфатазы у больных с мегахолодохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, до операции

Щелочная фосфатаза, Ед/л	Группы больных				
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		p
	n	%	n	%	
35–105	0	0	0	0	> 0,1
106–210	2	13,33	1	3,13	> 0,1
211–525	2	13,33	4	12,50	> 0,1
больше 525	11	73,34	27	84,38	> 0,1

4.3 Комплексное хирургическое лечение с применением контактной электроимпульсной литотрипсии

В основной группе наиболее распространенными оперативными вмешательствами были эндоскопические – у 20 (46,15 %) пациентов, в том числе ЭПСТ – у 9 (17,31 %), баллонная дилатация холедоха и холедохолитозэкстракция с ревизией холедоха корзинкой Dormia – по 7 (13,46 %). Антеградные вмешательства выполнены у 12 (23,08 %) больных, в том числе ЧЧХС – 8 (15,38 %), баллонная дилатация ампулы БДС – 5 (9,62 %).

В группе сравнения наиболее распространенными оперативными вмешательствами были эндоскопические – у 54 (58,06 %) пациентов, в том числе ЭПСТ – у 16 (17,20 %), баллонная дилатация холедоха – у 11 (11,83 %) и холедохолитозэкстракция с ревизией холедоха корзинкой Dormia – у 23 (24,73 %). Антеградные вмешательства выполнены у 20 (20,50 %) больных, в том числе ЧЧХС – у 10 (10,75 %), баллонная дилатация ампулы БДС – у 10 (10,75 %).

Сравнительный анализ оперативных вмешательств у больных мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, показал, что между группами не было статистически значимых различий, за исключением того, что в основной группе применялась КЭЛ (Таблица 31). В основной группе при неэффективности антеградных и ретроградных методов лечения применялась КЭЛ, в то время как в группе сравнения применялись лапаротомные операции.

У всех пациентов основной группы проводилась контактная электроимпульсная литотрипсия на аппарате наноимпульсного литотриптора «УРОЛИТ-107» (ООО «МедЛайн», Россия) по ТУ 9442-001-76648092-2006 зондами для литотрипсии диаметром 2 Fr (0,7 мм) длиной 1 200 мм 2–4 импульсами с частотой 2 Гц и мощностью 2–3 Вт через антеградный и ретроградный доступ до полной деструкции камня на мелкие осколки. После получения антеградного доступа по ЧЧХС заводился проводник, по которому с помощью дуоденоскопа канюлировался БДС.

Таблица 31 – Сравнительная характеристика оперативных вмешательств у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой

Название операции	Группы больных				p
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		
	n	%	n	%	
Эндоскопические вмешательства, в т. ч.	24	46,15	54	58,06	> 0,1
ЭПСТ	9	17,31	16	17,20	> 0,1
Стентирование холедоха и БДС	1	1,92	3	3,23	> 0,1
Баллонная дилатация холедоха	7	13,46	11	11,83	> 0,1
Холедохолитоэкстракция с ревизией холедоха корзинкой Дормиа	7	13,46	23	24,73	> 0,1
назобилиарное дренирование	0	0,00	1	1,08	> 0,1
Транскутанные чреспеченочные вмешательства, в т. ч.	12	23,08	20	20,50	> 0,1
ЧЧХС	8	15,38	10	10,75	> 0,1
баллонная дилатация ампулы БДС	5	9,62	10	10,75	> 0,1
КЭЛ	15	28,85	0	0,00	< 0,001
ГЕА на выключенной по Ру петле	0	0,00	8	8,60	> 0,05
ХЛЭ с дренированием холедоха по Керу	1	1,92	7	7,53	> 0,1
ХЛЭ с дренированием холедоха по Вишневскому	0	0	2	2,15	> 0,1
ЛХЭ с дренированием холедоха по Пиковскому	1	1,92	12	12,90	> 0,05
Всего	52	100	93	100	—

По проводнику заводился ДРОС-катетер, который фиксировался в зоне конfluence долевых желчных протоков. Затем проводилась холедохоскопия трансназальным гастроскопом, после чего через антеградный и/или ретроградный доступ под визуальным и/или рентгеновским контролем проводилась контактная электроимпульсная литотрипсия (Рисунок 18) (Патент РФ № 2779087) (Приложение Б).

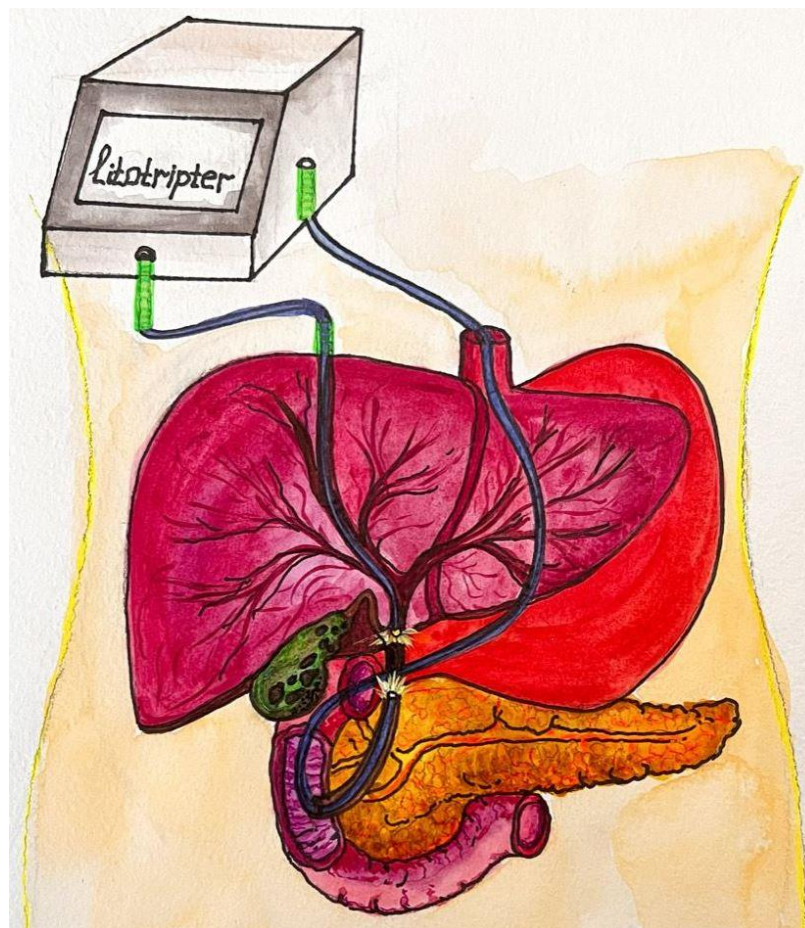


Рисунок 18 – Схема проведения контактной электроимпульсной литотрипсии

У 4 пациентов основной группы проводилась ретроградная контактная электроимпульсная литотрипсия.

Для иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Пациент А, 67 лет, находился на стационарном лечении с клиникой механической желтухи. При УЗИ ОБП выявлен холецистолитиаз и холедохолитиаз с синдромом билиарной гипертензии. Установлен диагноз: «ЖКБ: Холедохолитиаз. Хронический калькулезный холецистит. Обструктивная желтуха легкой степени тяжести. Гипертоническая болезнь 2 ст., риск 4, ХСН 0». На первом этапе больному была выполнена ЭПСТ, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), баллонная дилатация холедоха, стентирование холедоха с целью декомпрессии желчных протоков и купирования клиники обструктивной желтухи. На ЭРХПГ визуализируется холедох,

расширенный с крутым изгибом общего печеночного протока, в проксимальной части общего печеночного протока лоцируется конкремент до 15 мм диаметром (Рисунок 19).

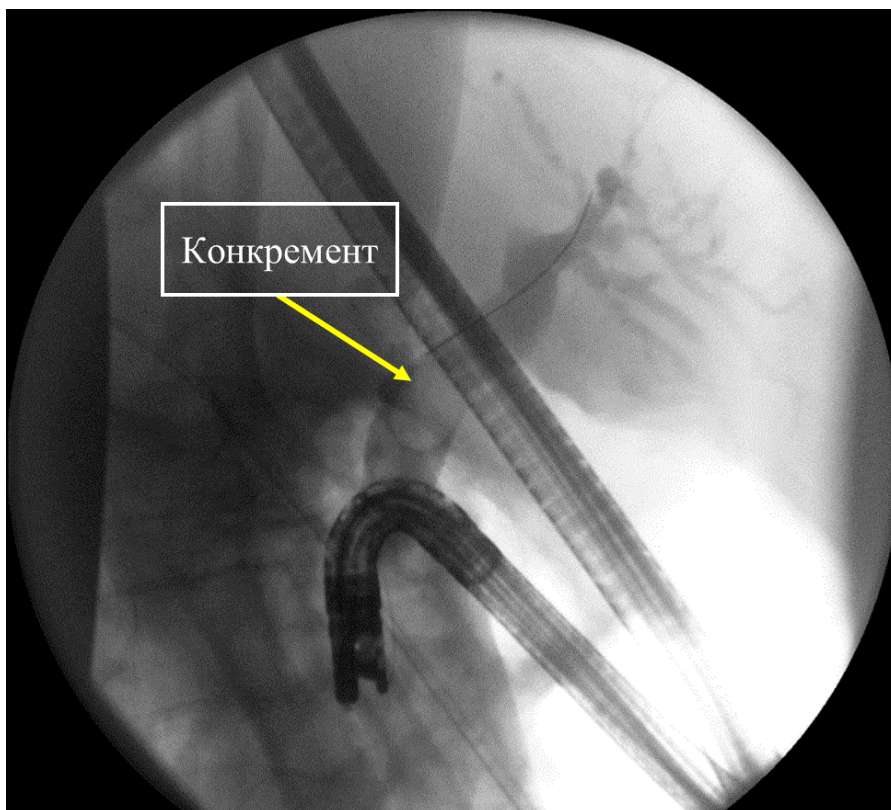


Рисунок 19 – Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография пациента 67 лет. Крупный конкремент в просвете холедоха

Захватить, либо сдвинуть камень корзинкой Дормиа и зондом Фогарти не удалось. При этом при введении корзинки Дормиа в холедох камень дислоцировался и вклинился в левый долеой печеночный проток (Рисунок 20).

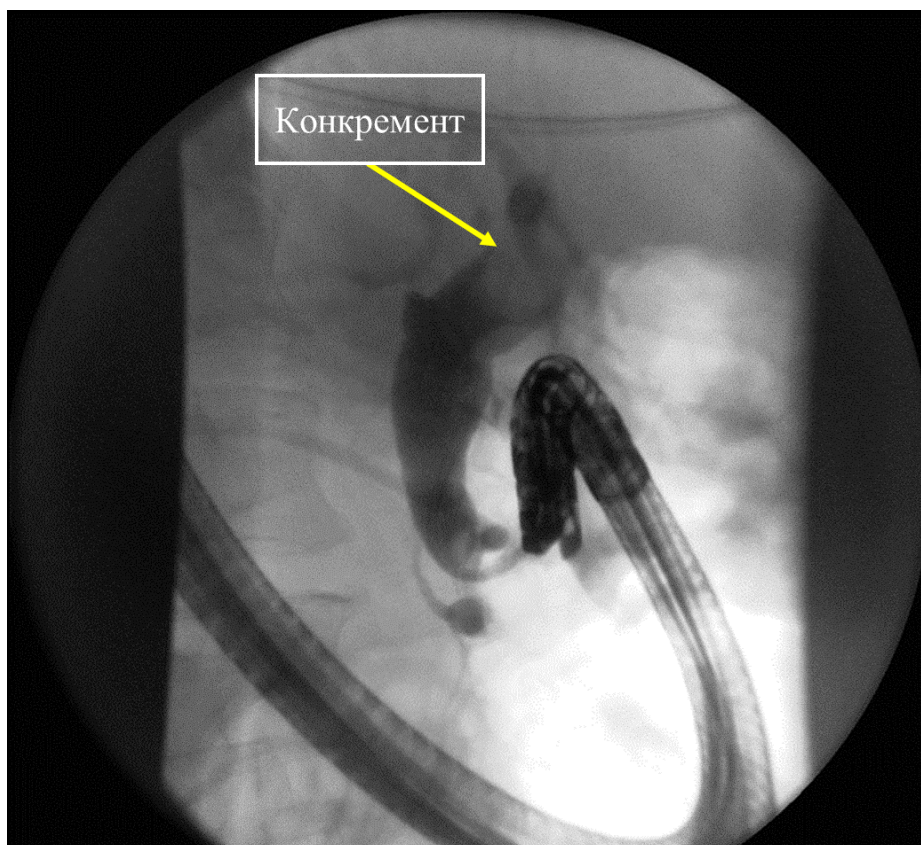


Рисунок 20 – Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография пациента 67 лет. При введении корзинки Дормиа камень вклинился в левый долевым протоком

Технической возможности выполнения механической литотрипсии и РЭЛ не было. Была проведена санация холедоха 0,9 % физиологическим раствором, отмылся «сладж» и фибрин. В просвет холедоха установлен дренаж двойной стент пигтейл 10 Fr, 10 см. На фоне субфебрильной температуры в послеоперационном периоде в течение 5 дней и интраоперационных данных смывов из холедоха больному диагностирован гнойный холангит, лечение скорректировано. Установлен диагноз: «ЖКБ: Холедохолитиаз. Хронический калькулезный холецистит. МЖ легкой степени тяжести. Гнойный холангит. Гипертоническая болезнь 2 ст., риск 4, ХСН 0». Через 5 дней на втором этапе больному было выполнено удаление стента, ЭПСТ, ЭРХПГ, баллонная дилатация холедоха, холедохоскопия, контактная литотрипсия, литоэкстракция из холедоха. Больному была проведена дополнительная ЭПСТ протяженностью 10 мм. На

проводнике проведена баллонная дилатация интрамуральной части холедоха до 11 мм 6 атм. На ЭРХПГ в просвете левого долевого протока стоит конкремент. Захватить корзинкой Дормиа камень не удалось, провести за камень проводник также не удалось. В сегментарный проток правой доли печени заведено DPOC MTW направляющий катетер для исследования внутрипеченочных желчных протоков. Баллон раздут, зафиксирован. Видеодуоденоскоп извлечен. По DPOC-устройству в просвет холедоха заведен трансназальный видеогастроскоп. Виден конкремент, фиксированный плотно в просвете левого долевого протока (Рисунок 21).

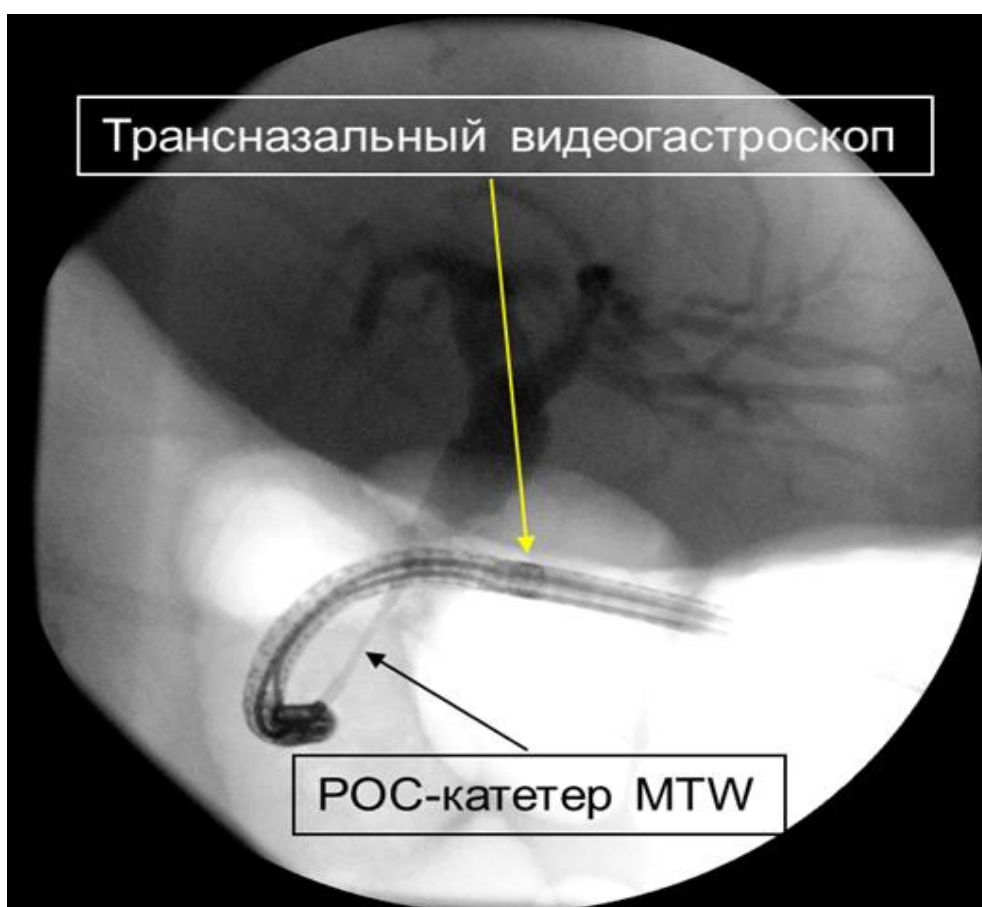


Рисунок 21 – Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография пациента 67 лет. Низведение конкремента РОС MTW направляющим катетером для исследования внутрипеченочных желчных протоков

Баллоном РОС-катетер конкремент с трудностями низведен в среднюю треть холедоха, где он застрял (Рисунок 22).

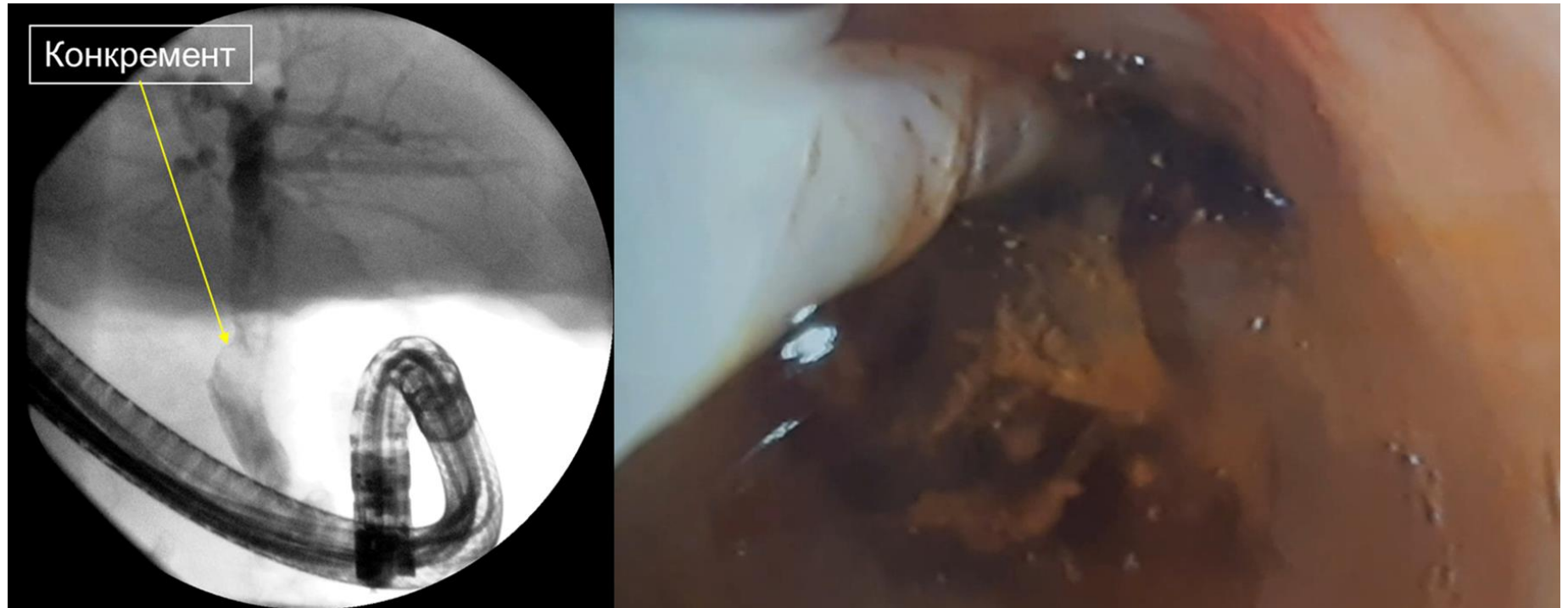


Рисунок 22 – Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография пациента 67 лет. Транспапиллярная видеохоледохоскопия. Низведенный камень застрял в дистальной части холедоха

Захватить камень корзинкой Dormia не удастся. РОС-катетер после того, как баллон был сдут, извлечен. Видеогастроскоп извлечен. Заведен видеодуоденоскоп. В просвет холедоха заведен пушер 8,5 Fr. По нему к камню подведен зонд для дробления. Проведена контактная эндоскопическая электроимпульсная литотрипсия 2 Вт, 2 Гц (Рисунок 23). На проводнике за конкремент заведен баллон Фогарти и камень вытолкнут в просвет ДПК.



Рисунок 23 – Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография пациента 67 лет. Транспапиллярная видеохоледохоскопия. Контактная эндоскопическая электроимпульсная литотрипсия

Динамика маркеров билирубинемии при поступлении и при выписке после оперативного лечения показана на рисунке 24.

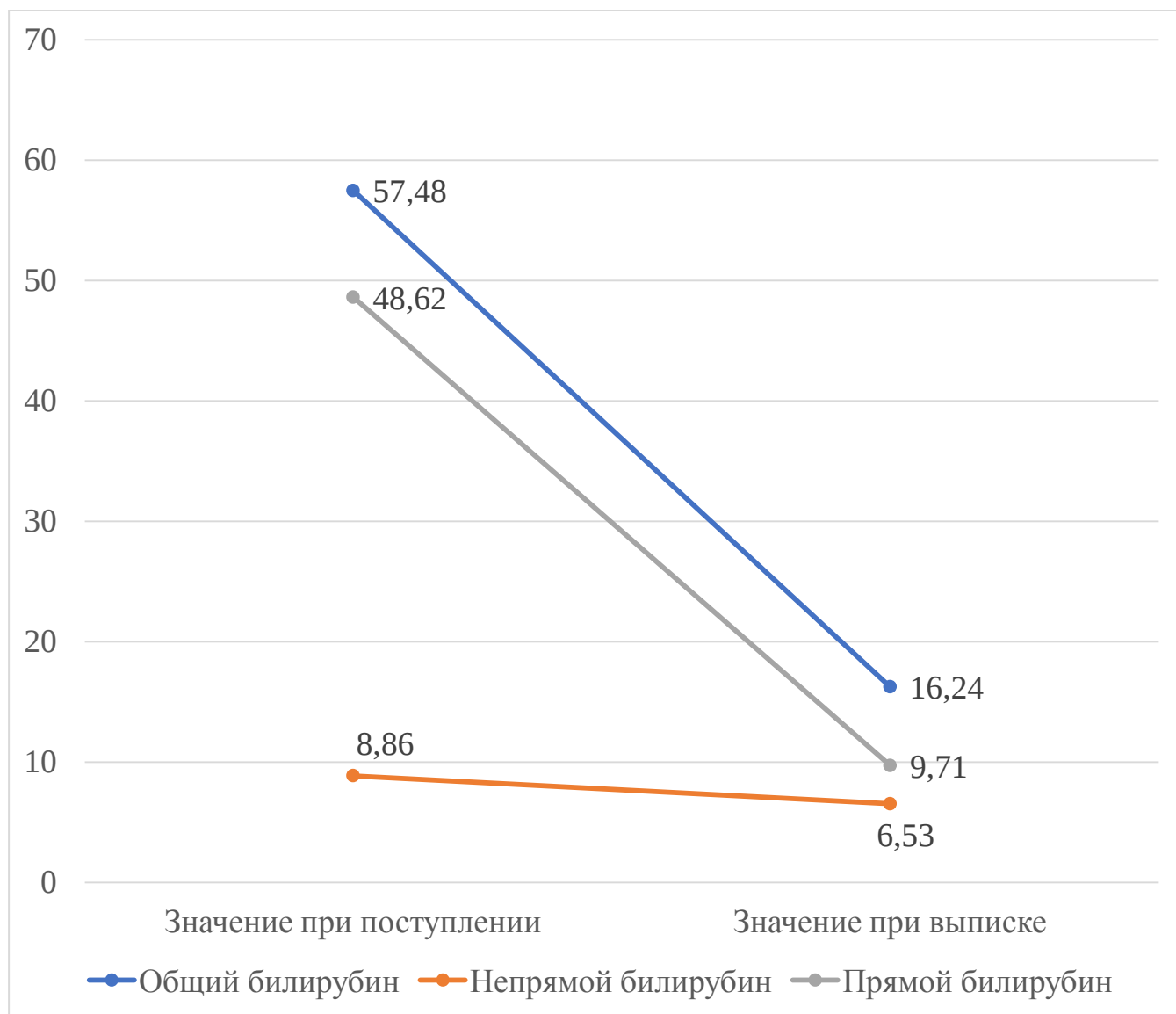


Рисунок 24 – Динамика маркеров билирубинемии при поступлении пациента 67 лет и при выписке, μмоль/л

Динамика маркеров цитолиза и холестаза при поступлении и при выписке после оперативного лечения показана на рисунке 25.

Клиника обструктивной желтухи, холангита была купирована. В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось.

Через 3 дня после проведения операции больной был выписан, а затем через 2 месяца после купирования явлений реактивного воспаления пациенту была выполнена плановая ЛХЭ в отделении хирургии КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул». Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось.

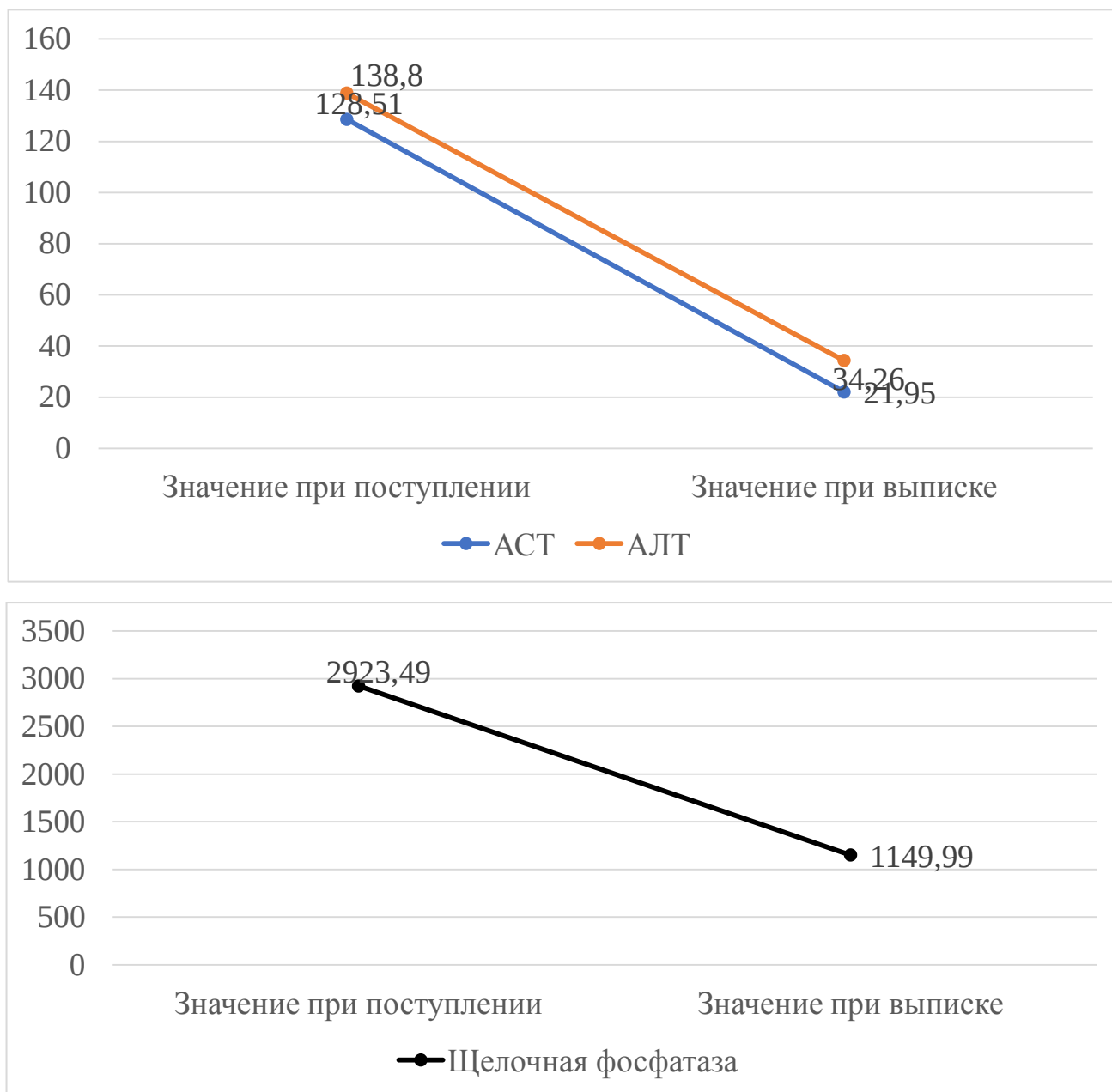


Рисунок 25 – Динамика маркеров цитолиза и холестаза при поступлении пациента 67 лет и при выписке, Ед/л

У 5 больных основной группы проводилась антеградная контактная электроимпульсная литотрипсия. Для иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Больная Б, 37 лет, находилась на стационарном лечении с клиникой механической желтухи. При УЗИ ОБП выявлен холецистолитиаз и холедохолитиаз с синдромом билиарной гипертензии. Установлен диагноз: «ЖКБ: Холедохолитиаз. Хронический калькулезный холецистит. Обструктивная желтуха. Хроническая анемия легкой степени тяжести». При поступлении пациентке проведено ЧЧХС справа с целью декомпрессии желчных протоков и купирования клиники обструктивной желтухи по экстренным показаниям. Через 11 дней на фоне снижения клинико-лабораторных признаков обструктивной желтухи у пациентки при эзофагогастродуоденоскопии обнаружен вклиненный камень максимальным диаметром до 20 мм ампуле БДС, деформирующий сосочек. С целью получения доступа выполнена неканюляционная эндоскопическая папиллосфинктеротомия по камню протяженностью 1,5 см на 12 часах. При этом вследствие больших размеров камня и деформации БДС провести механическую литотрипсию оказалось технически невозможно. Попытки механической литотрипсии и литоэкстракции привели к миграции конкремента проксимально в холедох. После неудачной попытки РЭЛ больной была проведена антеградная холангиография (Рисунок 26), на которой был выявлен множественный холедохолитиаз.

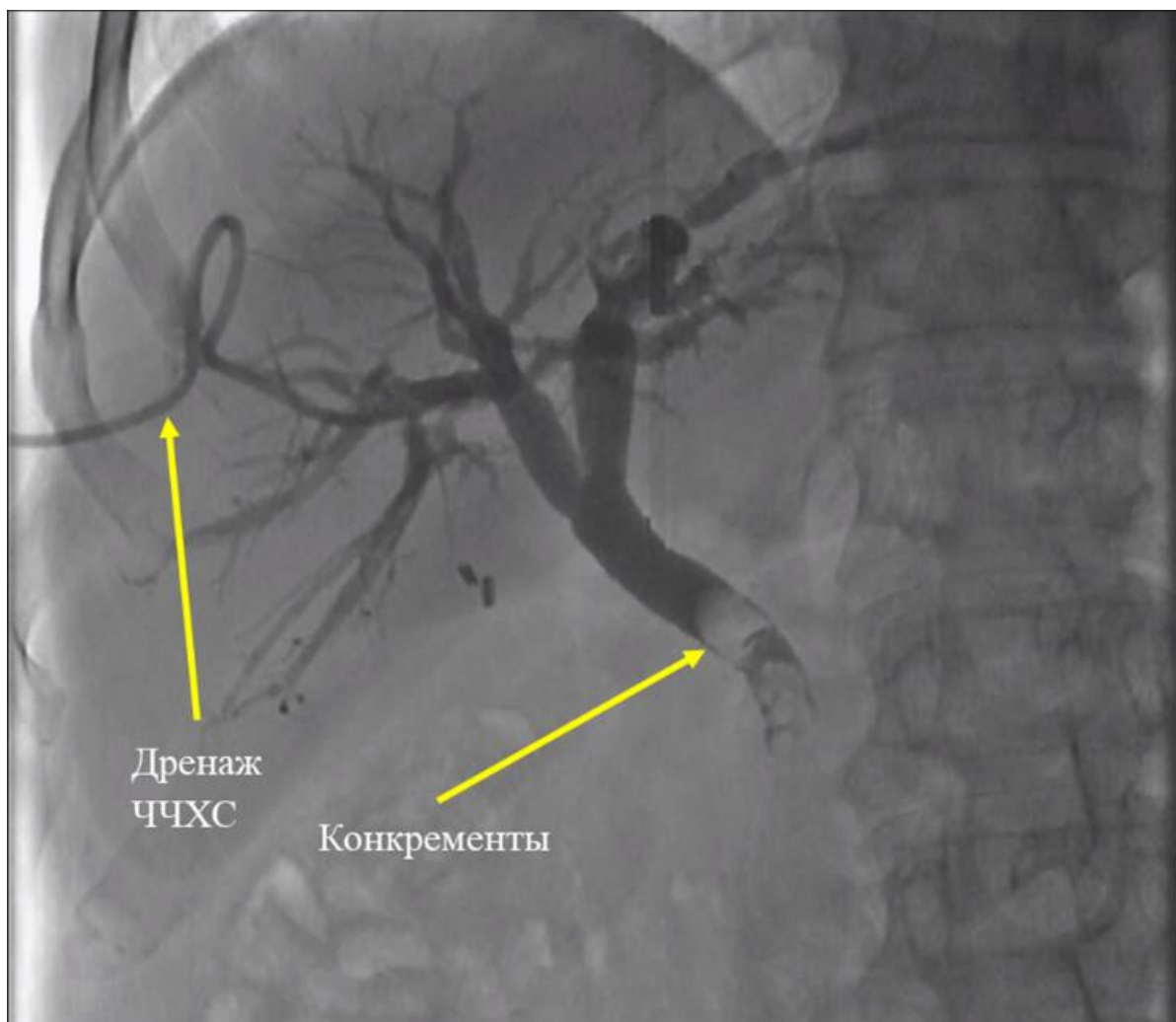


Рисунок 26 – Антеградная холангиография пациентки 37 лет до проведения антеградной литоэкстракции

По проводнику заведен интрадьюссер № 7, затем по нему заведен зонд для литотрипсии диаметром 2 мм аппарата для электроимпульсной литотрипсии «Уролит-107», после чего выполнено дробление конкрементов на частоте 2 Гц и мощности 2 Вт (Рисунок 27).

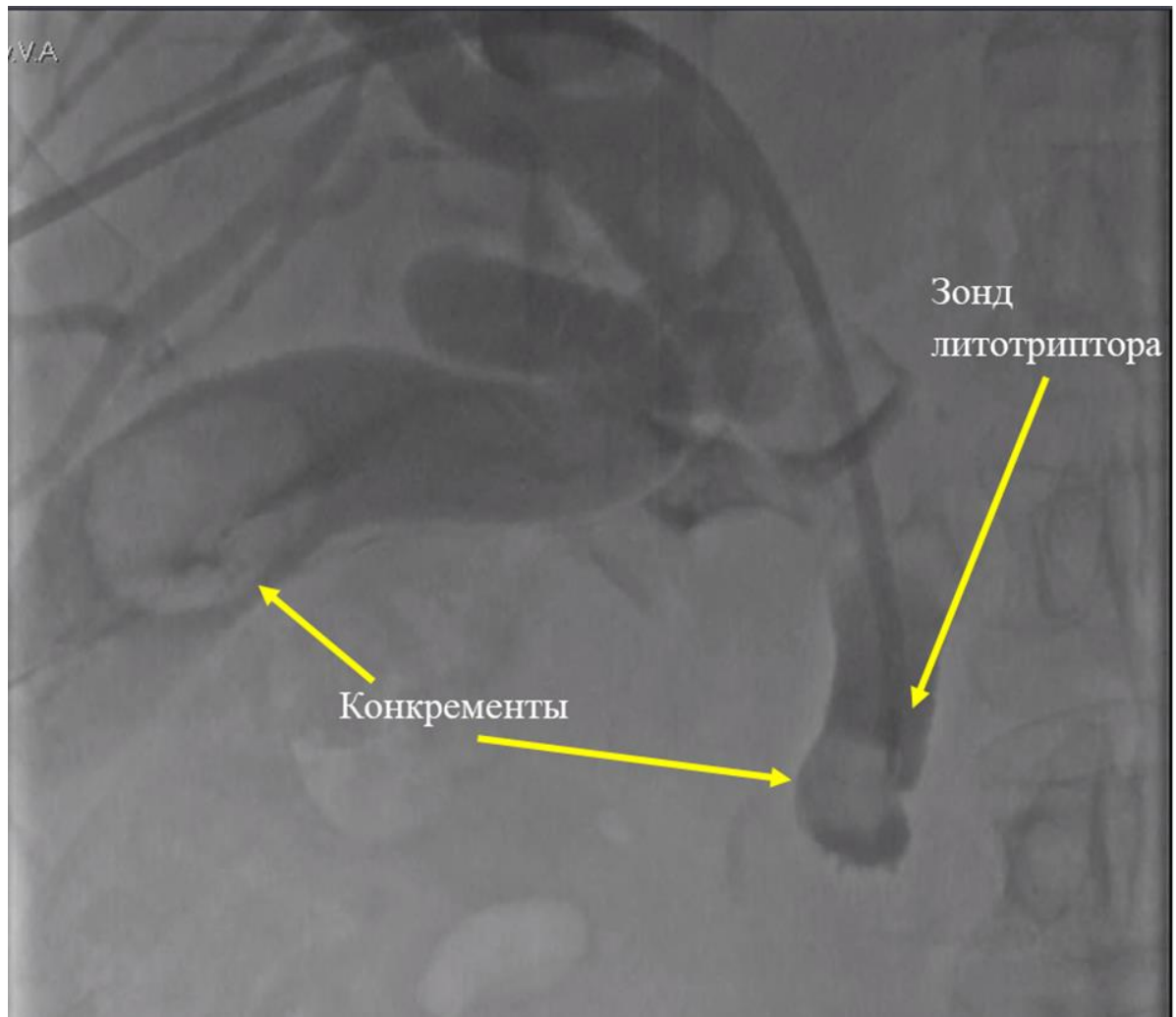


Рисунок 27 – Антеградная контактная электроимпульсная литотрипсия пациентки 37 лет

Следующим этапом была выполнена антеградная баллонная дилатация холедоха с низведением отломков конкрементов в двенадцатиперстную кишку (Рисунок 28).

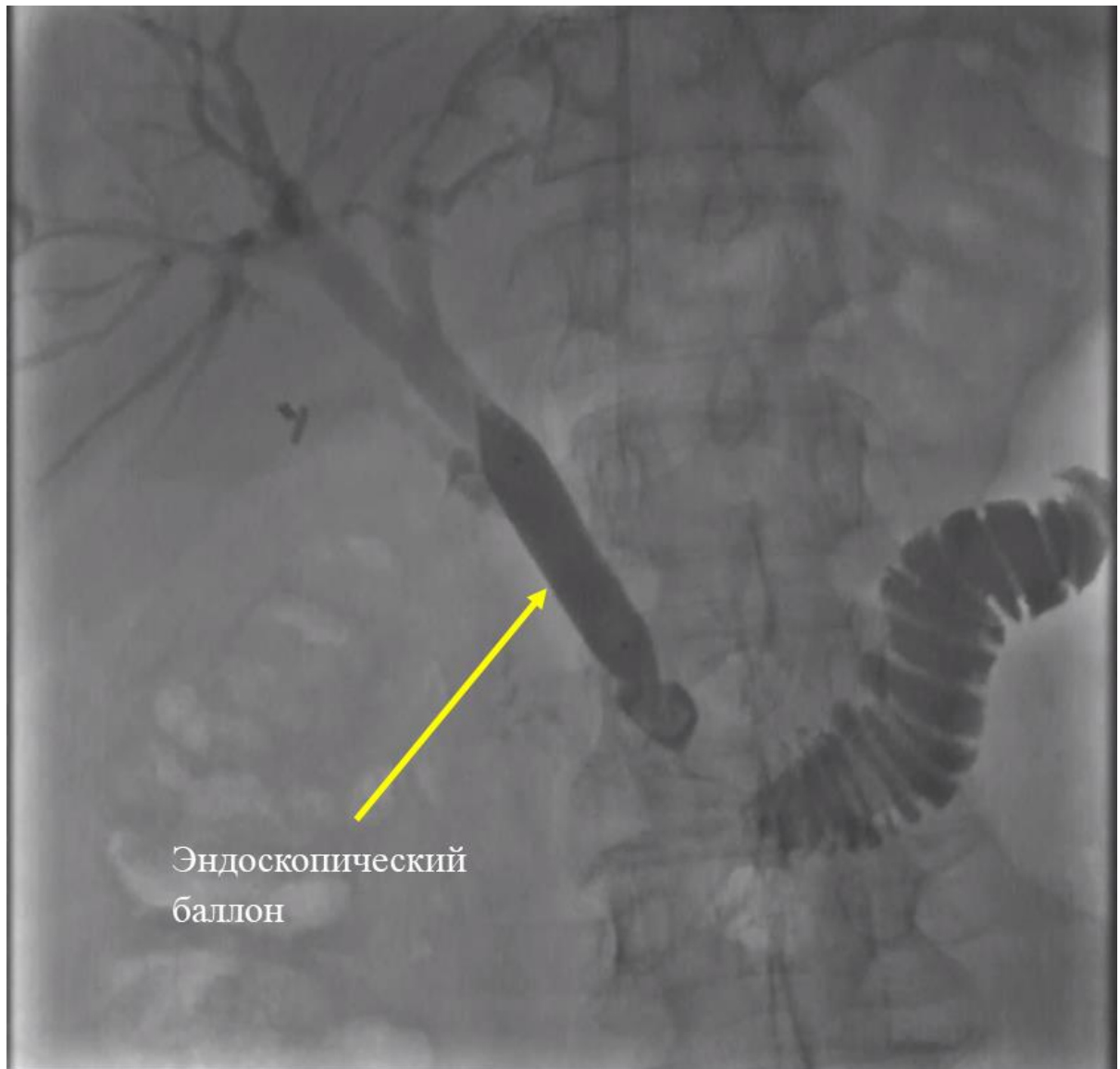


Рисунок 28 – Антеградная баллонная дилатация холедоха с низведением отломков конкрементов в двенадцатиперстную кишку пациентки 37 лет

После проведения баллонной дилатации была выполнена контрольная антеградная холангиография, на которой визуализируется отсутствие теней конкрементов с контрастированием двенадцатиперстной кишки и свободным сбросом контраста (Рисунок 29).



Рисунок 29 – Антеградная холангиография пациента после выполнения антеградной литоэкстракции пациентки 37 лет

Динамика маркеров билирубинемии при поступлении и при выписке после оперативного лечения показана на рисунке 30.

Динамика маркеров цитолиза и холестаза при поступлении и при выписке после оперативного лечения показана на рисунке 31.

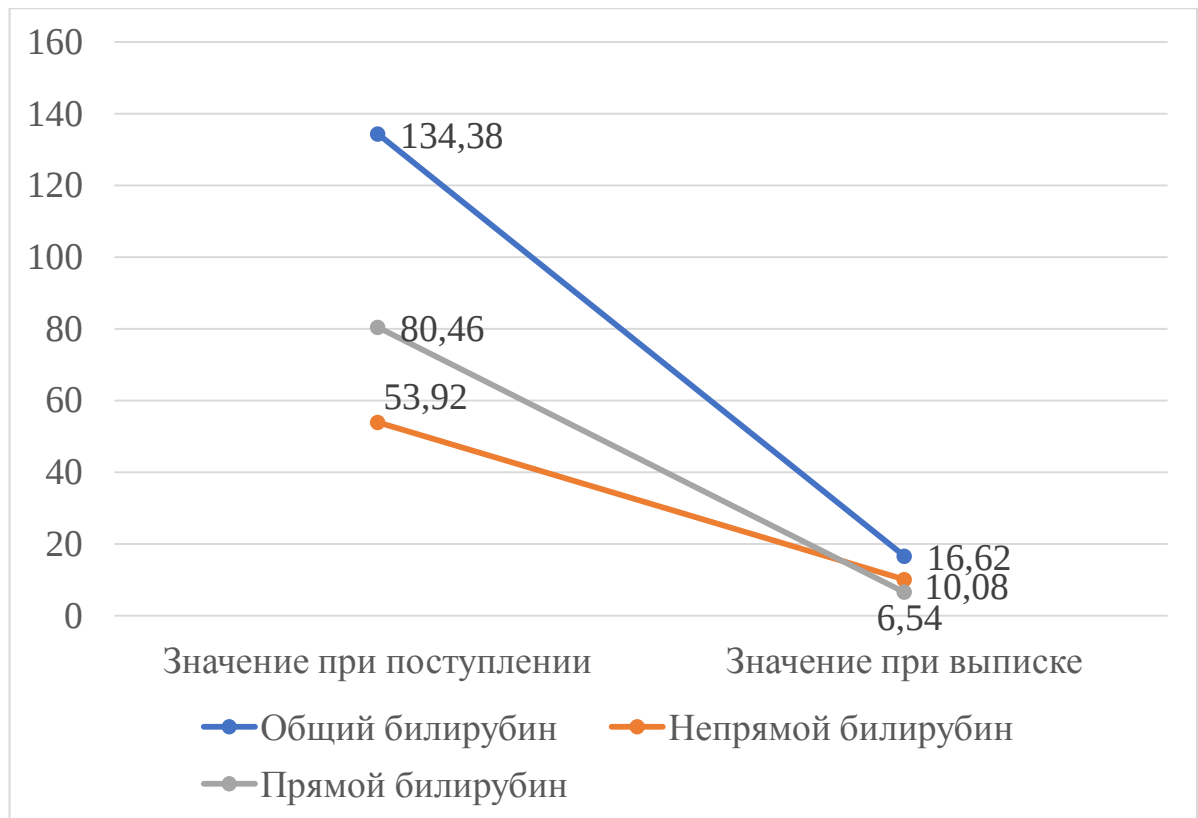


Рисунок 30 – Динамика маркеров билирубинемии при поступлении пациентки 37 лет и при выписке, μмоль/л

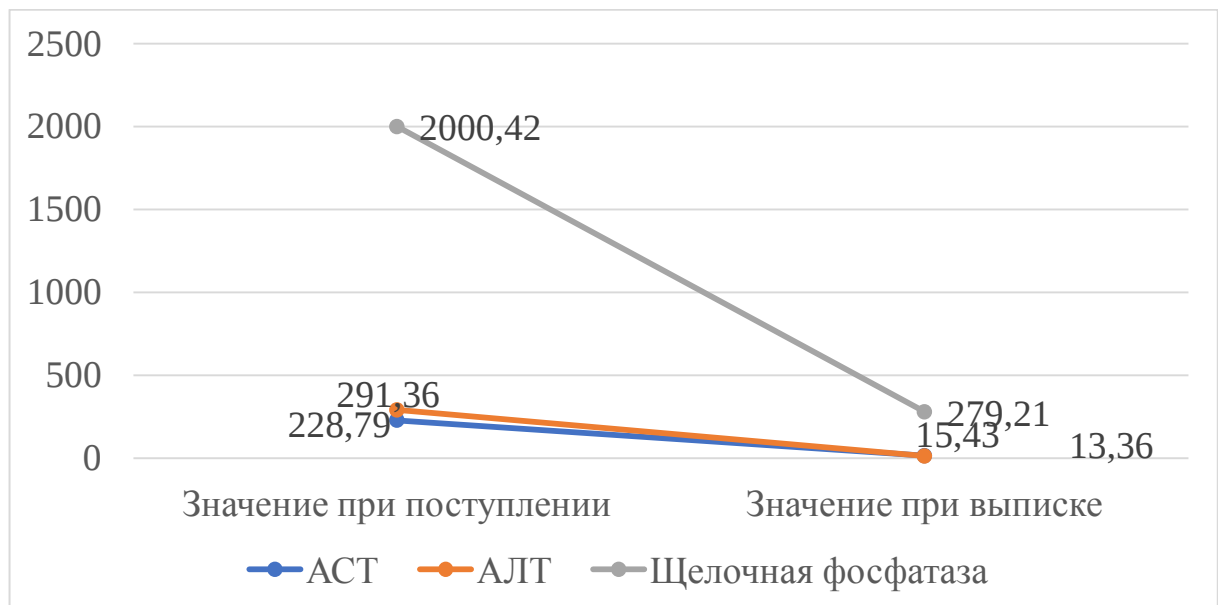


Рисунок 31 – Динамика маркеров цитолиза и холестаза при поступлении пациентки 37 лет и при выписке, Ед/л

Отток желчи восстановлен. В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. Через 9 дней после проведения операции пациентка была выписана, а затем через 2 месяца после купирования явлений реактивного воспаления пациентке была выполнена плановая видеолaparоскопическая холецистэктомия в отделении хирургии КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул». Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось.

У 4 больных основной группы проводилась контактная электроимпульсная литотрипсия через комбинированный антеградный и ретроградный доступ. Для иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Больная В, 85 лет, находилась на стационарном лечении с клиникой механической желтухи. При УЗИ ОБП выявлены холецистолитиаз и холедохолитиаз с синдромом билиарной гипертензии.

Установлен диагноз: «ЖКБ: Холедохолитиаз. Хронический калькулезный холецистит. Обструктивная желтуха. Гипертоническая болезнь 3 ст., 3 ст. достигнутая степень 1, риск 4. Гипертрофия левого желудка. Постоянная форма фибрилляции предсердий, бради-тахисистолический вариант. Операция: Имплантация ЭКС от 11.07.2013 и замена ЭКС 04.05.2017 Острое нарушение мозгового кровообращения (2011 г.). Сахарный диабет 2 тип».

При поступлении больной проведено ЧЧХС справа с целью декомпрессии желчных протоков и купирования клиники обструктивной желтухи по экстренным показаниям. Через 5 дней на фоне снижения клинико-лабораторных признаков обструктивной желтухи при проведении антеградной литоэкстракции был выявлен множественный холедохолитиаз с крупным камнем размерами до 20 мм в интрапанкреатической части холедоха, несмещаемым, перекрывающим весь просвет холедоха, вследствие чего попытка антеградной литоэкстракции оказалась неудачной (Рисунок 32).

Больной была проведена ЭПСТ с ретрохолангиопанкреатографией. Вследствие больших размеров камня провести механическую литотрипсию и литоэкстракцию оказалось технически невозможно. Была проведена баллонная дилатация холедоха дистальнее конкремента.



Рисунок 32 – Антеградная холангиография пациентки 85 лет до проведения контактной электроимпульсной литотрипсии и литоэкстракции

По проводнику заведен интрадьюссер № 7, затем по нему ретроградно эндоскопически заведен зонд для литотрипсии диаметром 2 мм аппарата для электроимпульсной литотрипсии «Уролит-107», после чего выполнено дробление конкремента на частоте 3 Гц и мощности 3 Вт (Рисунок 33).

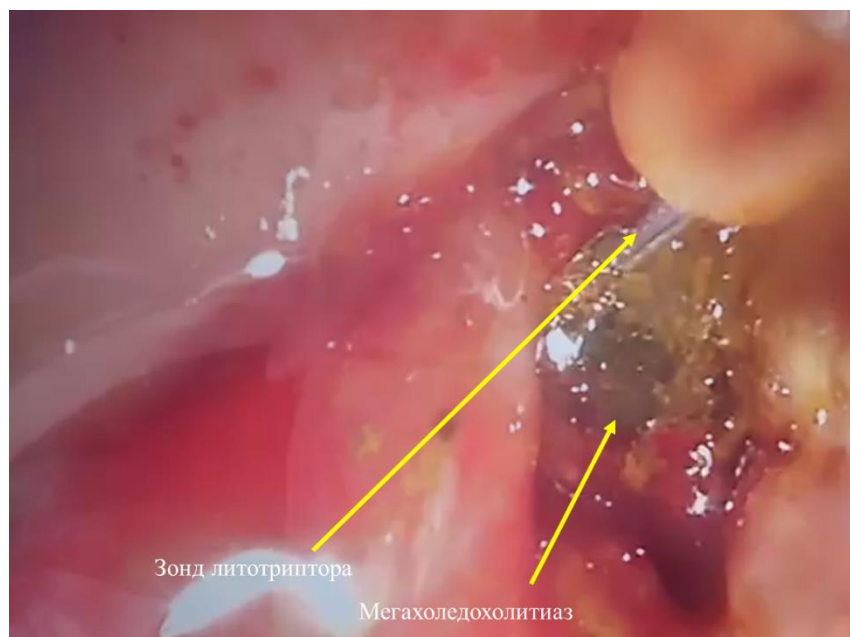


Рисунок 33 – Ретроградная контактная электроимпульсная литотрипсия пациентки 85 лет

Следующим этапом была выполнена антеградная контактная электроимпульсная литотрипсия через дренаж ЧЧХС зондом для литотрипсии диаметром 2 мм аппарата для электроимпульсной литотрипсии «Уролит-107» (Рисунок 34).

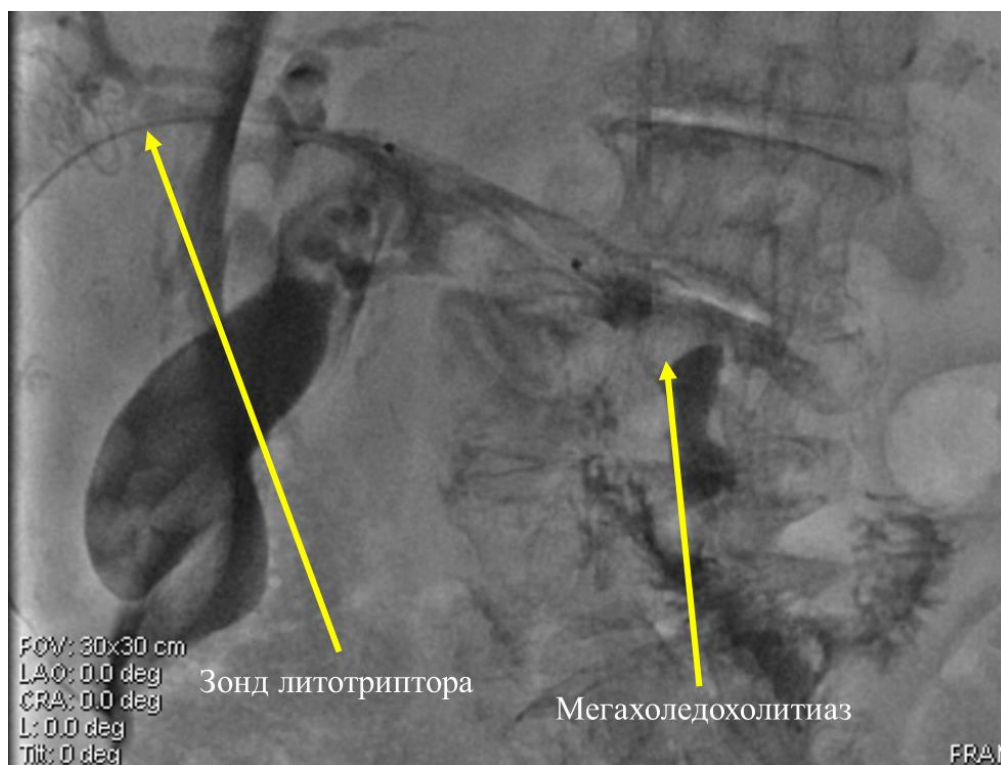


Рисунок 34 – Антеградная контактная электроимпульсная литотрипсия пациентки 85 лет

После литотрипсии была выполнена ревизия холедоха корзинкой Дормиа с одновременной антеградной гидравлической литоэкстракцией, после чего была выполнена контрольная антеградная холангиография (Рисунок 35).

Динамика маркеров билирубинемии при поступлении и при выписке после оперативного лечения показана на рисунке 36.

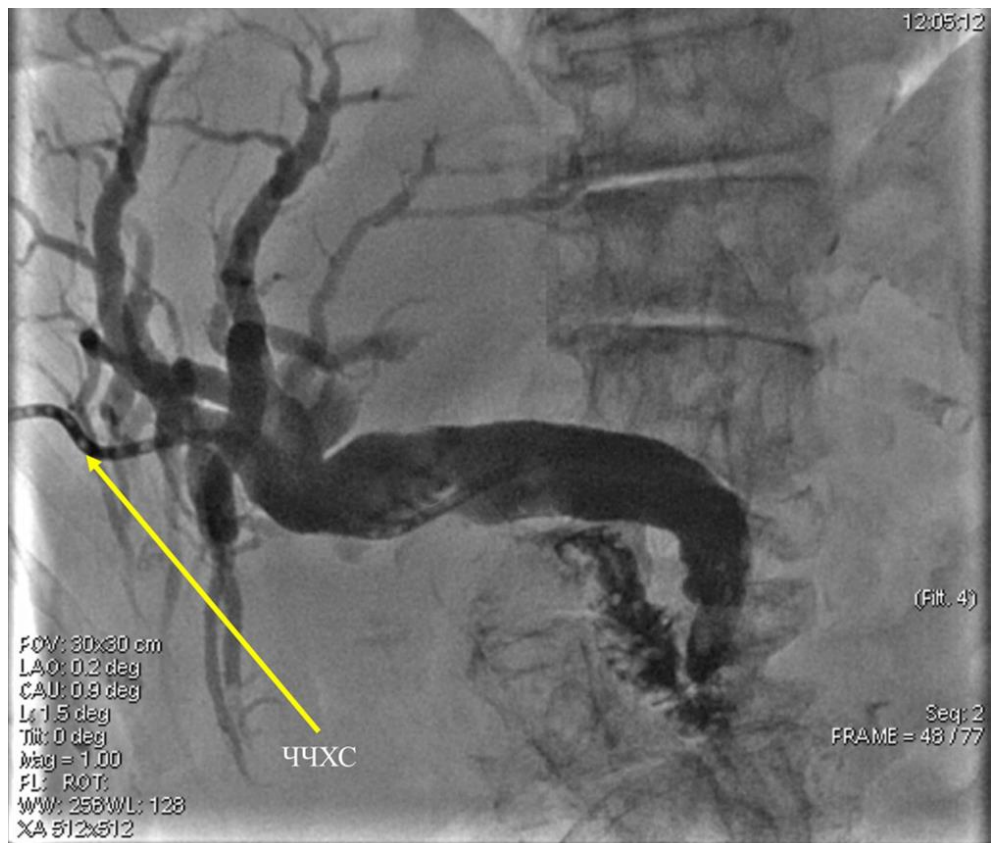


Рисунок 35 – Антеградная холангиография после выполнения контактной электроимпульсной литотрипсии и литоэкстракции пациентки 85 лет

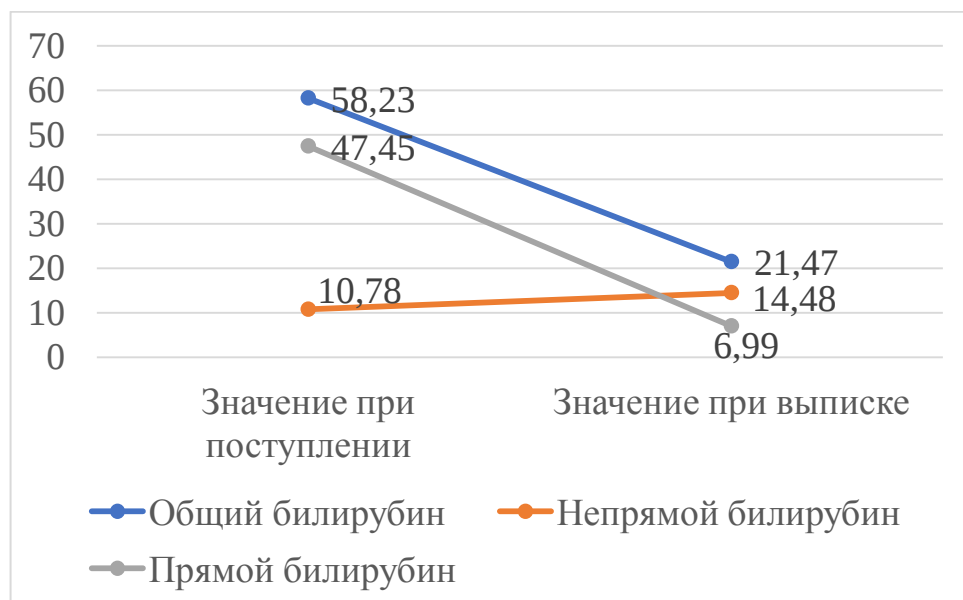


Рисунок 36 – Динамика маркеров билирубинемии при поступлении пациентки 85 лет и при выписке, μмоль/л

Динамика маркеров цитолиза и холестаза при поступлении и при выписке после оперативного лечения показана на рисунке 37.

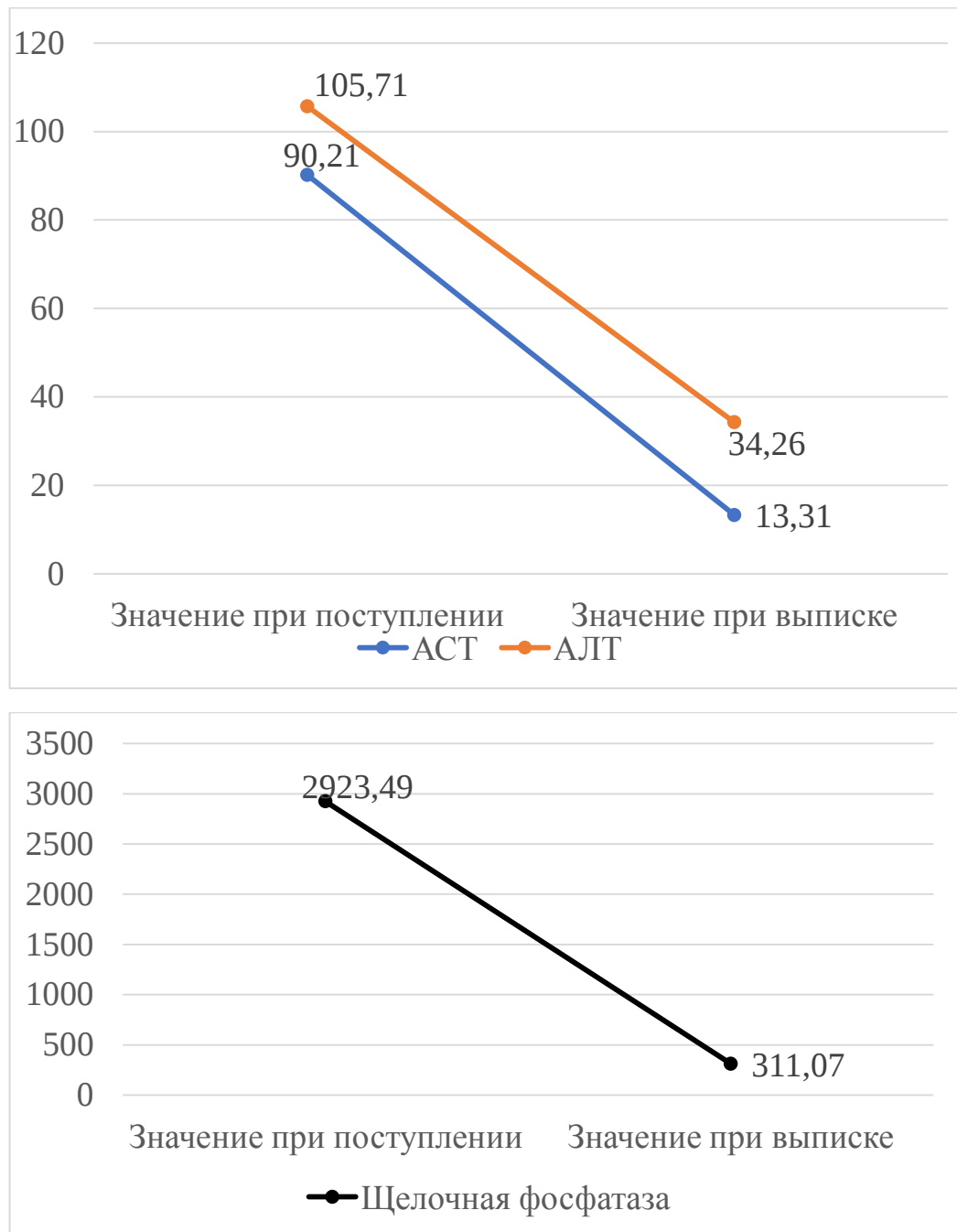


Рисунок 37 – Динамика маркеров цитолиза и холестаза при поступлении пациентки 85 лет и при выписке, Ед/л

Желчеотведение восстановилось, послеоперационных осложнений не было. Через 2 месяца после купирования явлений реактивного воспаления пациентке

была проведена плановая ЛХЭ и удаление ЧЧХС в клинике хирургии КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось.

4.4 Послеоперационный период при комплексном хирургическом лечении с применением контактной электроимпульсной литотрипсии

В первые сутки после оперативного вмешательства больным были взяты контрольные лабораторные анализы в динамике.

Уровень общей билирубинемии в основной группе после операции был в норме – у 9 пациентов (60,00 %), 20,6–84,0 $\mu\text{моль/л}$ – у 4 пациентов (40,00 %). Уровень общей билирубинемии в группе сравнения после операции у большинства пациентов был в норме – у 23 пациентов (71,88 %), 20,6–84 $\mu\text{моль/л}$ – у 8 пациентов (25,00 %).

Сравнительный анализ значения общего билирубина после операции у больных мегахоledохолитиазом в зависимости от применения контактной электроимпульсной литотрипсии показал, что между группами не было статистически значимых различий (Таблица 32).

Маркеры цитолиза у пациентов основной группы после операции были в норме – у 10 пациентов (66,67 %), в пределах 33–96 Ед/л – у 5 пациентов (33,33 %). Маркеры цитолиза у пациентов группы сравнения после операции был в норме – у 24 пациентов (75,00 %), в пределах 33–96 Ед/л – у 8 пациентов (25,00 %).

Сравнительный анализ значения печеночных ферментов после операции у больных мегахоledохолитиазом в зависимости от применения контактной электроимпульсной литотрипсии показал, что между группами не было статистически значимых различий (Таблица 33).

Таблица 32 – Сравнительная характеристика значения общего билирубина у больных с мегахолодохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, после операции

Общий билирубин, μмоль/л	Группы больных				
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		p
	n	%	n	%	
0,0–20,5	9	60,00	23	71,88	> 0,1
20,6–84	6	40,00	8	25,00	> 0,1
85–169	0	0	1	3,13	> 0,1
≥ 170	0	0	0	0	> 0,1

Таблица 33 – Сравнительная характеристика значения печеночных ферментов у больных с мегахолодохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, после операции

Аланинаминотрансфераза/ аспартатаминотрансфераза, Ед/л	Группы больных				
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		p
	n	%	n	%	
3–32	10	66,67	24	75,00	> 0,1
33–96	5	33,33	8	25,00	> 0,1
97–640	0	0	0	0	> 0,1
больше 640	0	0	0	0	> 0,1

Уровень маркера холестаза после операции у большинства пациентов основной группы нормализовался – у 5 пациентов (33,33 %), или оставался в пределах от 211 до 525 Ед/л – у 5 пациентов (33,33 %). У большинства пациентов группы сравнения уровень маркеров холестаза нормализовался – у 13 пациентов (40,63 %).

Сравнительный анализ значения щелочной фосфатазы после операции у больных мегахолодохолитиазом в зависимости от применения контактной

электроимпульсной литотрипсии показал, что между группами не было статистически значимых различий (Таблица 34).

Таблица 34 – Сравнительная характеристика значения щелочной фосфатазы у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, после операции

Щелочная фосфатаза, Ед/л	Группы больных				
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		p
	n	%	n	%	
35–105	5	33,33	13	40,63	> 0,1
106–210	3	20,00	5	15,63	> 0,1
211–525	5	33,33	11	34,38	> 0,1
больше 525	2	13,33	3	9,38	> 0,1

Сравнительный анализ показателей билирубинемии, цитолиза и холестаза в двух группах до и после операции выявил статистически значимое уменьшение всех маркеров в динамике после операции, а также отсутствие статистически значимых различий между значениями показателей после операции в основной группе, группе сравнения и группе контроля (Таблица 35).

Таблица 35 – Сравнительный анализ показателей билирубинемии, цитолиза и холестаза в динамике у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой

Показатель	Группа контроля		Группы больных								P ₁	P ₂	P ₃
			основная (n = 15)				сравнения (n = 32)						
			до операции		после операции		до операции		после операции				
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD			
Общий билирубин, μмоль/л	15,1	8,6	67,3	46,5	16,5	7,0	81,9	66,4	20,9	23,1	<0,01	<0,001	<0,001
Непрямой билирубин, μмоль/л	10	5	25,0	15,2	8,7	4,9	20,1	13,8	8,3	5,7	<0,05	<0,01	<0,001
Прямой билирубин, μмоль/л	5,1	2,6	39,3	33,8	7,7	1,8	48,0	46,5	13,8	22,7	<0,01	<0,05	<0,001
АСТ, Ед/л	24,1	0,5	201,9	201,2	27,5	7,2	84,9	37,2	28,5	17,4	<0,01	<0,001	<0,001
АЛТ, Ед/л	18,1	0,5	201,1	160,1	50,7	35,9	129,5	73,9	37,8	24,7	<0,01	<0,001	<0,001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	118,5	55,8	682,0	569,3	335,8	129,3	1 087,4	823,2	365,8	225,6	<0,05	<0,01	<0,001
Примечание: P ₁ – статистическая значимость различий до и после операции в основной группе, P ₂ – статистическая значимость различий до и после операции в группе сравнения, P ₃ – статистическая значимость различий между контролем и сравниваемыми группами до лечения и после лечения.													

Сравнительный анализ осложнений раннего послеоперационного периода показал, что в основной группе было на 42,50 % меньше осложнений ($p < 0,05$; Таблица 36).

Таблица 36 – Сравнительная характеристика осложнений раннего послеоперационного периода у больных мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой

Осложнение оперативного вмешательства	Группы больных				p
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		
	n	%	n	%	
Выпадение транскутанного чреспеченочного дренажа без развития желчного перитонита	0	0,00	2	6,25	> 0,1
Кровотечение из папиллотомной раны	0	0,00	2	6,25	> 0,1
Серома послеоперационного шва	0	0,00	2	6,25	> 0,1
Абсцесс подпеченочного пространства	0	0,00	1	3,13	> 0,1
Несостоятельность ГЕА	0	0,00	1	3,13	> 0,1
Желчеистечение в брюшную полость с развитием локального перитонита	0	0,00	1	3,13	> 0,1
Дислокация дренажа по Пиковскому	0	0,00	1	3,13	> 0,1
Стерильный панкреонекроз	0	0,00	1	3,13	> 0,1
Острая послеоперационная кишечная непроходимость	0	0,00	1	3,13	> 0,1
Поствоспалительная стриктура холедоха	3	20,00	8	25,00	> 0,1
Всего	3	20,00	20	62,50	< 0,05

В основной группе среди осложнений раннего послеоперационного периода у 3 (20,00 %) больных была поствоспалительная стриктура холедоха. В группе сравнения среди осложнений раннего послеоперационного периода большинство осложнений составили поствоспалительные стриктуры холедоха (25,00 %).

Сравнительный анализ осложнений раннего послеоперационного периода, стратифицированный по классификации Clavien – Dindo [73] показал, что в основной группе было на 42,50 % меньше осложнений в раннем послеоперационном периоде, потребовавших консервативного или оперативного лечения ($p < 0,05$; Таблица 37).

Таблица 37 – Сравнительная характеристика осложнений раннего послеоперационного периода у больных с холедохолитиазом, стратифицированных по классификации Clavien – Dindo [73]

Класс	Группы больных				
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		p
	n	%	n	%	
I	0	0,00	0	0,00	$> 0,1$
II	0	0,00	0	0,00	$> 0,1$
IIIА	3	20,00	16	50,00	$> 0,1$
IIIB	0	0,00	0	0,00	$> 0,1$
IVА	0	0,00	1	3,13	$> 0,1$
IVB	0	0,00	3	9,38	$> 0,1$
V	0	0,00	0	0,00	$> 0,1$
Всего	3	20,00	20	62,50	$< 0,05$

В основной группе осложнений в отдаленном послеоперационном периоде не было. В группе сравнения среди осложнений отдаленного послеоперационного периода было 5 (15,63 %) рецидивов холедохолитиаза и 6 (18,75 %) рубцовых стенозов холедоха.

Сравнительный анализ осложнений отдаленного послеоперационного периода показал, что в основной группе было на 34,38 % меньше осложнений в отдаленном послеоперационном периоде, чем в группе сравнения ($p < 0,05$; Таблица 38).

Таблица 38 – Сравнительная характеристика осложнений отдаленного послеоперационного периода у больных мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой

Осложнение оперативного вмешательства	Группы больных				p
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		
	n	%	n	%	
Рецидив холедохолитиаза	0	0,00	5	15,63	> 0,1
Рубцовый стеноз холедоха	0	0,00	6	18,75	> 0,1
Всего	0	0,00	11	34,38	< 0,05

Значительная часть ранних послеоперационных осложнений, наиболее значимо отягощавших состояние пациентов и увеличивавших длительность пребывания в стационаре, и поздних послеоперационных осложнений были осложнениями лапаротомных операций, таких как дренирование холедоха по Керу, Вишневскому, ГЕА, которые проводились в группе сравнения из-за отсутствия технической возможности лечения мегахоледохолитиаза с помощью традиционных миниинвазивных вмешательств, в то время как КЭЛ позволила во всех случаях разрушать камни вне зависимости от их размера, структуры и состава, при этом процент ранних и отдаленных послеоперационных осложнений был низким. Благодаря КЭЛ клиника механической желтухи, вызванной мегахоледохолитиазом, в основной группе была ликвидирована без лапаротомных вмешательств.

Резюме

Комплексное хирургическое лечение с применением контактной электроимпульсной литотрипсии пациентов с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, позволило нормализовать желчеотведение и ликвидировать клинику обструктивной желтухи. При этом у пациентов, которым было проведено комплексное хирургическое лечение с

применением контактной электроимпульсной литотрипсии, было статистически значимо меньше осложнений как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с группой сравнения.

Большинство осложнений раннего послеоперационного периода в группе сравнения, такие как серома послеоперационного шва, абсцесс подпеченочного пространства, несостоятельность ГЕА, желчеистечение в брюшную полость с развитием локального перитонита, стерильный панкреонекроз, острая послеоперационная кишечная непроходимость и поствоспалительная стриктура холедоха были осложнениями открытых хирургических вмешательств, которых в основной группе удалось избежать благодаря применению контактной электроимпульсной литотрипсии. При этом метод показал высокую безопасность как в эксперименте на лабораторных животных, так и при лечении пациентов. В раннем послеоперационном периоде в основной группе было на 42,50 % меньше осложнений. Осложнения в основной группе (поствоспалительные стриктуры холедоха) требовали только повторной антеградной или ретроградной баллонной дилатации без общей анестезии, в то время как в группе сравнения присутствовали жизнеугрожающие осложнения, требовавшие повторных оперативных вмешательств под общей анестезией и коррекции органной недостаточности.

В отдаленном послеоперационном периоде в группе сравнения было выявлено на 34,38 % больше осложнений, чем в основной группе, где осложнений не было. Отдаленные послеоперационные осложнения включали в себя рубцовый стеноз холедоха и рецидив холедохолитиаза, который был практически у всех пациентов с рубцовым стенозом. В основной группе, благодаря отсутствию повреждения стенки при контактной электроимпульсной литотрипсии, рубцового стеноза удалось избежать в то время, как в группе сравнения пациенты, перенесшие лапаротомные вмешательства, повторно госпитализировались вследствие развившихся из-за травмы стенки холедоха рубцовых стенозов и рецидивов холедохолитиаза.

Таким образом, контактная электроимпульсная литотрипсия является методом выбора у пациентов с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, показанным в тех случаях, когда традиционные миниинвазивные эндоскопические и видеолапароскопические методы литоэкстракции и литотрипсии неэффективны или технически невыполнимы, позволяющим избежать выполнения открытых лапаротомных хирургических вмешательств и связанных с ними осложнений, что особенно важно у пациентов старше 70 лет с мультиморбидностью.

ГЛАВА 5 КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННЫХ ОБСТРУКТИВНОЙ ЖЕЛТУХОЙ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

5.1 Клиническая характеристика больных, у которых проводилось комплексное лечение с применением фотодинамической терапии

В открытое нерандомизированное проспективное сравнительное исследование по оценке эффективности комплексного паллиативного лечения с использованием ФДТ больных с ЗНОГПЖ, осложненными обструктивной желтухой, включено 122 пациента.

Больные были разделены на две группы:

- в основной группе были 31 пациент с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, которым проводилось паллиативное лечение с применением ФДТ;
- в группе сравнения были 91 пациент с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, которым проводилось паллиативное лечение без применения ФДТ.

В основной группе было 8 (25,81 %) пациентов младше шестидесяти лет, 13 (41,94 %) больных старше шестидесяти лет и младше семидесяти лет и 10 (32,26 %) больных в возрасте семидесяти лет и старше.

В группе сравнения было 12 (13,19 %) пациентов младше шестидесяти лет, 40 (43,96 %) больных старше шестидесяти лет и младше семидесяти лет и 39 (42,86 %) больных семидесяти лет и старше.

В основной группе мужской пол составил 51,61 % группы, женский пол составил 48,39 % группы. В группе сравнения мужской пол составил 47,32 % группы, женский пол составил 52,68 % группы.

В анализируемых группах не было статистически значимых различий по возрасту и полу (Таблицы 39 и 40).

Таблица 39 – Сравнительная характеристика возраста у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой

Возраст, лет	Группы больных				
	основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		p
	n	%	n	%	
до 60	8	25,81	12	13,19	> 0,1
от 60 до 70	13	41,94	40	43,96	> 0,1
70 и больше	10	32,26	39	42,86	> 0,1

Таблица 40 – Сравнительная характеристика пола у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой

Пол	Группы больных				
	основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		p
	n	%	n	%	
Мужской	16	51,61	41	45,05	> 0,1
Женский	15	48,39	50	54,95	> 0,1
p	> 0,1		> 0,1		—

В основной группе большинство больных были с IV стадией ЗНОГПЖ (61,29 %), кроме того, были пациенты с ПА (16,13 %), IB (3,23 %), ПВ (3,23 %) и III (16,13 %) стадиями ЗНОГПЖ. В группе сравнения большинство больных были с ПА (46,15 %) стадией ЗНОГПЖ, кроме того, были пациенты с IV (12,09 %), IB (20,88 %) и III (17,58 %) стадиями ЗНОГПЖ.

При сравнении анализируемых групп выявлено, что в основной группе было на 41,07 % больше пациентов со стадией основного заболевания IV, чем в группе сравнения ($p < 0,001$; Таблица 41), что обусловило большую запущенность новообразования у пациентов, которым применялась ФДТ.

Таблица 41 – Сравнительная характеристика стадий ЗНОГПЖ, осложненных обструктивной желтухой

Стадия	TNM (8-е издание, 2018 г.) [4]	Группы больных				
		основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		p
		абс. число	%	абс. число	%	
0	TisN ₀ M ₀	0	0,00	0	0,00	> 0,1
IA	T ₁ N ₀ M ₀	0	0,00	2	2,20	> 0,1
IB	T ₂ N ₀ M ₀	1	3,23	19	20,88	< 0,05
IIA	T ₃ N ₀ M ₀	5	16,13	42	46,15	< 0,01
IIB	T ₁ N ₁ M ₀	0	0,00	0	0,00	> 0,1
	T ₂ N ₁ M ₀	1	3,23	1	1,10	> 0,1
	T ₃ N ₁ M ₀	0	0,00	0	0,00	> 0,1
	Всего	1	3,23	1	1,10	> 0,1
III	T ₁₋₃ N ₂ M ₀	0	0,00	0	0,00	> 0,1
	T ₄ любая N M ₀	5	16,13	16	17,58	> 0,1
IV	любая T любая N M ₁	19	61,29	11	12,09	< 0,001

В основной группе длительность механической желтухи у большинства больных составила более 2 недель (80,65 %), из них более месяца – у 41,94 %.

В группе сравнения длительность механической желтухи у большинства больных составила более 2 недель (70,33 %), из них более месяца – у 26,37 %.

В анализируемых группах длительность анамнеза механической желтухи статистически значимо не отличалась (Таблица 42).

Таблица 42 – Сравнительная характеристика анамнеза заболевания от момента выявления до госпитализации у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой

Длительность анамнеза заболевания, дней	Группы больных				
	основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		p
	n	%	n	%	
До 14	6	19,35	27	29,67	> 0,1
От 14 до 31	12	38,71	40	43,96	> 0,1
31 и больше	13	41,94	24	26,37	> 0,1

Среди осложнений ЗНОГПЖ в обеих группах у всех больных была механическая желтуха. В основной группе наиболее частым осложнением помимо МЖ, была острая печеночно-почечная недостаточность у 45,16 % пациентов и холангит у 22,58 % больных. В группе сравнения наиболее частым осложнением помимо МЖ, была острая печеночно-почечная недостаточность у 35,16 % пациентов и холангит у 3,30 % больных.

В двух группах при проведении сравнительного анализа выявлено, что в основной группе было статистически значимо больше пациентов с холангитом ($p < 0,01$; Таблица 43).

Таблица 43 – Сравнительная характеристика осложнений ЗНОГПЖ до операции

Осложнение	Группы больных				
	основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		p
	n	%	n	%	
Обструктивная желтуха	31	100	91	100	> 0,1
Гнойный холангит	7	22,58	3	3,30	< 0,01
Сепсис. Полиорганная недостаточность	0	0,00	2	2,20	> 0,1
Острая сердечная недостаточность	0	0,00	1	1,10	> 0,1
Острая дыхательная недостаточность	0	0,00	4	4,40	> 0,1
Печеночно-почечная недостаточность	14	45,16	32	35,16	> 0,1

В основной группе у больных наиболее распространенными сопутствующими нозологиями были гипертоническая болезнь (70,97 %, из них с ХСН – 25,81 %) и сахарный диабет (29,03 %).

В группе сравнения у больных наиболее распространенными сопутствующими нозологиями были гипертоническая болезнь (37,36 %), хроническая анемия (19,78 %) и сахарный диабет (19,78 %).

В двух группах при проведении сравнительного анализа была выявлена статистически значимо большая доля больных с гипертонической болезнью, в том числе с ХСН в основной группе ($p < 0,001$; Таблица 44).

Таблица 44 – Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой

Сопутствующее заболевание	Группы больных				
	основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		p
	n	%	n	%	
Сахарный диабет	9	29,03	18	19,78	$> 0,1$
Гипертоническая болезнь, в том числе с ХСН	22	70,97	34	37,36	$< 0,001$
	8	25,81	2	2,20	$< 0,001$
Стенокардия напряжения, в том числе с ПИКС	2	6,45	12	13,19	$> 0,1$
	1	3,23	6	5,36	$> 0,1$
Хроническая анемия	3	9,68	18	19,78	$> 0,1$
Внебольничная пневмония	1	3,23	4	4,40	$> 0,1$
Мерцательная аритмия. Тахисистолическая форма	2	6,45	1	1,10	$> 0,1$
Хронический вирусный гепатит	1	3,23	0	0	$> 0,1$
Мочекаменная болезнь, в том числе с ХПН	2	6,45	2	2,20	$> 0,1$
	2	6,45	2	2,20	

Уровень общей билирубинемии до операции в основной группе был больше 169 $\mu\text{моль/л}$ у 14 пациентов (43,75 %), от 85 до 169 $\mu\text{моль/л}$ – у 11 пациентов (34,38 %).

Уровень общей билирубинемии до операции в группе сравнения был больше 169 $\mu\text{моль/л}$ у 64 пациентов (57,14 %), от 85 до 169 $\mu\text{моль/л}$ – у 23 пациентов (20,54 %).

Сравнительный анализ значения общего билирубина до операции у больных с ЗНОГПЖ показал, что в анализируемых группах уровень общей билирубинемии статистически значимо не отличался (Таблица 45).

Таблица 45 – Сравнительная характеристика значения общего билирубина у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, до операции

Общий билирубин, $\mu\text{моль/л}$	Группы больных				
	основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		p
	n	%	n	%	
0,0–20,5	2	6,25	6	5,36	> 0,1
20,6–84	5	15,63	19	16,96	> 0,1
85–169	11	34,38	23	20,54	> 0,1
≥ 170	14	43,75	64	57,14	> 0,1

Уровень маркеров цитолиза до операции в основной группе был в пределах 97–640 Ед/л у 20 пациентов (62,50 %), в пределах 33–96 Ед/л – у 7 пациентов (21,88 %).

Уровень маркеров цитолиза до операции в группе сравнения был в пределах 33–96 Ед/л у 20 пациентов (57,14 %), в пределах 97–640 Ед/л – у 21 больного (18,75 %).

Сравнительный анализ значения печеночных ферментов до операции у больных с ЗНОГПЖ показал, что в основной группе маркеры цитолиза были статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$; Таблица 46).

Таблица 46 – Сравнительная характеристика значения печеночных ферментов у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, до операции

Аланинаминотрансфераза/ аспартатаминотрансфераза, Ед/л	Группы больных				
	основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		p
	n	%	n	%	
3–32	5	15,63	17	15,18	> 0,1
33–96	7	21,88	64	57,14	< 0,001
97–640	20	62,50	21	18,75	< 0,001
больше 640	0	0,00	10	8,93	> 0,1

Уровень маркера холестаза в обеих группах у большинства пациентов был больше 525 Ед/л у 21 пациента (65,63 %) в основной группе и у 89 пациентов (84,76 %) в группе сравнения.

Сравнительный анализ значения маркера холестаза выявил статистически значимо более высокий уровень в группе сравнения, чем в основной группе ($p < 0,05$; Таблица 47).

В основной группе в хирургическом лечении наиболее часто применялись ЧЧХС у 93,55 % больных, антеградные стентирования – у 54,84 % пациентов, ГЕА – у 12,90 % больных. В основной группе была проведена одна условно радикальная ПДР.

В группе сравнения в хирургическом лечении наиболее часто применялись ГЕА (у 75,82 % больных), ЧЧХС (у 61,54 % пациентов). В группе сравнения было проведено 8 условно радикальных ПДР (8,79 %).

Таблица 47 – Сравнительная характеристика значения щелочной фосфатазы у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, до операции

Щелочная фосфатаза, Ед/л	Группы больных				
	основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		p
	n	%	n	%	
35–105	1	3,13	1	0,95	> 0,1
106–210	2	6,25	4	3,81	> 0,1
211–525	8	25,00	11	10,48	> 0,05
больше 525	21	65,63	89	84,76	< 0,05

При сравнении двух групп по характеру хирургического лечения было выявлено, что в основной группе статистически значимо больше ЧЧХС и транскутанных стентирований, чем в группе сравнения, а в группе сравнения статистически значимо больше ГЕА, чем в основной группе ($p < 0,001$; Таблица 48) вследствие противопоказанности открытых операций большому количеству пациентов основной группы на фоне запущенности основного заболевания и его осложнений.

На вторые сутки после операции у всех больных брались контрольные лабораторные анализы.

Уровень общей билирубинемии после операции в основной группе был 20,6–84 $\mu\text{моль/л}$ у 53,13 % пациентов, в норме – у 40,63 % больных.

Уровень общей билирубинемии после операции в группе сравнения был 20,6–84 $\mu\text{моль/л}$ у 45,54 % больных, больше 169 $\mu\text{моль/л}$ – у 25,89 % пациентов.

Таблица 48 – Сравнительная характеристика оперативных вмешательств у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой

Название операции	Группы больных				p
	основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		
	n	%	n	%	
Одностороннее наружное транскутанное чреспеченочное дренирование желчных протоков	29	93,55	56	61,54	< 0,001
Наружно-внутренняя транскутанная чреспеченочная холангиостомия	16	51,61	19	20,88	< 0,001
Антеградное стентирование холедоха	17	54,84	18	19,78	< 0,001
Холецистостомия	2	6,45	17	18,68	> 0,100
ЭПСТ	1	3,23	3	3,30	> 0,100
Ретроградное стентирование холедоха и БДС	1	3,23	0	0,00	> 0,100
ГЕА	4	12,90	69	75,82	< 0,001
ПДР	1	3,23	8	8,79	> 0,100

Сравнительный анализ значения общего билирубина после операции у больных с ЗНОГПЖ показал, что в анализируемых группах уровень общей билирубинемии снизился до нормальных значений статистически значимо больше в основной группе, чем в группе сравнения ($p < 0,01$; Таблица 49).

Уровень маркеров цитолиза после операции в основной группе был в норме у 56,25 % больных, в пределах 33–96 Ед/л – у 40,63 % пациентов.

Уровень маркеров цитолиза после операции в группе сравнения был в пределах 33–96 Ед/л у 51,79 % пациентов, в норме – у 28,57 % больных.

Таблица 49 – Сравнительная характеристика значения общего билирубина у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, после операции

Общий билирубин, $\mu\text{моль/л}$	Группы больных				
	основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		p
	n	%	n	%	
0,0–20,5	13	40,63	19	16,96	< 0,01
20,6–84,0	17	53,13	51	45,54	> 0,1
85,0–169,0	2	6,25	13	11,61	> 0,1
≥ 170	0	0,00	29	25,89	< 0,01

Сравнительный анализ значения печеночных ферментов после операции у больных с ЗНОГПЖ показал, что в анализируемых группах уровень маркеров цитолиза упал до нормальных значений статистически значимо у большего числа пациентов в основной группе, чем в группе сравнения ($p < 0,01$; Таблица 50).

Таблица 50 – Сравнительная характеристика значения печеночных ферментов у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, после операции

Аланинаминотрансфераза/ аспартатаминотрансфераза, Ед/л	Группы больных				
	основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		p
	n	%	n	%	
3–32	18	56,25	32	28,57	< 0,01
33–96	13	40,63	58	51,79	> 0,1
97–640	1	3,13	20	17,86	> 0,1
больше 640	0	0,00	2	1,79	> 0,1

Уровень маркера холестаза в основной группе у большинства пациентов был в пределах 211–525 Ед/л у 65,63 %, а в группе сравнения больше 525 Ед/л – у 50,51 % больных.

Сравнительный анализ значения маркера холестаза выявил статистически значимо более низкий уровень щелочной фосфатазы в основной группе, чем в группе сравнения ($p < 0,01$; Таблица 51).

Таблица 51 – Сравнительная характеристика значения щелочной фосфатазы у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, после операции

Щелочная фосфатаза, Ед/л	Группы больных				
	основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		p
	n	%	n	%	
35–105	0	0,00	1	1,01	$> 0,1$
106–210	7	21,88	4	4,04	$< 0,01$
211–525	17	53,13	44	44,44	$> 0,1$
больше 525	7	21,88	50	50,51	$< 0,05$

В основной группе наибольший диаметр ЗНОГПЖ до хирургического лечения составил в среднем 39,5 (31,5; 51,0) мм, в группе сравнения – 37,5 (30,9; 50,0) мм по данным УЗИ ОБП. Наибольший диаметр ЗНОГПЖ до хирургического лечения по данным МСКТ ОБП с внутривенным контрастированием в основной группе составил в среднем 42,9 (33,6; 74,5) мм, в группе сравнения – 37,0 (29,5; 55,3) мм.

Группы были сопоставимы по показателю наибольшего диаметра ЗНОГПЖ по данным УЗИ ОБП и МСКТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием ($p > 0,1$; Рисунок 38).

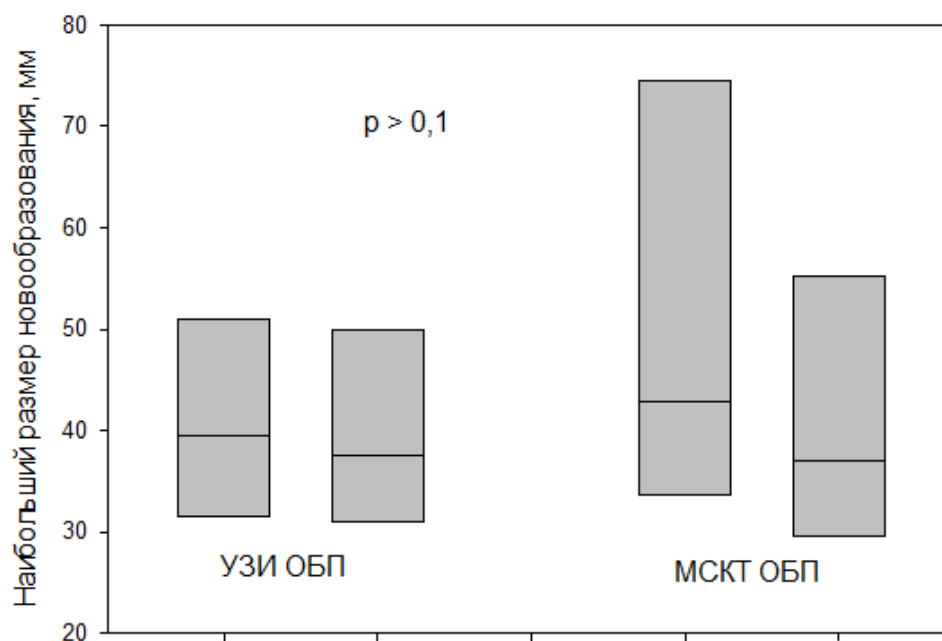


Рисунок 38 – Сравнительный анализ наибольших размеров новообразований головки поджелудочной железы до операции по данным УЗИ ОБП и МСКТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием (Me (Q1; Q3), в мм) в двух группах

Таким образом, группы больных были сопоставимы по размерам новообразования до лечения, возрасту, полу и анамнезу заболевания. Основная группа была более запущенной по стадии и осложнениям основного заболевания, более отягощена сопутствующей патологией, и в ней применялось больше миниинвазивных вмешательств декомпрессии желчевыводящих протоков вследствие большей тяжести состояния пациентов. В основной группе до лечения были статистически значимо выше маркеры цитолиза, но статистически значимо ниже маркеры холестаза.

5.2 Комплексное паллиативное хирургическое лечение с применением фотодинамической терапии

В дополнение к комплексному лечению механической желтухи, вызванной ЗНОГПЖ, всем больным основной группы выполнялась ФДТ с использованием

ФС фотодитазина (ООО «ВЕТА-ГРАНД», Россия). Двум больным проводили ФДТ двумя курсами, остальным – однократно. ФС вводился внутривенно капельно в дозе 1 мг/кг в 0,9 % физиологическом растворе. На первом этапе выполнялась надвенная системная фотодинамическая терапия через периферический кубитальный доступ монохроматическим светом с длиной волны 662–665 нм, экспозиционной дозой света 1 200–1 400 Дж/см² мощностью 0,7 Вт с плотностью мощности излучения 0,22 Вт/см².

Через пять часов после окончания системной фотодинамической терапии проводилась локальная контактная фотодинамическая терапия путем облучения монохроматическим светом с длиной волны 662 нм с экспозиционной дозой света 220 Дж/см² мощностью 0,7 Вт с плотностью мощности излучения 0,22 Вт/см² через транскутанный чреспеченочный антеградный доступ и эндоскопически при ФГДС под контролем эндо-УЗИ (Рисунок 39) (Патент РФ № 2704474) (Приложение А).

Для иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Больной Г, 47 лет поступил в отделение хирургии с клиникой обструктивной желтухи.

При УЗИ ОБП выявлено объемное образование головки поджелудочной железы с инвазией ворот печени и множественные MTS в печени. MTS в лимфоузлы ворот печени. Синдром билиарной гипертензии.

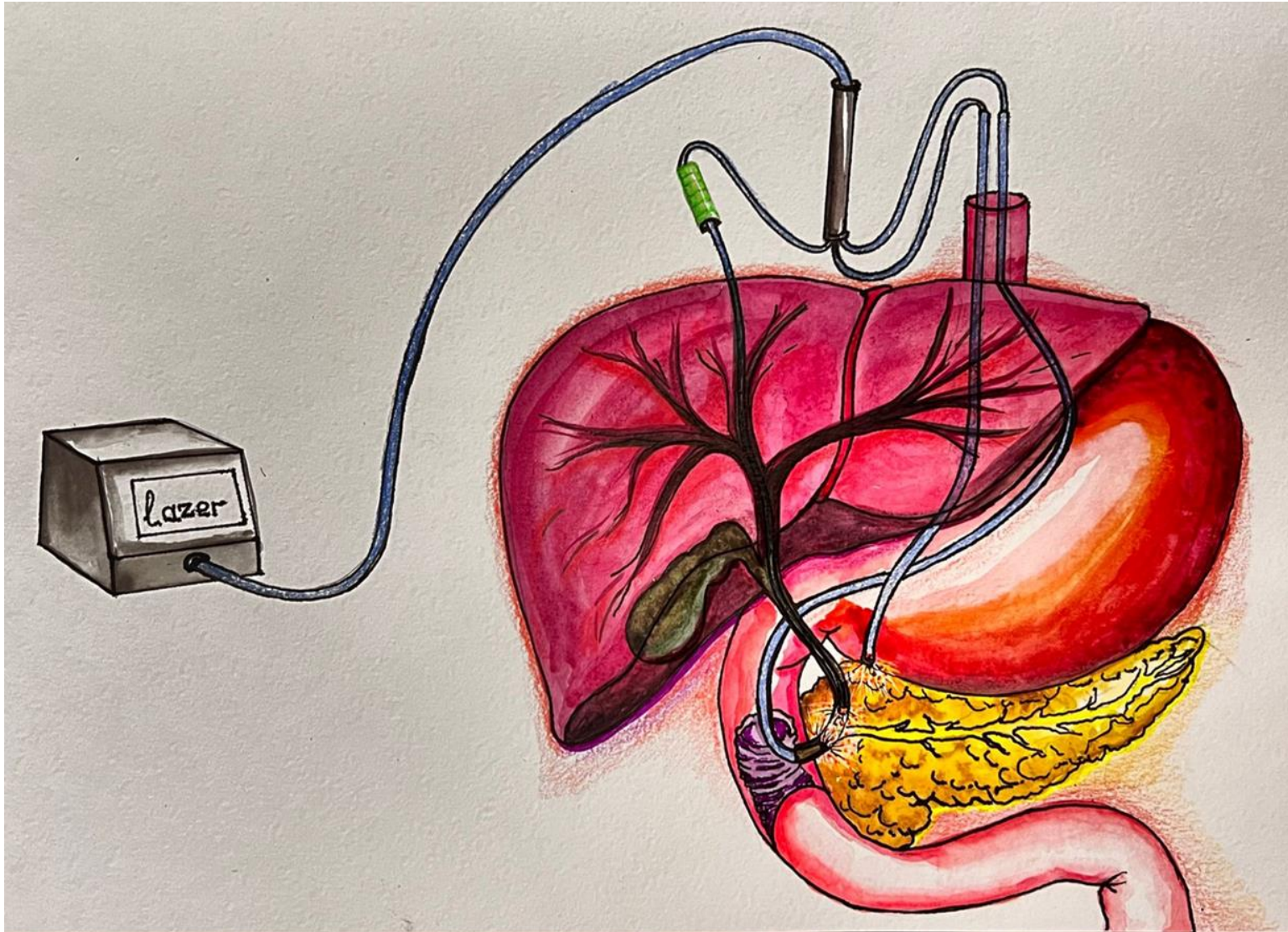


Рисунок 39 – Схема проведения локальной фотодинамической терапии

Больному был поставлен клинический диагноз: «Рак головки поджелудочной железы IV ст. T₃N₁M₁, MTS в печень. МЖ». По данным УЗИ ОБП образование головки поджелудочной железы имело размеры с наибольшим диаметром до 70 мм, по данным МСКТ ОБП с внутривенным контрастированием – до 22 мм (Рисунок 40). С целью ликвидации обструктивной желтухи больному было выполнено наружное дренирование желчных протоков под ультразвуковым контролем. После купирования клиники обструктивной желтухи больному было проведено наружно-внутреннее дренирование желчных протоков с антеградным их стентированием. Наружно-внутренний дренаж удален. После этого, согласно предлагаемой методике, с разницей в пять часов пациенту была проведена системная и локальная ФДТ. Осложнений в послеоперационном периоде не выявлено.

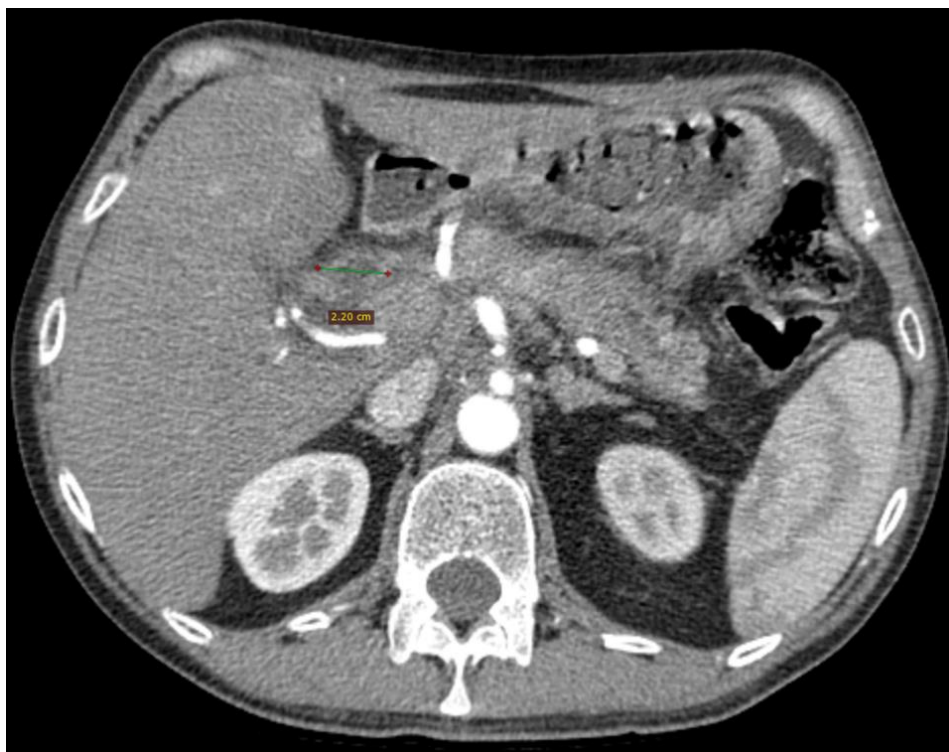


Рисунок 40 – МСКТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием
пациента 47 лет до ФДТ

Динамика маркеров билирубинемии при поступлении и при выписке после оперативного лечения показана на рисунке 41.

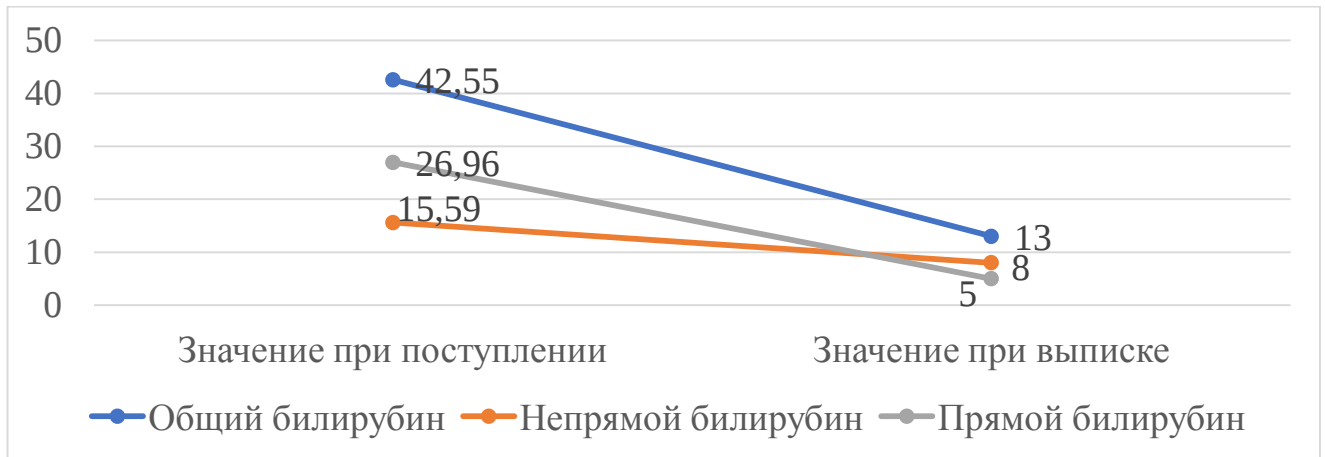


Рисунок 41 – Динамика маркеров билирубинемии, ммоль/л, пациента 47 лет при поступлении и при выписке

Динамика маркеров цитолиза и холестаза при поступлении и при выписке после оперативного лечения показана на рисунке 42.

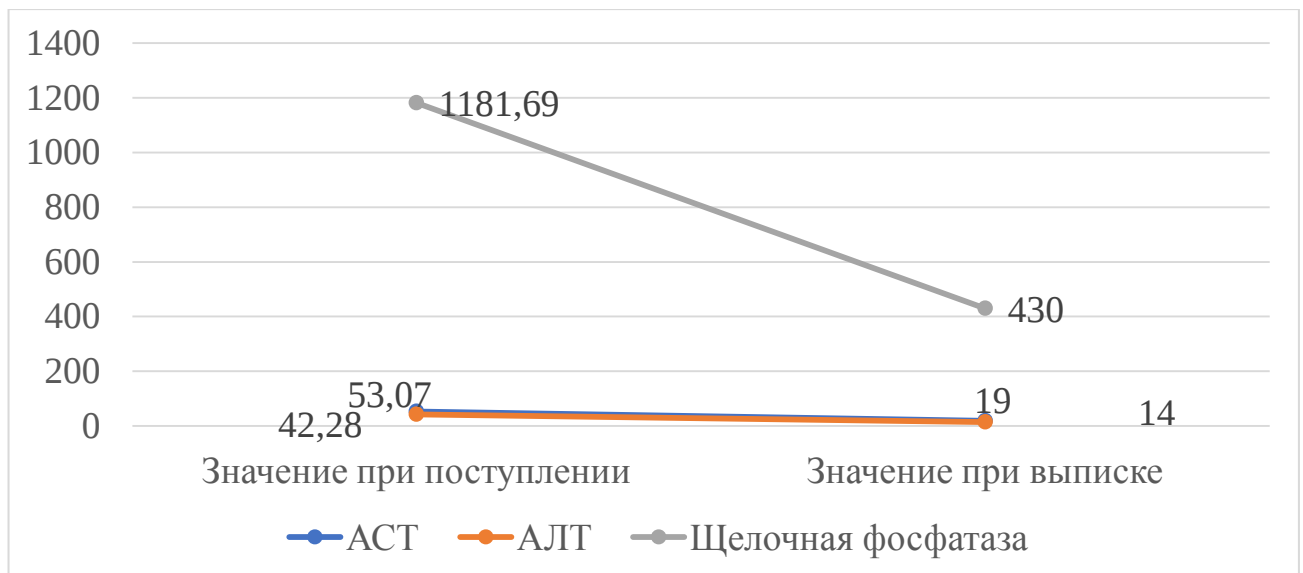


Рисунок 42 – Динамика маркеров цитолиза и холестаза, Ед/л, пациента 47 лет при поступлении и при выписке

Больной выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями повторного курса через 1–6 месяцев согласно предлагаемому способу. В раннем послеоперационном периоде при обследовании по данным УЗИ ОБП выявлено уменьшение наибольшего диаметра образования до 19 мм, по данным МСКТ ОБП с внутривенным контрастированием – до 20 мм (Рисунок 43). По данным УЗИ ОБП через 6 месяцев образование головки поджелудочной железы имело размеры с наибольшим диаметром до 54 мм. Через 6 месяцев больному была проведена замена наружно-внутреннего дренажа с рестентированием, затем, согласно предлагаемому способу, повторная локальная и системная ФДТ с разницей в пять часов. Осложнений в послеоперационном периоде не выявлено. В раннем послеоперационном периоде при обследовании по данным УЗИ ОБП выявлено уменьшение наибольшего диаметра образования до 44 мм. Через 9 месяцев и 12 дней с момента постановки окончательного клинического диагноза пациент скончался.



Рисунок 43 – МСКТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием пациента 47 лет через сутки после ФДТ

У всех больных основной группы проводился контроль лабораторных маркеров воспаления, билирубинемии, цитолиза, холестаза, гемостаза и протеолиза за сутки до и через сутки после ФДТ.

Сравнительный анализ значения показателей воспаления, билирубинемии, цитолиза, холестаза, гемостаза и протеолиза до и через сутки после ФДТ показал статистически значимое снижение показателей билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза, маркеров протеолиза и опухолевой инвазии – TNF- α и MMP-9 (Таблица 52).

У 2 (6,25 %) больных основной группы был отключенный желчный пузырь с эмпиемой после транскутанного стентирования. В группе сравнения наибольшую долю осложнений составили постгеморрагические анемии (20,54 %), несостоятельность ГЕА (14,29 %), подпеченочные и поддиафрагмальные абсцессы (8,04 %) и наружные желчные свищи (8,93 %). Сравнительный анализ послеоперационных осложнений выявил, что в группе сравнения было на 90,18 % больше послеоперационных осложнений ($p < 0,001$), на 20,54 % постгеморрагических анемий ($p < 0,05$; Рисунок 44).

Таблица 52 – Сравнительная характеристика показателей воспаления, билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза, гемостаза и протеолиза до и после ФДТ

Показатель	Группа контроля		Период взятия у основной группы						P ₁	P ₂	P ₃
			за сутки до ФДТ			через сутки после ФДТ					
	М	SD	Me (Q1; Q3)	М	SD	Me (Q1; Q3)	М	SD			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Лейкоциты крови, × 10 ⁹ /л	6,93	1,82	7,24 (6,27; 9,33)	7,63	2,2	7,64 (6,75; 8,47)	7,75	1,49	> 0,1	> 0,05	< 0,05
Гемоглобин, г/л	153,4	10,2	120,5 (107,3; 129,8)	117,34	15,8	119,0 (109,0; 128,0)	117,1	16,4	> 0,1	< 0,001	< 0,001
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	256,0	54,7	249,0 (196,75; 291,50)	254,8	100,9	266,0 (208,0; 359,0)	289,7	123,5	> 0,1	> 0,1	> 0,05
Общий билирубин, μмоль/л	15,1	8,6	156,4 (89,3; 209,1)	168,9	111,7	26,2 (15,1; 47,9)	34,2	25,7	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Непрямой билирубин, μмоль/л	10,0	5	28,6 (15,1; 49,9)	41,9	50,1	10,8 (7,4; 5,7)	13,4	10,3	< 0,001	< 0,001	< 0,05
Прямой билирубин, μмоль/л	5,1	2,6	132,9 (55,5; 172,7)	126,9	85,1	12,7 (6,8; 30,9)	20,7	17,5	< 0,001	< 0,001	< 0,001
АСТ, Ед/л	24,1	0,5	86,3 (41,4; 159,9)	119,8	111,2	29,2 (19,3; 42,6)	34,8	22,3	< 0,001	< 0,001	< 0,01
АЛТ, Ед/л	18,1	0,5	128,1 (67,1; 261,9)	178,9	154,2	32,3 (19,9; 49,6)	44,9	41,2	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Пролодолжение таблицы 52

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Щелочная фосфатаза, Ед/л	118,5	55,8	634,9 (318,3; 1 045,2)	794,8	618,9	384,0 (236,0; 73,3)	441,4	294,6	< 0,01	< 0,001	< 0,001
Фибриноген	2,52	0,79	3,1 (2,73; 4,00)	3,26	0,97	2,95 (2,70; 3,88)	3,04	0,78	> 0,1	0,001	< 0,01
ММР-9, нг/мл	56,20	25,12	12,83 (6,81; 23,23)	15,56	12,09	6,76 (2,47; 0,44)	8,28	6,93	< 0,05	< 0,001	< 0,001
TIMP-1, пг/мл	830,8	138,8	287,1 (218,3; 331,1)	278,8	56,8	209,7 (181,7; 237,7)	209,7	39,6	> 0,1	< 0,001	< 0,001
TNF- α , пг/мл	3,0	3,65	19,24 (15,25; 36,18)	27,22	18,77	17,52 (11,89; 27,12)	21,11	13,45	<0,05	< 0,001	< 0,001
TF, пг/мл	144,48	52,20	12,14 (6,86; 21,26)	19,78	21,39	9,76 (5,11; 19,73)	15,86	15,62	> 0,1	< 0,001	< 0,001
TFPI, нг/мл	71,40	34,67	7,39 (4,14; 9,71)	6,81	3,48	7,28 (5,77; 8,78)	7,07	2,39	> 0,1	< 0,001	< 0,001
TPA, нг/мл	4,84	1,28	13,73 (6,25; 29,93)	20,32	19,07	13,95 (8,82; 24,12)	19,26	15,85	> 0,1	< 0,001	< 0,001
PAI-1, нг/мл	3,4	4,1	110,3 (69,9; 148)	107,9	57,9	94,6 (41,8; 141,6)	100,1	59,5	> 0,1	< 0,001	< 0,001
TPA/ PAI-1	1,55	2,07	0,24 (0,11; 0,52)	0,44	0,58	0,29 (0,13; 0,68)	0,47	0,49	> 0,1	0,001	< 0,01

Окончание таблицы 52

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ММР-9 / ТИМР-1	0,74	0,60	0,14 (0,08; 0,16)	0,12	0,04	0,13 (0,05; 0,14)	0,11	0,05	> 0,1	< 0,001	< 0,001
Примечание: Р ₁ – статистическая значимость различий за сутки до и после ФДТ, Р ₂ – статистическая значимость различий между контролем и значениями за сутки до ФДТ, Р ₃ – статистическая значимость различий между контролем и значениями через сутки после ФДТ.											

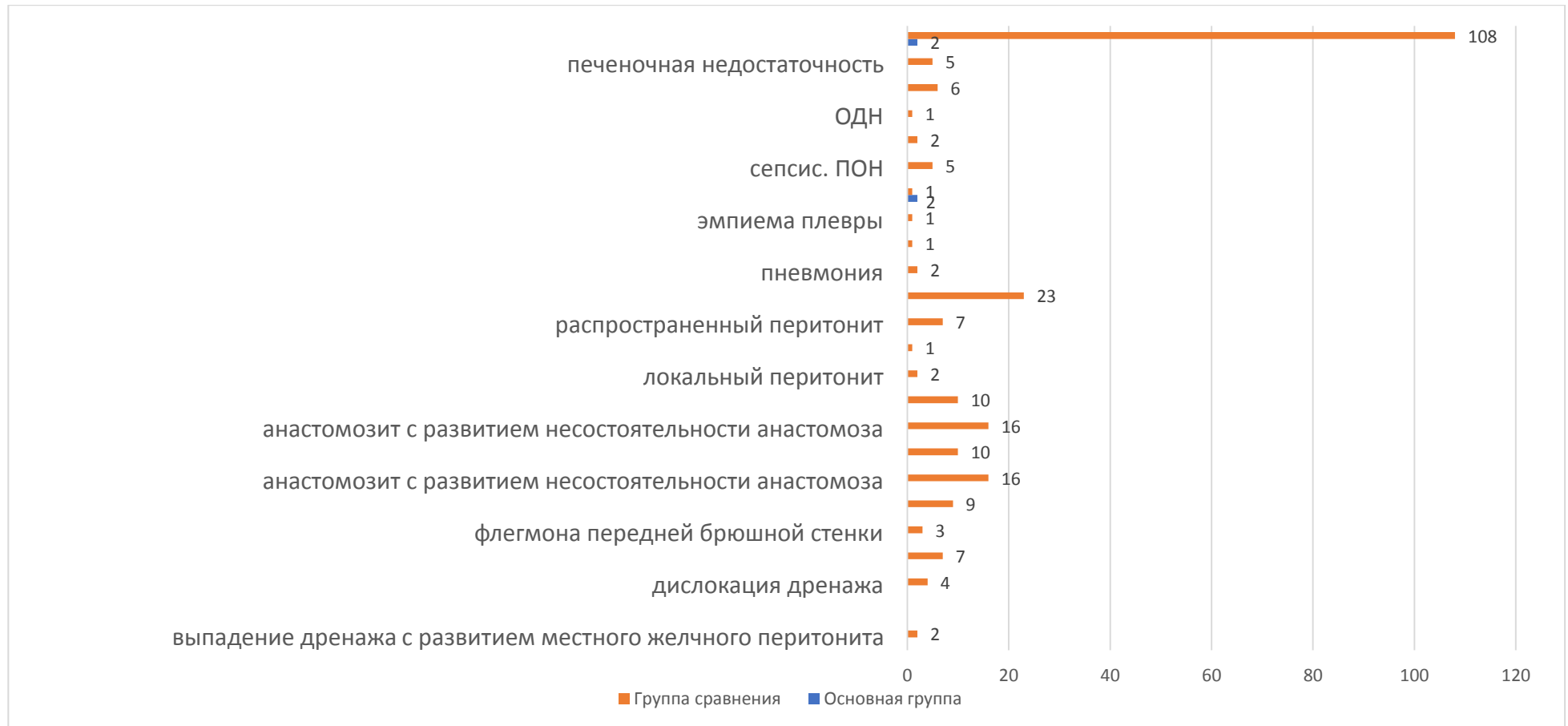


Рисунок 44 – Характеристика осложнений оперативного вмешательства у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, после операции

Сравнительный анализ осложнений раннего послеоперационного периода, стратифицированный по классификации Clavien – Dindo [73] показал, что в основной группе было на 90,18 % меньше осложнений в раннем послеоперационном периоде, потребовавших консервативного или оперативного лечения ($p < 0,001$), в том числе на 36,00 % меньше осложнений, потребовавших консервативного лечения ($p < 0,001$), и на 24,11 % меньше жизнеугрожающих осложнений, сопровождавшихся полиорганной недостаточностью ($p < 0,01$; Таблица 53).

Таблица 53 – Сравнительная характеристика осложнений раннего послеоперационного периода у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, стратифицированных по классификации Clavien – Dindo [73]

Класс	Группы больных				
	основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		p
	n	%	n	%	
I	0	0,00	0	0,00	$> 0,1$
II	0	0,00	36	32,14	$< 0,001$
IIIA	2	6,25	10	8,93	$> 0,1$
IIIB	0	0,00	12	10,71	$> 0,1$
IVA	0	0,00	14	12,50	$> 0,05$
IVB	0	0,00	27	24,11	$< 0,01$
V	0	0,00	9	8,04	$> 0,1$
Всего	2	6,25	108	96,43	$< 0,001$

В основной группе летальных случаев не было. В группе сравнения было 9 (8,04 %) летальных исходов. Сравнительный анализ больных с летальным исходом не выявил статистически значимых различий. Осложнений после ФДТ во время госпитализации не было. В течение недели всем больным, которым проводилось ФДТ, проводилось УЗИ ОБП и МСКТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием. После этого в течение месяца после ФДТ

проводилось дополнительное УЗИ ОБП. Был проведен анализ наибольшего диаметра ЗНОГПЖ в динамике. С целью оценки влияния ФДТ на выживаемость у пациентов с ЗНОГПЖ был проведен многофакторный регрессионный анализ, по результатам которого была выявлена статистически значимая причинно-следственная взаимосвязь между выживаемостью пациентов с ЗНОГПЖ, проведением у них ФДТ, возрастом, полом пациентов, стадией основного заболевания, наличием или отсутствием холангита, лабораторными маркерами билирубинемии, цитолиза, холестаза (Таблица 54).

Таблица 54 – Параметры и характеристика модели множественного линейного регрессионного анализа для оценки влияния значения применения ФДТ, возраста, пола, стадии основного заболевания, холангита, маркеров билирубинемии, цитолиза, холестаза на медиану выживаемости у пациентов с ЗНОГПЖ

Показатель	$\beta \pm \sigma$	p
Константа	$474,857 \pm 133,564$	$< 0,001$
Применение ФДТ	$87,675 \pm 42,379$	$< 0,05$
Возраст пациента	$-4,691 \pm 1,660$	$< 0,01$
Пол пациента	$-176,566 \pm 35,152$	$< 0,05$
Стадия основного заболевания	$-3,269 \pm 16,758$	$> 0,1$
Наличие холангита	$-88,987 \pm 54,437$	$> 0,1$
Уровень общего билирубина	$0,00980 \pm 0,118$	$> 0,1$
Уровень АСТ	$-0,295 \pm 0,157$	$> 0,05$
Уровень АЛТ	$0,138 \pm 0,0863$	$> 0,1$
Уровень щелочной фосфатазы	$0,0173 \pm 0,0243$	$> 0,1$
Медиана выживаемости = $474,857 - (4,691 \times \text{возраст пациента}) + (0,00980 \times \text{Уровень общего билирубина}) - (0,295 \times \text{Уровень АСТ}) + (0,138 \times \text{Уровень АЛТ}) + (0,0173 \times \text{Уровень щелочной фосфатазы}) + (87,675 \times \text{применение ФДТ}) - (3,269 \times \text{стадия основного заболевания}) + (14,073 \times \text{пол пациента}) - (88,987 \times \text{наличие холангита})$		
$R = 0,369;$ $R^2 = 0,136;$ $F = 2,298;$ $p < 0,01$		

Сравнительный статистический анализ наибольших размеров новообразований головки поджелудочной железы выявил уменьшение

наибольшего диаметра по результатам УЗИ ОБП с 39,5 (31,5; 51,0) мм до 31,0 (29,5; 35,0) мм в течение 30 дней после ФДТ ($p < 0,05$) и уменьшение наибольшего диаметра опухоли по результатам МСКТ ОБП с внутривенным контрастированием с 42,9 (33,6; 74,5) мм до 36,3 (31,3; 51,0) мм ($p < 0,05$) в течение 7 дней после курса ФДТ (Рисунок 45).

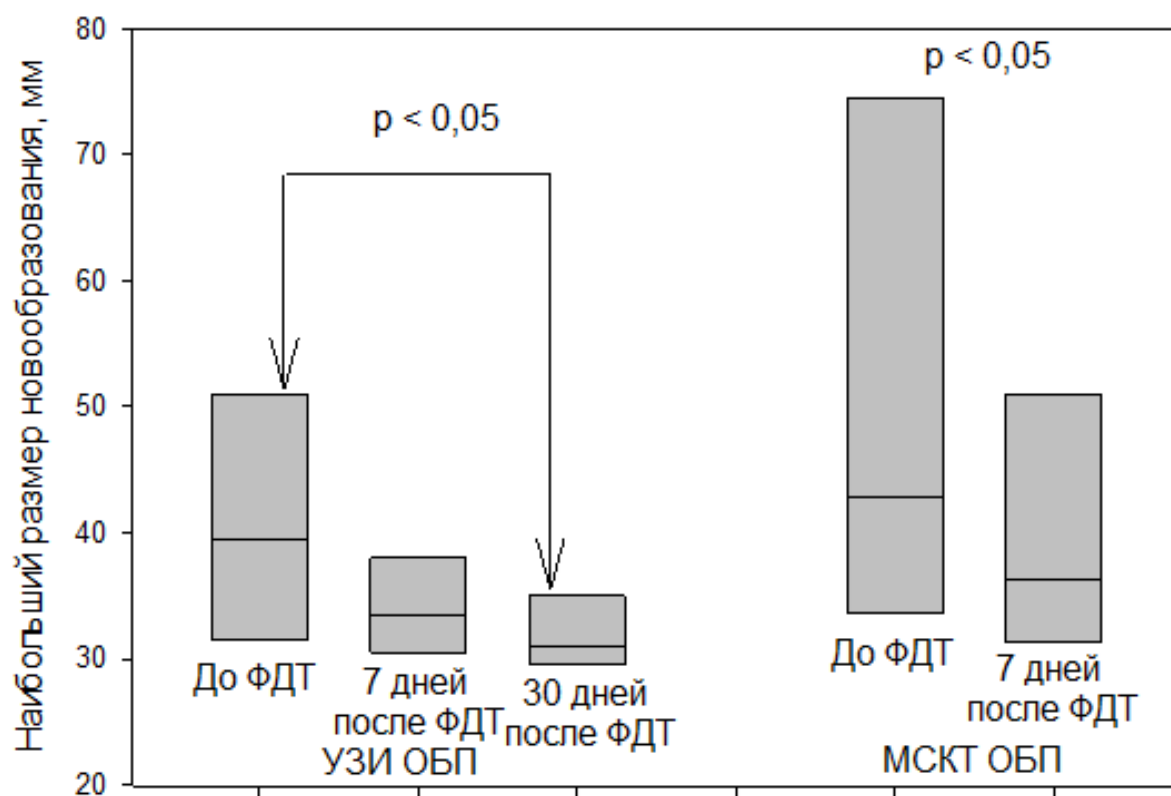


Рисунок 45 – Сравнительный анализ наибольших размеров новообразований головки поджелудочной железы после операции по данным УЗИ ОБП и МСКТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием (Me (Q1; Q3), в мм) в двух группах

Был выполнен анализ пятилетней выживаемости в основной группе и группе сравнения. Выявлена статистически значимо большая медиана выживания в основной группе – 183 (348; 148) дня, чем в группе сравнения – 118 (269; 38) дней ($p < 0,05$; Рисунок 46).

Сравнительный анализ пятилетней выживаемости показал, что шанс шестимесячного дожития составил 45,00 %, годового дожития – 25,00 %. В

группе сравнения в шанс шестимесячного дожития составил 39,30 %, годового дожития – 14,30 %.

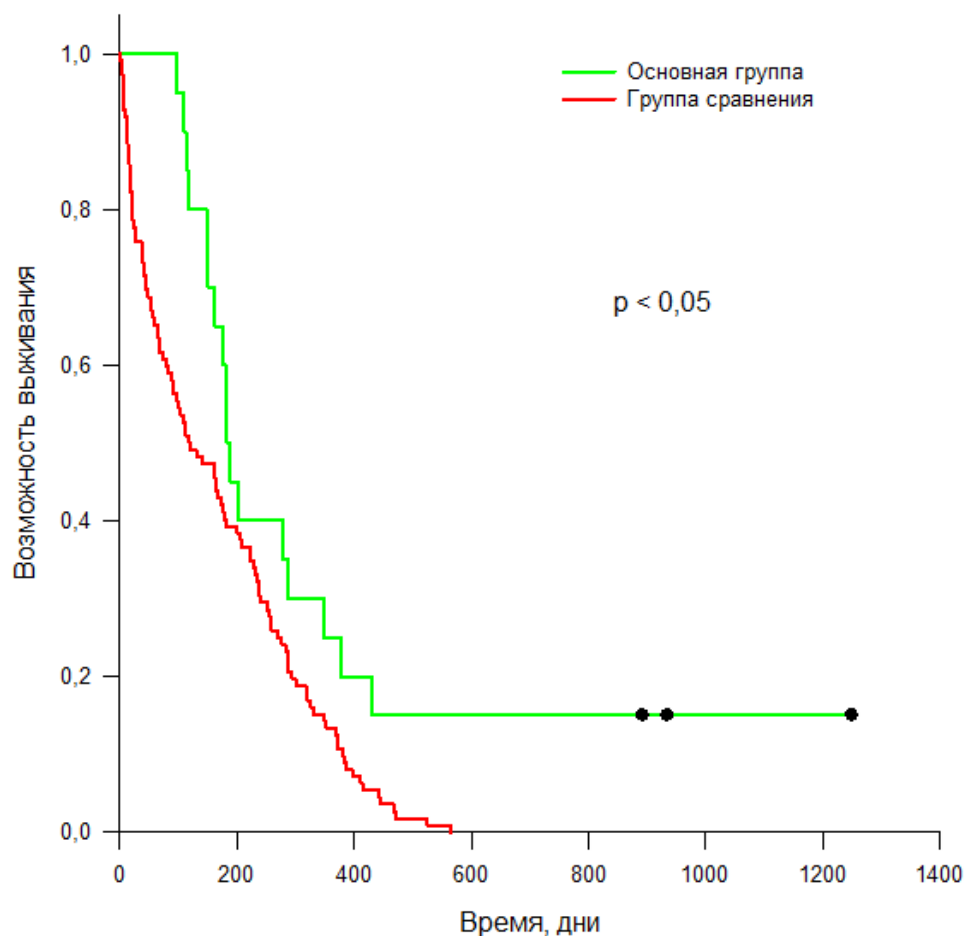


Рисунок 46 – Сравнение кривых выживаемости пациентов с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, после паллиативного лечения, включавшего ФДТ (основная группа) и без нее (группа сравнения)

Был выполнен дополнительный анализ пятилетней выживаемости в основной группе и группе сравнения у пациентов с запущенной IV стадией основного заболевания. Выявлена статистически значимо большая медиана выживания в основной группе – 148 (287; 72) дня, чем в группе сравнения – 68 (188; 35) дней ($p < 0,05$; Рисунок 47).

Сравнительный анализ пятилетней выживаемости показал, что шанс шестимесячного дожития составил 33,00 %, годового дожития – 13,30 %. В

группе сравнения в шанс шестимесячного дожития составил 22,20 %, годового дожития – 7,40 %.

Проведенное сравнение выживаемости в анализируемых группах показало статистически значимое увеличение продолжительности жизни более чем на два месяца и улучшение прогноза у больных, получавших комплексное хирургическое лечение с применением ФДТ, в том числе с запущенной IV стадией основного заболевания ($p < 0,05$).

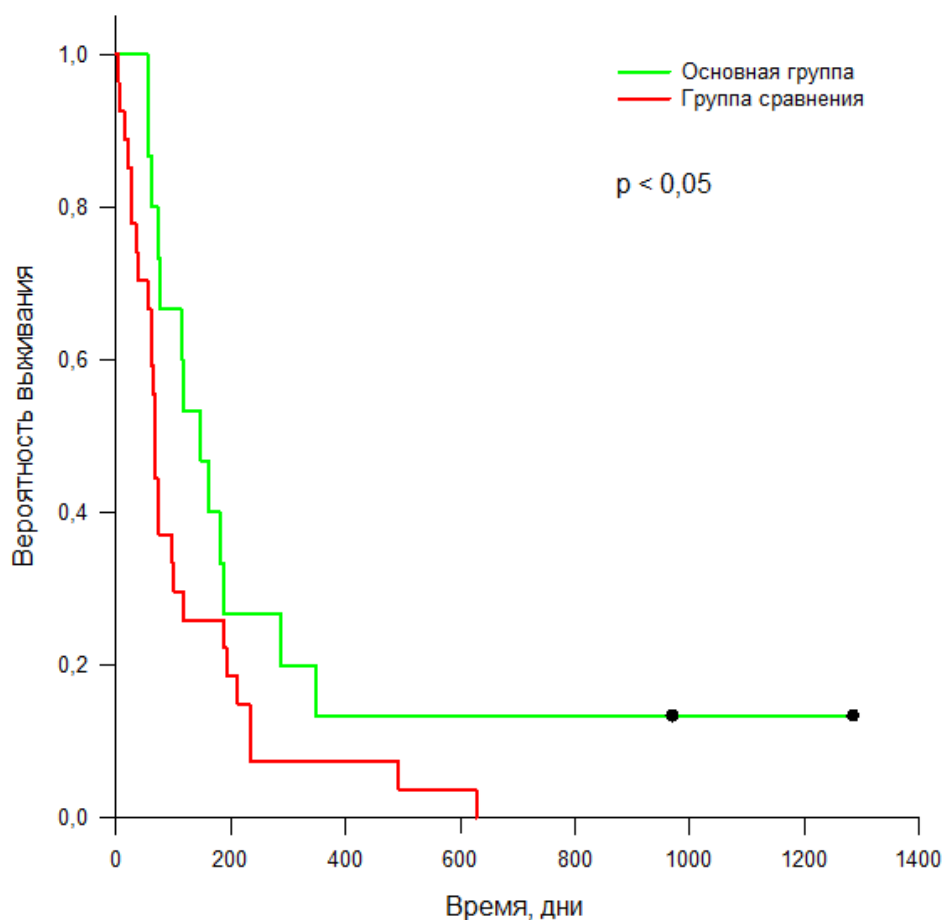


Рисунок 47 – Сравнение кривых выживаемости пациентов с ЗНОПЖ IV стадии, осложненным обструктивной желтухой, после паллиативного лечения, включавшего ФДТ (основная группа) и без нее (группа сравнения)

С целью оценки факторов, влияющих на выживаемость у пациентов с запущенной IV стадией злокачественного новообразования поджелудочной

железы, был проведен многофакторный регрессионный анализ, по результатам которого была выявлена статистически значимая причинно-следственная взаимосвязь между выживаемостью пациентов с ЗНОГПЖ в запущенной IV стадии основного заболевания, возрастом, полом пациентов, наличием или отсутствием холангита, наибольшим размером новообразования по данным УЗИ ОБП до операции, лабораторными маркерами билирубинемии, цитолиза, холестаза, протеолиза (Таблица 55).

С целью оценки прогностических факторов трехмесячной выживаемости у пациентов с запущенной IV стадией основного заболевания был проведен анализ причинно-следственной связи ряда маркеров гемостаза, системного воспаления и протеолиза, взятых до проведения ФДТ и трехмесячной выживаемости методом ROC-анализа. Выявлено статистически значимое влияние фибриногена на трехмесячную выживаемость при проведении ФДТ, модель имеет хорошее качество (площадь под ROC-кривой составила 0,7986). Отсекающий предел, при котором чувствительность прогностической модели составляет 75 %, а ее специфичность составляет 89 %, составил 3,40 г/л. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что получение значения фибриногена выше 3,40 г/л позволяет прогнозировать снижение вероятности трехмесячной выживаемости после проведения ФДТ (Патент РФ № 2779088) (Приложение В).

Таблица 55 – Параметры и характеристика модели множественного линейного регрессионного анализа для оценки влияния значения возраста, пола, холангита, размеров новообразования по данным УЗИ ОБП, маркеров билирубинемии, цитолиза, холестаза и протеолиза до операции на медиану выживаемости у пациентов с ЗНОГПЖ с запущенной IV стадией заболевания, у которых применялось ФДТ

Показатель	$\beta \pm \sigma$	p
Константа	996,017 $\pm$ 82,955	< 0,01
Возраст пациента	-9,151 $\pm$ 1,327	< 0,05
Пол пациента	-176,566 $\pm$ 35,152	< 0,05

Продолжение таблицы 55

Показатель	$\beta \pm \sigma$	p
Наличие холангита	$-35,248 \pm 58,252$	$> 0,1$
Наибольший размер новообразования по данным УЗИ ОБП до операции	$-7,657 \pm 1,209$	$< 0,05$
Уровень общего билирубина	$0,228 \pm 0,14$	$> 0,1$
Уровень АСТ	$-0,902 \pm 0,130$	$< 0,05$
Уровень АЛТ	$0,276 \pm 0,0926$	$> 0,1$
Уровень щелочной фосфатазы	$0,216 \pm 0,0317$	$< 0,05$
Уровень TNF- α	$-9,972 \pm 4,123$	$< 0,05$
Уровень MMP-9	$32,529 \pm 10,620$	$< 0,01$
Медиана выживаемости = $996,017 - (9,151 \times \text{возраст пациента}) + (4,786 \times \text{Уровень MMP-9}) + (1,451 \times \text{Уровень TNF-альфа}) - (7,657 \times \text{наибольший размер новообразования по данным УЗИ ОБП до операции}) + (0,228 \times \text{Уровень общего билирубина}) - (0,902 \times \text{Уровень АСТ}) + (0,276 \times \text{Уровень АЛТ}) + (0,216 \times \text{Уровень щелочной фосфатазы}) - (35,248 \times \text{наличие холангита}) - (176,566 \times \text{пол пациента})$		
$R = ,999;$ $R^2 = 0,997;$ $F = 66,847;$ $p < 0,05$		

Результаты ROC-анализа представлены в таблице 56 и рисунке 48.

Таблица 56 – Результаты ROC-анализа влияния фибриногена на трехмесячную выживаемость у пациентов с ЗНОГПЖ IV стадии

Показатель	AUC (площадь под ROC-кривой)	Стандартная ошибка (σ)	95 % доверительный интервал AUC, (95 % CI)	Уровень значимости (p)
Фибриноген	0,7986	0,1185	0,5664; 1,031	$< 0,05$
LR+ = 6,75; LR- = 0,28				
TNF- α	0,571429	0,187718	0,2035; 0,9394	$> 0,1$
TF	0,261905	0,152083	-0,03618; 0,5600	$> 0,1$
TFPI	0,452381	0,18798	0,08394; 0,8208	$> 0,1$
TPA	0,571429	0,197777	0,1838; 0,9591	$> 0,1$
TPA / PAI	0,6	0,185531	0,2364; 0,9636	$> 0,1$

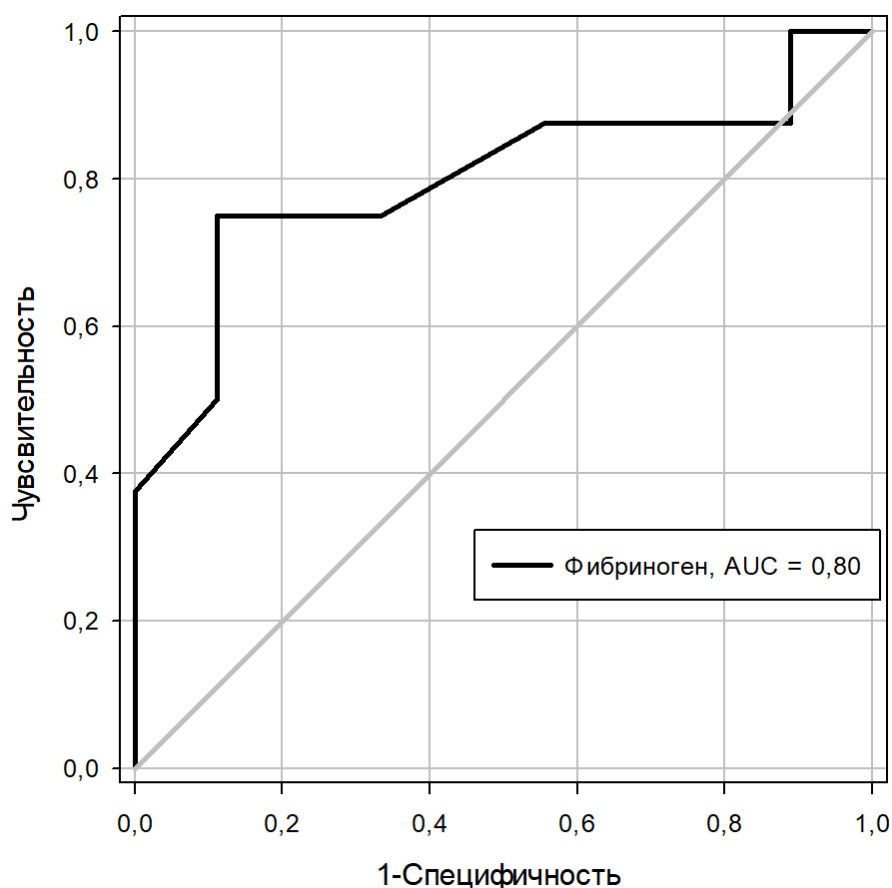


Рисунок 48 – Результаты ROC-анализа влияния фибриногена на трехмесячную выживаемость у пациентов с раком поджелудочной железы IV стадии

Резюме

Паллиативное хирургическое лечение с применением ФДТ больных с ЗНОГПЖ позволило нормализовать отток желчи, что способствовало статистически более значимому снижению лабораторных маркеров билирубинемии, цитолиза и холестаза у пациентов, которым применялось ФДТ.

Паллиативное лечение с применением ФДТ ЗНОГПЖ, осложненных обструктивной желтухой, позволило уменьшить наибольший диаметр новообразования по данным ультразвукового исследования в течение месяца и по данным МСКТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием в течение недели, а также привело к статистически значимому снижению маркеров протеолиза, опухолевой инвазии и неоангиогенеза, в частности TNF- α и MMP-9. Выявлено статистически значимое влияние факторов наличия или отсутствия

холангита, лабораторных маркеров тяжести механической желтухи, возраста, пола и стадии основного заболевания на выживаемость пациентов с ЗНОГПЖ, а у пациентов с запущенной IV стадией основного заболевания на медиану выживания статистически значимое влияние оказывал размер новообразования по данным ультразвукового исследования до операции, уровень TNF- α и MMP-9. Статистически значимое воздействие ФДТ на все вышеописанные прогностические факторы привело к увеличению выживаемости после паллиативного хирургического лечения более чем на два месяца, наряду с высокой безопасностью и низкой токсичностью, имеющими существенное значение для пациентов с органной недостаточностью. Паллиативное лечение с применением ФДТ является перспективным методом комплексного лечения больных с ЗНОГПЖ, осложненными? обструктивной желтухой, особенно важным для пациентов с запущенной IV стадией основного заболевания и отягощенных недостаточностью систем органов, которым не показано радикальное оперативное лечение и другие методы паллиативного лечения. С целью прогнозирования эффективности ФДТ у пациентов с запущенной IV стадией ЗНОГПЖ в рутинной клинической практике возможно использование показателя фибриногена. Получение значения фибриногена до операции выше 3,40 г/л позволяет с чувствительностью 75 % и специфичностью 89 % прогнозировать снижение эффективности ФДТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механическая (обструктивная) желтуха является грозным осложнением, значительно ухудшающим прогноз основного заболевания и утяжеляющим состояние пациентов [12, 22, 24, 25, 82, 134]. Наиболее частыми причинами обструктивной желтухи являются осложнения желчнокаменной болезни и ЗНОГПЖ [12, 22, 24, 25, 82, 134].

Желчнокаменная болезнь является одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения, по данным современных эпидемиологических исследований ее распространенность в мире составляет до 20 %, при этом статистика встречаемости варьирует от 0,1 % до 50,5 % с наибольшим уровнем в развитых странах [14, 16, 40]. Такие значительные различия обуславливаются не только генетическими факторами, но и особенностями диеты в разных странах мира – большая частота встречаемости данного заболевания в странах Европы и США по сравнению со странами Азии и Африки обусловлена потреблением большого количества простых углеводов [14, 16, 40]. Вследствие высокой встречаемости среди заболеваний пищеварительной системы ЖКБ является наиболее частой причиной госпитализации в развитых странах, оказывая значительную нагрузку на систему здравоохранения [14, 16, 40].

Несмотря на то, что максимальная частота встречаемости ЖКБ выявляется у людей в возрасте от 40 до 69 лет, растет число случаев ЖКБ у лиц старше 70 лет, достигая в развитых странах 30 % от общего количества населения [14, 16, 40]. Данная негативная статистика заболеваемости сочетается с всемирной тенденцией увеличения пациентов с мультиморбидностью, особенно у пациентов с ЖКБ и коморбидностью, такой как заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем, включающие в себя метаболический синдром, что значительно ухудшает прогноз после хирургического лечения и обуславливает увеличение встречаемости осложненных форм ЖКБ, особенно холедохолитиаза [14, 16, 40].

Холедохолитиаз является вторым по частоте осложнением ЖКБ,

встречающимся у 20–35 % больных [40, 14, 59, 62, 83, 85, 92, 106]. Значительно отягощает состояние пациента, присоединение таких жизнеугрожающих осложнений, как МЖ (в 95 % случаев), холангит, холангиогенные абсцессы печени, печеночно-почечная недостаточность [40, 14, 59, 62, 83, 85, 92, 106]. Это особенно заметно у пациентов с мультиморбидностью, что выражается в высоких показателях частоты послеоперационных осложнений – от 5 до 30 % [40, 14, 59, 62, 83, 85, 92, 106]. При открытых лапаротомных вмешательствах послеоперационная летальность составляет 27 %, а у лиц старше 70 лет достигает 34 % [40, 14, 59, 62, 83, 85, 92, 106].

Вследствие этого на современном этапе «золотым стандартом» хирургического лечения холедохолитиаза являются миниинвазивные ретроградные эндоскопические транспапиллярные вмешательства и видеолапароскопические одномоментные холедохотомии и литоэкстракции [13, 45, 54, 56, 64, 96, 98]. При этом оба метода имеют собственные специфические осложнения, частота которых значительно варьирует в различных странах и клиниках и, зависит, прежде всего, от квалификации оперирующего хирурга, и ограничений, вызванных анатомическими особенностями строения внепеченочных желчных протоков, измененной анатомией верхних отделов ЖКТ и размерами камней [13, 45, 54, 56, 64, 96, 98].

Проведено три открытых нерандомизированных проспективных сравнительных исследования: безопасности миниинвазивных методов декомпрессии желчевыводящих протоков, эффективности миниинвазивных технологий контактной электроимпульсной и антеградной гидравлической литотрипсии и литоэкстракции в комплексном лечении холедохолитиаза и влияния локальной системной фотодинамической терапии на выживаемость пациентов с раком головки поджелудочной железы у 2 200 больных, проходивших комплексное лечение в отделении хирургии КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул» в период с 2015 по 2023 год.

У всех пациентов проводилось комплексное хирургическое лечение механической желтухи, включавшее инфузионную, гепатопротекторную,

обезболивающую, антибактериальную терапию, ингибиторы протонного насоса, оперативные вмешательства, направленные на декомпрессию желчевыводящих протоков.

С целью оценки безопасности миниинвазивных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в хирургическом лечении больных с обструктивной желтухой в сравнительное обсервационное исследование частоты осложнений и послеоперационной летальности в раннем послеоперационном периоде было включено 2 160 больных с обструктивной желтухой, проходивших комплексное лечение в период с 2015 по март 2020 гг. с применением миниинвазивных технологий антеградной и ретроградной декомпрессии желчевыводящих протоков.

Проанализированы осложнения и летальность при выполнении 1 301 антеградного транскутанного чреспеченочного наружного дренирования желчевыводящих протоков и 1 915 эндоскопических ретроградных холангиопанкреатографий и эндоскопических папиллосфинктеротомий.

Выявлено, что внедрение вспомогательных антеградных манипуляций после транскутанного чреспеченочного дренирования желчных протоков позволяет снизить общее количество осложнений транспапиллярных вмешательств на 1,54 %.

С целью оценки эффективности механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции в хирургическом лечении больных с холедохолитиазом, в сравнительное проспективное исследование включено 239 больных.

В сравнительное проспективное исследование частоты осложнений в раннем, отдаленном послеоперационном периоде и послеоперационной летальности было включено 239 больных с холедохолитиазом, которым выполнялось комплексное хирургическое лечение в период с 2017 по 2022 год с применением миниинвазивных технологий антеградной механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции. В основную группу вошли 62 (25,94 %) пациента с холедохолитиазом, проходивших комплексное

лечение с применением миниинвазивных технологий антеградной механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции. В группу сравнения вошли 177 (86,06 %) пациентов с холедохолитиазом, проходивших комплексное лечение без применения миниинвазивных технологий механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции, в том числе 32 пациента с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой.

Внедрение вспомогательных антеградных манипуляций после транскутанного чреспеченочного дренирования желчных протоков позволяет снизить общее количество осложнений транспапиллярных вмешательств на 1,54 %.

У всех пациентов основной группы и группы сравнения удалось ликвидировать клинику подпеченочной желтухи. При этом в основной группе, в которой применялась механическая литотрипсия и антеградная гидравлическая литоэкстракция, было статистически значимо меньше осложнений как в раннем (на 16,09 %), так и в отдаленном (на 11,54 %) послеоперационном периоде по сравнению с группой, где при неэффективности миниинвазивных методов применялись открытые хирургические вмешательства. Большинство осложнений в группе сравнения (77,32 %) были после открытых хирургических операций и множественных эндоскопических вмешательств, которых в основной группе удалось избежать благодаря использованию миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции.

Таким образом, миниинвазивная литотрипсия и антеградная гидравлическая литоэкстракция являются методами выбора у пациентов с холедохолитиазом, показанными в тех случаях, когда традиционные миниинвазивные эндоскопические и видеолапароскопические методы литоэкстракции неэффективны или технически невыполнимы, позволяющими избежать выполнения открытых лапаротомных хирургических вмешательств и связанных с ними осложнений, что особенно важно у пациентов старше 70 лет с мультиморбидностью.

С целью оценки безопасности метода контактной электроимпульсной литотрипсии на лечение больных с мегахоледохолитиазом в сравнительное

перспективное экспериментальное исследование включено 3 лабораторных животных, которым было выполнено 8 экспериментальных электроимпульсных литотрипсий.

Контактная электроимпульсная литотрипсия проводилась на аппарате наноимпульсный литотриптор «УРОЛИТ-107» (ООО «МедЛайн», Россия) по ТУ 9442-001-76648092-2006 2–4 импульсами с частотой 2 Гц и мощностью 2–3 Вт через антеградный и ретроградный доступ до полной деструкции камня на мелкие осколки (Патент РФ № 2779087) (Приложение Б).

В открытом нерандомизированном перспективном экспериментальном исследовании по оценке безопасности контактной электроимпульсной литотрипсии у 3 лабораторных животных было выполнено 8 контактных электроимпульсных литотрипсий. Были созданы условия мегахоледохолитиаза путем внедрения в просвет общего желчного протока конкремента диаметром более 20 мм, полностью перекрывающего просвет и повреждающего слизистую оболочку холедоха, после чего проводилась контактная электроимпульсная литотрипсия на аппарате наноимпульсного литотриптора «УРОЛИТ-107» 2–4 импульсами с частотой 2 Гц и мощностью 3 Вт через лапаротомический доступ до полной деструкции камня на мелкие осколки зондами для литотрипсии диаметром 2 Fr (0,7 мм) длиной 1 200 мм. После выведения животного из эксперимента проводилось сравнительное гистологическое исследование препаратов общего желчного протока, разделенных на две группы:

- 1) в основной группе было 8 препаратов, взятых из участков холедоха, где проводилась контактная электроимпульсная литотрипсия;
- 2) в группе сравнения было 8 препаратов, взятых из участков холедоха, где не проводилось контактной электроимпульсной литотрипсии.

Сравнительный анализ патоморфологических изменений показал отсутствие статистически значимых различий между препаратами, взятыми из участков холедоха, где проводилась контактная электроимпульсная литотрипсия, и где она не проводилась. При этом глубокие слои стенки холедоха на всех препаратах были сохранены, перфорации стенки холедоха не было,

патоморфологических изменений, свидетельствующих о термическом или электрическом повреждении стенки холедоха не было.

Таким образом, контактная электроимпульсная литотрипсия является безопасным методом, не сопровождающимся развитием клинически значимых осложнений при дроблении на мощности не более 3 Вт.

С целью оценки эффективности контактной электроимпульсной литотрипсии в хирургическом лечении больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, в сравнительное проспективное исследование частоты осложнений в раннем, отдаленном послеоперационном периоде и послеоперационной летальности было включено 47 больных с мегахоледохолитиазом, осложненным МЖ, проходивших комплексное лечение в период с 2017 по 2023 год с применением КЭЛ. В основную группу вошли 15 (31,92 %) пациентов с мегахоледохолитиазом, осложненным МЖ, проходивших комплексное лечение с применением КЭЛ. В группу сравнения вошли 32 (68,08 %) пациента с мегахоледохолитиазом, осложненным МЖ, проходивших комплексное лечение без применения КЭЛ.

Комплексное хирургическое лечение с применением контактной электроимпульсной литотрипсии пациентов с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, позволило нормализовать желчеотведение и ликвидировать клинику обструктивной желтухи.

Большинство осложнений раннего послеоперационного периода в группе сравнения, такие как серома послеоперационного шва, абсцесс подпеченочного пространства, несостоятельность гепатикоеюноанастомоза, желчеистечение в брюшную полость с развитием локального перитонита, стерильный панкреонекроз, острая послеоперационная кишечная непроходимость и поствоспалительная стриктура холедоха были осложнениями открытых хирургических вмешательств, которых в основной группе удалось избежать благодаря применению контактной электроимпульсной литотрипсии. При этом метод показал высокую безопасность как в эксперименте на лабораторных животных, так и при лечении пациентов. В раннем послеоперационном периоде в

основной группе было на 42,50 % меньше осложнений. Осложнения в основной группе (поствоспалительные стриктуры холедоха) требовали только повторной антеградной или ретроградной баллонной дилатации без общей анестезии, в то время как в группе сравнения присутствовали жизнеугрожающие осложнения, требовавшие повторных оперативных вмешательств под общей анестезией и коррекции органной недостаточности.

В отдаленном послеоперационном периоде в группе сравнения было выявлено на 34,38 % больше осложнений, чем в основной группе, где осложнений не было. Отдаленные послеоперационные осложнения включали в себя рубцовый стеноз холедоха и рецидив холедохолитиаза, который был практически у всех пациентов с рубцовым стенозом. В основной группе благодаря отсутствию повреждения стенки при контактной электроимпульсной литотрипсии рубцового стеноза удалось избежать, в то время как в группе сравнения пациенты, перенесшие лапаротомные вмешательства, повторно госпитализировались вследствие развившихся из-за травмы стенки холедоха рубцовых стенозов и рецидивов холедохолитиаза.

Таким образом, контактная электроимпульсная литотрипсия является методом выбора у пациентов с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, показанным в тех случаях, когда традиционные миниинвазивные эндоскопические и видеолапароскопические методы литоэкстракции и литотрипсии неэффективны или технически невыполнимы, позволяющим избежать выполнения открытых лапаротомных хирургических вмешательств и связанных с ними осложнений, что особенно важно у пациентов старше 70 лет с мультиморбидностью.

Злокачественные новообразования головки поджелудочной железы относятся к опухолям с одним из наиболее неблагоприятных прогнозов вследствие низкого значения ранней выявляемости и низкой медианы выживаемости [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138].

Злокачественные новообразования головки поджелудочной железы относятся на четвертом месте в мире и на пятом месте в России по смертности

среди мужчин и женщин с односторонней летальностью в 68,2 % [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138].

Вместе с этим прослеживается неуклонный рост заболеваемости раком поджелудочной железы как в России, так и в мире [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138]. Основным методом лечения ЗНОПЖ по-прежнему остается оперативный, несмотря на развитие новых технологий [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138]. На момент постановки диагноза процесс операбелен менее чем у 20 % больных [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138]. Несмотря на внедрение новых комплексных методов химио- и лучевой терапии, совершенствование методов диагностики, особенно раннего выявления, в последние 20–25 лет результаты лечения ЗНОПЖ статистически значимо не улучшились [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138], в том числе

из-за печеночно-почечной недостаточности на фоне обструктивной желтухи, существенно ограничивающей применение методов химиотерапии у этих больных [16, 21, 42, 90, 99, 108, 115, 138].

Помимо малоинвазивных технологий паллиативного лечения осложнений ЗНОПЖ, существует и специфическое паллиативное патогенетическое хирургическое лечение основной патологии – ФДТ [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Фотодинамическая терапия – метод, основанный на динамическом взаимодействии между фотосенсибилизатором (специальным веществом, конвертирующимся в активную реактогенную форму только в присутствии света определенной длины волны и кислорода), светом определенной длиной волны и молекулярным кислородом, способствующий избирательному разрушению ткани-мишени [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Принцип лечения ФДТ заключается во введении фотосенсибилизатора (местно или внутривенно), который избирательно накапливается в опухолевой ткани (в интервале лекарство–свет), с последующим воздействием света с соответствующей длиной волны (обычно в красном спектральном диапазоне) с областью $\lambda \geq 600$ нм [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Сам фотосенсибилизатор не реагирует с биомолекулами,

однако освещение передает энергию от света к молекулярному кислороду, чтобы произвести реактивный кислород, такой как синглетный кислород ($^1\text{O}_2$), супероксидный радикал ($\text{O}_2^{\cdot-}$), гидроксильный радикал ($\text{HO}^{\cdot}$) и пероксид водорода (H_2O_2) [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155]. Эти цитотоксические фотопродукты запускают каскад биохимических событий, которые могут вызвать повреждение и гибель ткани-мишени [76, 84, 93, 95, 103, 104, 119, 120, 124, 136, 143, 148, 155].

С целью оценки влияния ФДТ на выживаемость пациентов с ЗНОГПЖ в проспективное сравнительное исследование было включено 122 больных, проходивших комплексное лечение в период с 2017 по 2020 год, из которых в основную группу вошли 31 (25,41 %) пациент с ЗНОГПЖ, осложненными обструктивной желтухой, предоставившие согласие на проведение ФДТ. В группу сравнения вошли 91 (74,59 %) пациент с ЗНОГПЖ, осложненными обструктивной желтухой, у которых применялось комплексное лечение без применения ФДТ.

Локальная и системная фотодинамическая терапия проводилась по разработанной оригинальной методике (Патент РФ № 2704474) через антеградный и ретроградный доступ (Приложение А).

Паллиативное лечение с применением ФДТ ЗНОГПЖ, осложненных обструктивной желтухой, позволило уменьшить наибольший диаметр новообразования по данным ультразвукового исследования в течение месяца и по данным МСКТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием в течение недели, а также привело к статистически значимому снижению маркеров протеолиза, опухолевой инвазии и неоангиогенеза, в частности $\text{TNF-}\alpha$ и MMP-9. Выявлена статистически значимое влияние факторов наличия или отсутствия холангита, лабораторных маркеров тяжести механической желтухи, возраста, пола и стадии основного заболевания на выживаемость пациентов с ЗНОГПЖ, а у пациентов с запущенной IV стадией основного заболевания на медиану выживания статистически значимое влияние оказывал размер новообразования по данным ультразвукового исследования до операции, уровень $\text{TNF-}\alpha$ и MMP-9. Статистически значимое воздействие ФДТ на все вышеописанные

прогностические факторы привело к увеличению выживаемости после паллиативного хирургического лечения более чем на два месяца наряду с высокой безопасностью и низкой токсичностью, имеющими существенное значение для пациентов с органной недостаточностью. Паллиативное лечение с применением ФДТ является перспективным методом комплексного лечения больных с ЗНОГПЖ, осложненными обструктивной желтухой, особенно важным для пациентов с запущенной IV стадией основного заболевания и отягощенных недостаточностью систем органов, которым не показано радикальное оперативное лечение и другие методы паллиативного лечения. С целью прогнозирования эффективности ФДТ у пациентов с запущенной IV стадией ЗНОГПЖ в рутинной клинической практике возможно использование показателя фибриногена. Получение значения фибриногена до операции выше 3,40 г/л позволяет с чувствительностью 75 % и специфичностью 89 % прогнозировать снижение эффективности фотодинамической терапии (Патент РФ № 2779088) (Приложение В).

Таким образом, поставленные в диссертационном исследовании задачи были решены. Проанализированы ближайшие и отдаленные осложнения стандартного лапаротомного хирургического лечения механической желтухи, вызванной холедохолитиазом, а также проанализированы ближайшие и отдаленные осложнения миниинвазивного ретроградного эндоскопического и антеградного транскутанного чреспеченочного хирургического лечения механической желтухи, вызванной холедохолитиазом. Выявлено, что комплексное лечение с применением вспомогательных антеградных манипуляций в эндоскопической литоэкстракции позволяет снизить количество осложнений в раннем послеоперационном периоде. Проанализированы ближайшие и отдаленные осложнения миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции и выявлено, что данный метод позволяет ликвидировать механическую желтуху, вызванную холедохолитиазом, при неэффективности видеолапароскопической и эндоскопической холедохолитоэкстракций, при этом частота осложнений этого метода

статистически значимо меньше, чем при альтернативных лапаротомных вмешательствах. Проанализирована безопасность контактной электроимпульсной литотрипсии при механической желтухе, вызванной мегахоледохолитиазом и множественным холедохолитиазом, в экспериментальном исследовании на лабораторных животных и выявлено, что данный метод безопасен при подаче мощности импульса не более 3 Вт. Затем проанализированы ближайшие и отдаленные осложнения контактной электроимпульсной литотрипсии при механической желтухе, вызванной мегахоледохолитиазом и множественным холедохолитиазом, и выявлено, что данный метод позволяет ликвидировать механическую желтуху, вызванную холедохолитиазом, при неэффективности миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции, при этом частота осложнений этого метода статистически значимо меньше, чем при альтернативных лапаротомных вмешательствах. Определены ближайшие и отдаленные осложнения хирургического лечения подпеченочной желтухи, вызванной ЗНОГПЖ, определены показатели протеолиза и воспаления, влияющие на выживаемость у пациентов с ЗНОГПЖ, после чего проанализировано влияние ФДТ на показатели воспаления и протеолиза, влияющие на выживаемость при ЗНОГПЖ, и результаты пятилетней выживаемости и летальности у больных ЗНОГПЖ в зависимости от применения ФДТ. Выявлено статистически значимое увеличение выживаемости и влияние ФДТ на маркеры опухолевой инвазии и прогностические факторы, влияющие на пятилетнюю выживаемость.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность комплексного лечения обструктивной желтухи, обусловленной холедохолитиазом, повышается благодаря применению контактной электроимпульсной литотрипсии. Эффективность комплексного лечения обструктивной желтухи, обусловленной злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы, повышается благодаря применению фотодинамической терапии.

2. Внедрение вспомогательных антеградных манипуляций после транскутанного чреспеченочного наружного дренирования желчных протоков позволяет снизить общее количество осложнений после эндоскопических транспапиллярных вмешательств на 1,54 % ($p < 0,05$).

3. Комплексное хирургическое лечение больных с холедохолитиазом с применением методов миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции при неэффективности методов видеолапароскопической и эндоскопической литоэкстракции позволяет восстановить просвет желчевыводящих протоков, уменьшить частоту осложнений в раннем послеоперационном периоде на 16,09 % ($p < 0,05$) и в отдаленном послеоперационном периоде на 11,54 % ($p < 0,05$).

4. При неэффективности методов миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции у больных мегахоледохолитиазом применение контактной электроимпульсной литотрипсии позволяет восстановить просвет желчевыводящих протоков, уменьшить частоту осложнений в раннем послеоперационном периоде на 42,50 % ($p < 0,05$) и в отдаленном послеоперационном периоде на 34,38 % ($p < 0,05$) при отсутствии клинически значимых осложнений, высокой безопасности метода.

5. Паллиативное хирургическое лечение с применением фотодинамической терапии у больных со злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы, осложненными обструктивной желтухой, позволяет восстановить просвет желчевыводящих протоков, снизить уровень

билирубинемии, уменьшить наибольший размер злокачественного новообразования в течение месяца ($p < 0,05$).

6. Паллиативное хирургическое лечение злокачественных новообразований головки поджелудочной железы, осложненных обструктивной желтухой, с применением фотодинамической терапии позволяет увеличить выживаемость более чем на два месяца ($p < 0,05$) пациентам, которым не показано радикальное оперативное лечение, включая наиболее запущенную группу пациентов с IV стадией заболевания, за счет замедления процессов опухолевой инвазии и протеолиза, проявляющихся в снижении уровня маркеров ФНО- α и MMP-9 ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для устранения или снижения выраженности обструктивной желтухи, вызванной холедохолитиазом, целесообразно применять не только эндоскопические и видеолапароскопические, но и транскутанные чреспеченочные методы декомпрессии желчевыводящих протоков, литотрипсии и литоэкстракции.

2. В случае неэффективности или технической невозможности применения методов видеолапароскопической и эндоскопической литоэкстракции целесообразно применение миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции.

3. В случае неэффективности или технической невозможности применения методов видеолапароскопической, эндоскопической литоэкстракции, миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции целесообразно применение контактной электроимпульсной литотрипсии.

4. У больных злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы, осложненными обструктивной желтухой, в стадии неоперабельного процесса следует проводить паллиативное вмешательство с применением фотодинамической терапии, позволяющее восстановить просвет желчевыводящих протоков, уменьшить наибольший размер опухоли, увеличить выживаемость больных.

5. Целесообразно определение значения фибриногена до начала лечения для прогнозирования эффективности фотодинамической терапии у пациентов с запущенной IV стадией основного заболевания. Получение значения фибриногена до операции выше 3,40 г/л позволяет с чувствительностью 75 % и специфичностью 89 % прогнозировать снижение эффективности фотодинамической терапии.

6. Критерием эффективности паллиативного лечения с применением фотодинамической терапии при злокачественных новообразованиях головки поджелудочной железы, осложненных обструктивной желтухой, является отсутствие послеоперационных осложнений, уменьшение размеров опухоли в динамике через месяц после купирования реактивного местного воспаления.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимо внедрение миниинвазивных технологий литотрипсии и литоэкстракции, в том числе эффективных в случаях «трудного холедохолитиаза», особенно мегахоледохолитиаза.

Необходима разработка алгоритма одномоментного применения видеолапароскопических или антеградных технологий миниинвазивной литоэкстракции в сочетании с ретроградными методами литоэкстракции, что позволит уменьшить частоту послеоперационных осложнений и летальность после ретроградных эндоскопических вмешательств и повысит их эффективность.

Необходима разработка алгоритма одномоментного сочетанного применения как антеградных, так и ретроградных методов литоэкстракции, в том числе с использованием миниинвазивных методов литотрипсии. Это позволит уменьшить число лапаротомических вмешательств, уменьшить количество послеоперационных осложнений и послеоперационную летальность.

Требуют дальнейшего изучения возможности проведения контактной электроимпульсной литотрипсии с помощью видеолапароскопического и чреспузырного доступа, что позволило бы повысить эффективность видеолапароскопических миниинвазивных методов литоэкстракции.

Необходима разработка схемы паллиативного курсового применения ФДТ у пациентов с ЗНОГПЖ.

Требуют дальнейшего изучения влияние ФДТ на механизмы сопряжения окислительного стресса, гемостаза, протеиназно-ингибиторного дисбаланса и ангиогенеза злокачественных новообразований, что позволило бы оценить риски тромботических осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГЛ	антеградная гидравлическая литоэкстракция
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БДС	большой дуоденальный сосочек
ГЕА	гепатикоеюноанастомоз
ДПК	двенадцатиперстная кишка
Ед	единица действия
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
ЗНОГПЖ	злокачественное новообразование головки поджелудочной железы
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
КЭЛ	контактная электроимпульсная литотрипсия
ЛХЭ	лапароскопическая холецистэктомия
МЖ	механическая желтуха
ОБП	органов брюшной полости
ПДР	гастропанкреатодуоденальная резекция
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
РЭЛ	ретроградная эндоскопическая литоэкстракция
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ФДТ	фотодинамическая терапия
ФС	фотосенсибилизатор
ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа
ХЛЭ	холедохолитоэкстракция
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ЧЧХС	чрескожная чреспеченочная холангиостомия
ЭГЛ	электрогидравлическая литотрипсия
ЭПСТ	эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ЭРХПГ	эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антеградное рентгенохирургическое разрешение лигатурного холедохолитиаза как редкой причины безуспешности эндоскопического пособия / О. И. Охотников, М. В. Яковлева, С. Н. Григорьев, О. О. Охотников // Эндоскопическая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 6. – С. 12–17.
2. Антеградные рентгенхирургические вмешательства после безуспешного эндоскопического пособия при холедохолитиазе / О. И. Охотников, М. В. Яковлева, С. Н. Григорьев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 48–59.
3. Антеградные эндобилиарные вмешательства в лечении холедохолитиаза / О. И. Охотников, М. В. Яковлева, С. Н. Григорьев, Л. Л. Квачахия // Непрерывное медицинское и фармацевтическое образование в 21 веке: возможности, проблемы и перспективы : сборник трудов науч.-практ. конф. с международным участием, 04–05 апр. 2017 г. – Курск, 2017. – С. 93–97.
4. Брайерли, Дж. Д. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Дж. Д. Брайерли, М. К. Господарович, К. Виттекинд : пер. с англ. – Москва : Логосфера, 2018. – 344 с.
5. Влияние локальной и системной фотодинамической терапии на выживаемость у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы после паллиативного хирургического лечения / А. Е. Цеймах, С. Г. Штофин, А. Ф. Лазарев [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – № 4 (28). – С. 27–33.
6. Влияние локальной и системной фотодинамической терапии на эндотелиальную дисфункцию и выживаемость у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы после паллиативного хирургического лечения / А. Е. Цеймах, С. Т. Олжаев, А. Ф. Лазарев [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – № 3 (27). – С. 49–59.
7. Влияние оксида азота на канцерогенез при проведении фотодинамической терапии. Обзор / А. Е. Цеймах, С. Т. Олжаев, А. Ф. Лазарев, Я. Н. Шойхет // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – № 3 (27). – С. 128–137.

8. 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.
9. Гемобилия при транскутанной чреспеченочной холангиостомии / О. И. Охотников, М. В. Яковлева, С. Н. Григорьев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 56–61.
10. Диагностика и коррекция нарушений гемостаза в периоперационный период / Ю. Удалов, К. А. Попугаев, А. Л. Жангазинов [и др.] – Москва : Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, 2017. – 35 с.
11. Диагностические и терапевтические аспекты лечения больных с синдромом обструктивной желтухи: по следам Российского консенсуса / И. Е. Хатьков, Р. Г. Аванесян, Г. Г. Ахаладзе [и др.] – DOI 10.26442/00403660.2021.02.200619. – Текст : электронный // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т. 93, № 2. – С. 138–144. – URL: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/64693>.
12. Дифференцированный подход к применению минимально инвазивных методов лечения опухолевой обструктивной желтухи / Э. И. Гальперин, Г. Г. Ахаладзе, П. С. Ветшев, Т. Г. Дюжева // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 10–24.
13. Доказательная медицина желчнокаменной болезни в сфере создания отечественных клинических рекомендаций / С. И. Панин, Т. В. Нечай, А. В. Сажин [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2022. – № 7. – С. 85–93.
14. Здравоохранение в России. 2021 : Статистический сборник / Росстат. – Москва, 2021. – 173 с.
15. Кайсинова, А. З. Механическая желтуха. Современные методы лечения / А. З. Кайсинова, В. К. Хубежова // *Молодой ученый*. – 2022. – № 30 (425). – С. 23–25.
16. Карасаева, Л. А. Медицинская статистика как инструмент изучения и

анализа показателей общественного здоровья и здравоохранения / Л. А. Карасаева, М. В. Горяйнова, А. А. Тарбушкин. – Санкт-Петербург : ООО Радуга, 2019. – 31 с.

17. Клинический случай ликвидации мегахоледохолитиаза при помощи антеградной чрескожной чреспеченочной контактной электроимпульсной литотрипсии и литэкстракции / А. Е. Цеймах, В. А. Куртуков, А. Н. Мищенко, В. Н. Теплухин, Я. Н. Шойхет // Хирургическая практика. – 2022. – № 3 (45). – С. 78–84.

18. Комплексная антеградная чрескожная чреспеченочная и ретроградная эндоскопическая литотрипсия и литэкстракция / А. Е. Цеймах, В. А. Куртуков, С. Г. Штофин, Я. Н. Шойхет // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 322–326.

19. Комплексное лечение больных холедохолитиазом, осложненным механической желтухой, с применением антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков / А. Е. Цеймах, С. Г. Штофин, Я. Н. Шойхет, Е. А. Цеймах // Бюллетень медицинской науки. – 2023. – № 1 (29). – С. 60–67.

20. Комплексное лечение рака поджелудочной железы, осложненного механической желтухой, с применением фотодинамической терапии / А. Е. Цеймах, А. Ф. Лазарев, В. А. Куртуков, В. Н. Теплухин, Я. Н. Шойхет // Современные достижения молодых ученых в медицинской науке и здравоохранении : материалы республиканской науч.-практич. конф. молодых ученых с междунар. уч., 25 нояб. 2022 г. – Казахстан, г. Семей, 2022. – С. 93.

21. Лозовский, М. С. Возможности перкутанной электроимпульсной контактной литотрипсии в лечении камней почек : специальность 14.01.23 «Урология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Лозовский Максим Сергеевич ; Сибирский государственный медицинский университет. – Томск, 2021. – 26 с. : ил. – Библиогр.: с. 25–26. – Место защиты: Алтайский гос. мед. ун-т. – Текст : непосредственный.

22. Многотомное руководство по хирургии. Том I. Хирургия поджелудочной железы / Н. М. Аничков, Н. Н. Антонов, Н. Н. Артемьева [и др.]. – Санкт-Петербург : Государственный педиатрический медицинский университет

(СПб), 2021. – 632 с.

23. Неотложная абдоминальная хирургия: методическое руководство для практикующего врача / под ред. И. И. Затевахина, А. И. Кириенко, А. В. Сажина. – 2-е изд. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2022. – 488 с.

24. Новые диагностические возможности и традиционные положения в современной онкологии / А. А. Чимитов, Г. Ц. Дамбаев, А. Ф. Лазарев [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 98–106.

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

26. Охотников, О. И. Антеградные эндобилиарные вмешательства при нерасширенных желчных протоках / О. И. Охотников, М. В. Яковлева, С. Н. Григорьев. – DOI 10.17116/hirurgia20161242-47. – Текст : электронный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2016. – № 12. – С. 42–47. – URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2016/12/downloads/ru/1002312072016121042>.

27. Охотников, О. И. Особенности антеградной билиарной декомпрессии при «высоких» обструкциях желчного дерева / О. И. Охотников, М. В. Яковлева, А. П. Калущий // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 48–52.

28. Паллиативное хирургическое лечение с применением локальной и системной фотодинамической терапии злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой / А. Е. Цеймах, А. Ф. Лазарев, Е. Л. Секержинская [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 5 (28). – С. 33–41.

29. Панкреатодуоденальная резекция с применением методики мобилизации «от артерий» / Р. В. Ищенко, Ю. В. Иванов, А. В. Смирнов [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. – 2022. – Т. 10, № 1 (35). – С. 34–40.

30. Первый опыт применения контактной электроимпульсной литотрипсии

в комплексном лечении пациентов с мегахоледохолитиазом, осложненным механической желтухой / А. Е. Цеймах, В. А. Куртуков, А. Н. Мищенко [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2023. – № 29 (4). – С. 24–31.

31. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сабин; под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 216 с.

32. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы / И. А. Покатаев, О. А. Гладков, В. Е. Загайнов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3S2-1. – С. 530–544.

33. Применение мини-инвазивных технологий литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции в комплексном лечении больных холедохолитиазом / А. Е. Цеймах, В. А. Куртуков, А. Н. Мищенко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2023. – № 4. – С. 5–11.

34. Применение мини-инвазивных технологий литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции в комплексном лечении больных с холедохолитиазом, осложненным механической желтухой и холангитом / А. Е. Цеймах, В. А. Куртуков, А. Н. Мищенко [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 34–40.

35. Прогнозирование влияния фотодинамической терапии на выживаемость у пациентов с IV стадией злокачественных новообразований поджелудочной железы / А. Е. Цеймах, С. Г. Штофин, В. А. Куртуков [и др.] // Biomedical Photonics. – 2022. – № 11 (4). – С. 25–31.

36. Программа ускоренного выздоровления хирургических больных / С. И. Ачкасов, Р. Р. Губайдуллин, Н. А. Ермаков [и др.] – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 208 с.

37. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Е. К. Баранская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 64–80.

38. Рентгенохирургические рандеву-вмешательства при холедохолитиазе

у пациентов пожилого возраста / О. И. Охотников, В. Д. Луценко, М. В. Яковлева [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 52–59.

39. Рентгенэндоваскулярная хирургия: Национальное руководство в 4-х томах / С. А. Абугов, Б. Г. Алесян, К. Н. Бабичев [и др.]; под редакцией Б. Г. Алесяна. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 600 с.

40. Сажин, А. В. Желчнокаменная болезнь / А. В. Сажин, Т. В. Нечай, А. И. Кириенко. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2021. – 336 с.

41. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / А. П. Момот, Л. П. Цывкина, И. А. Тараненко [и др.] – Москва : Знание-М, 2022. – 146 с.

42. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена, 2021. – 239 с.

43. Сравнительная характеристика реконструктивных операций и транскутанных эндобилиарных вмешательств при высоких рубцовых стриктурах желчных протоков / С. А. Трифонов, Ю. А. Коваленко, А. Б. Варава [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 137–144.

44. Традиционные методы хирургического лечения патологии гепатопанкреатодуоденальной зоны / Н. А. Сыдыгалиев, С. Г. Штофин, А. В. Головнев [и др.] // *Научные исследования в Кыргызской республике*. – 2021. – № 4-2. – С. 82–89.

45. Трифонов, С. А. Мининвазивные хирургические технологии в лечении заболеваний желчных протоков / С. А. Трифонов, Л. А. Маринова, А. В. Чжао // *Высокотехнологическая медицина*. – 2021. – Т. 8, № 3. – С. 45–52.

46. Фролов, А. В. Чрескожная малоинвазивная хирургия холедохолитиаза : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Фролов Алексей Владимирович; Курский государственный медицинский университет – Курск, 2014. – 167 с. – Библиогр.: с. 138–167. – Текст : непосредственный.

47. Хирургическое лечение мегахоледохолитиаза, осложненного

механической желтухой, с применением контактной электроимпульсной литотрипсии / А. Е. Цеймах, В. А. Куртуков, В. Н. Теплухин, Я. Н. Шойхет // Современные достижения молодых ученых в медицинской науке и здравоохранении : материалы республиканской науч.-практич. конф. молодых ученых с междунар. уч., 25 нояб. 2022 г. – Казахстан, г. Семей, 2022. – С. 94.

48. Хирургическое лечение острого билиарного панкреатита / А. Ю. Корольков, А. А. Смирнов, Д. Н. Попов [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2021. – Т. 180. – № 1. – С. 40–44.

49. Хирургическое лечение сепсиса / В. С. Савельев, С. Ф. Багненко, Е. Г. Григорьев [и др.] // Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. – 4-е изд., доп. и перераб. – Москва : «МИА-МЕД», 2017. – С. 65–80.

50. Цеймах, А. Е. Паллиативное консервативное лечение рака поджелудочной железы / А. Е. Цеймах, А. Ф. Лазарев, Я. Н. Шойхет // Российский онкологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 117–126.

51. Цеймах, А. Е. Современные перспективы использования фотосенсибилизаторов с агрегационно-индуцированной эмиссией в лечении злокачественных новообразований / А. Е. Цеймах, А. Ф. Лазарев, Я. Н. Шойхет // Российский онкологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 127–135.

52. Чресфистульная холангиоскопия: уточняющая диагностика и антеградное удаление резидуальных камней из желчных протоков / А. Д. Ковалевский, М. Д. Прудков // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 74–79.

53. Эндоскопическая ретроградная контактная электроимпульсная литотрипсия и литэкстракция / А. Е. Цеймах, В. А. Куртуков, В. Н. Теплухин, Я. Н. Шойхет // Анналы хирургической гепатологии. – 2023. – № 28 (1). – С. 104–108.

54. Эндоскопическое лечение пациентов старческого возраста со сложным холедохолитиазом / А. И. Михин, С. Ю. Орлов, К. В. Василенко, А. В. Сажин // Эндоскопическая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 53–60.

55. A comparison of the relative safety and efficacy of laparoscopic

choledochotomy with primary closure and endoscopic treatment for bile duct stones in patients with cholelithiasis / Sh. Liu, Ch. Fang, J. W. Tan, W. Chen // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. – 2020. – № 30 (7). – P. 742–748. DOI: 10.1089/lap.2019.0775.

56. A randomized controlled trial of emergency LCBDE + LC and ERCP + LC in the treatment of choledocholithiasis with acute cholangitis / Q. Zou, Y. Ding, C. S. Li, X. P. Yang // *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. – 2022. – № 17 (1). – P. 156–162. DOI: 10.5114/wiitm.2021.108214.

57. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Biliary Strictures / J. B. Elmunzer, L. J. Maranki, V. Gómez [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2023. – № 118 (3). – P. 405–426. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002190.

58. Al-Qudah, G. T-Tube / G. Al-Qudah, F. Tuma. – Text: electronic. – StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532867/?report=printable/> (date of the application : 07.10.2022).

59. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis / J. L. Buxbaum, F. S. Abbas, S. Sultan [et al.] // *Gastrointest Endosc*. – 2019. – № 89 (6). – P. 1075–1105. DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.001.

60. Belikov, A. V. Age-related diseases as vicious cycles / A. V. Belikov // *Ageing Res Rev*. – 2019. – № 49. – P. 11–26. DOI: 10.1016/j.arr.2018.11.002.

61. Choledochoduodenostomy with LAMS (Hot-Axios type) for malignant obstructive jaundice – An increasingly used technique/ K. M. Gómez Torres, C. Molina Villalba, L. Miras Lucas, F. J. Gallego Rojo // *Rev Esp Enferm Dig*. – 2022. – № 114 (9). – P. 558–559. DOI: 10.17235/reed.2022.8637/2022.

62. Choledocholithiasis / C. F. McNicoll, A. Pastorino, U. Farooq [et al.]. – Text: electronic. – StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441961/> (date of the application : 07.10.2022).

63. Choledocholithiasis characteristics with periampullary diverticulum and endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures: Comparison between two

centers from Lanzhou and Kyoto / K. X. Zhu, P. Yue, H. P. Wang [et al.] // *World J Gastrointest Surg.* – 2022. – № 14 (2). – P. 132–142. DOI: 10.4240/wjgs.v14.i2.132.

64. Cianci, P. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches / P. Cianci, E. Restini // *World J Gastroenterol.* – 2022. – № 27 (28). – P. 4536–4554. DOI: 10.3748/wjg.v27.i28.4536.

65. Comparative outcomes of first-line chemotherapy for metastatic pancreatic cancer among the regimens used in Japan / Y. Takumoto, Y. Sasahara, H. Narimatsu, M. Akazawa // *JAMA Netw Open.* – 2022. – № 5 (1). – P. e2145515. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.45515.

66. Comparison of different endoscopic methods used for managing choledocholithiasis in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis / J. H. Wu, J. W. Kang, Y. S. Wang [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2022. – № 67 (11). – P. 5239–5247. DOI: 10.1007/s10620-021-07360-0.

67. Connor, A. A. Pancreatic cancer evolution and heterogeneity: integrating omics and clinical data / A. A. Connor, S. Gallinger // *Nat Rev Cancer.* – 2022. – № 22 (3). – P. 131–142. DOI: 10.1038/s41568-021-00418-1.

68. Cost-effectiveness analysis of optimal diagnostic strategy for patients with symptomatic cholelithiasis with intermediate probability for choledocholithiasis / F. S. Ali, T. DaVee, E. V. Bernstam [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2022. – № 95 (2). – P. 327–338. DOI: 10.1016/j.gie.2021.08.024.

69. Current trends in the management of pancreatic cystic neoplasms in Korea: a national survey / H. K. Chon, S. H. Moon, S. W. Park [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2022. – № 37 (1). – P. 63–72. DOI: 10.3904/kjim.2020.452.

70. Delivery of a laparoscopic bile duct exploration service as a primary treatment modality for choledocholithiasis within the NHS healthcare system / M. Kostalas, P. Christopoulos, T. Platt [et al.] // *System. Surg Endosc.* – 2022. – № 36 (10). – P. 7462–7470. DOI: 10.1007/s00464-022-09157-2.

71. Destiny for rendezvous: is cholecysto/choledocholithiasis better treated with dual- or single-step procedures? / S. Vaccari, M. Minghetti, A. Lauro [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2022. – № 67 (4). – P. 1116–1127. DOI: 10.1007/s10620-022-07450-7.

72. Difficult biliary stones: a comprehensive review of new and old lithotripsy

techniques / E. Troncone, M. Mossa, P. De Vico [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – № 58 (1). – P. 120. DOI: 10.3390/medicina58010120

73. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // *Annals of Surgery*. – 2004. – № 240 (2). – P. 205–213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

74. Drain use in pancreatic surgery: Results from an international survey among experts in the field / I. Pergolini, S. Schorn, R. Goess [et al.] // *Surgery*. – 2022. – № 172 (1). – P. 265–272. DOI: 10.1016/j.surg.2021.11.023/

75. Efficacy and safety of laparoscopic common bile duct exploration via choledochotomy with primary closure for the management of acute cholangitis caused by common bile duct stones / Y. Wang, Y. Huang, C. Shi [et al.] // *Surg Endosc*. – 2022. – № 36 (7). – P. 4869–4877.

76. EGFR-Targeted Photodynamic Therapy / L. Ulfo, P. E. Costantini, M. Di Giosia [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2022. – № 14 (2). – P. 241.

77. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline / G. Manes, G. Paspatis, L. Aabakken [et al.] // *Endoscopy*. – 2019. – № 51 (5). – P. 472–491. DOI: 10.1055/a-0862-0346.

78. Endoscopic management of difficult common bile duct stones: Where are we now? A comprehensive review / A. Tringali, D. Costa, A. Fugazza [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2021. – № 27 (44). – P. 7597–7611. DOI: 10.3748/wjg.v27.i44.7597.

79. Endoscopic Stone Extraction followed by Laparoscopic Cholecystectomy in Tandem for Concomitant Cholelithiasis and Choledocholithiasis: A Prospective Study / D. B. Vinish, G. Krishnamurthy, P. Radhakrishna [et al.] // *J Clin Exp Hepatol*. – 2022. – № 12 (1). – P. 129–134. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.03.004

80. Endothelial dysfunction in some malignant neoplasms of digestive system / A. Tseimakh, S. Olzhayev, D. Toksanbayev N. Sadykov, N. Sarmanov // 33rd World Congress of International Associations of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists – IASGO 2022, Sept. 28–Oct. 1, 2022. – Istanbul, Türkiye, 2022. – P. 139.

81. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / J. M. Dumonceau, C. Kapral, L. Aabakken [et al.] //

Endoscopy. – 2020. – № 52 (2). – P. 127–149. DOI: 10.1055/a-1075-4080.

82. Etiology, clinical presentations, and short-term treatment outcomes of extrahepatic obstructive jaundice in South-Western Uganda / C. N. Odongo, C. C. Dreque, D. Mutiibwa [et al.] // Clin Exp Gastroenterol. – 2022. – № 15. – P. 79–90. DOI: 10.2147/CEG.S356977.

83. Evaluating the accuracy of American Society for Gastrointestinal Endoscopy guidelines in patients with acute gallstone pancreatitis with choledocholithiasis / S. Tintara, I. Shah, W. Yakah [et al.] // World J Gastroenterol. – 2022. – № 28 (16). – P. 1692–1704. DOI: 10.3748/wjg.v28.i16.1692

84. Experimental pancreatic cancer in the rat treated by photodynamic therapy / S. Evrard, P. Keller, A. Hajri [et al.] // BJS. – 2005. – № 81. – P. 1185–1189. DOI: 10.1002/bjs.1800810835.

85. Factors predictive of the successful treatment of choledocholithiasis / L. P. Marcelino, S. Thofehn, T. F. Eyff [et al.] // Surg Endosc. – 2022. – № 36 (3). – P. 1838–1846. DOI: 10.1007/s00464-021-08463-5.

86. Gugenheim, J. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer / J. Gugenheim, A. Crovetto, N. Petrucciani // Updates Surg. – 2022. – № 74 (1). – P. 35–42. DOI: 10.1007/s13304-021-01186-1.

87. Intraoperative cholangiography: a stepping stone to streamlining the treatment of choledocholithiasis / S. Tsikis, S. H. Yin, S. R. Odom, N. Narula // Surg Endosc. – 2022. – № 36 (7). – P. 4885–4892. DOI: 10.1007/s00464-021-08840-0.

88. Karimnia, V. Photodynamic therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma / V. Karimnia, F. J. Slack, J. P. Celli // Cancers (Basel). – 2021. – № 13 (17). – P. 4354. DOI: 10.3390/cancers13174354

89. Khan, Z. Surgical morbidity and mortality in patients with calculus biliary tract diseases / Z. Khan // International Surgery Journal. – 2019. – № 6. – P. 1997–2001. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20192061.

90. Korean surgical practice guideline for pancreatic cancer 2022: A summary of evidence-based surgical approaches / S. E. Lee, S. S. Han, C. M. Kang [et al.] // Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2022. – № 26 (1). – P. 1–16. DOI: 10.14701/ahbps.22-009.

91. Laparoscopic management of common bile duct stones: stratifying risks, a district hospital experience / N. Ali, M. Nadeem, F. Nauyan [et al.] // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. – 2022. – № 32 (2). – P. 165–170. DOI: 10.1089/lap.2021.0022.

92. Li, Y. Diagnosis and treatment standardizations on percutaneous transhepatic papillary balloon dilation for common bile duct stones / Y. Li // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2022. – № 61 (3). – P. 263–268. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210823-00578.

93. Light-activated monomethyl auristatin e prodrug nanoparticles for combinational photo-chemotherapy of pancreatic cancer / I. K. Cho, M. K. Shim, W. Um [et al.] // *Molecules*. – 2022. – № 27 (8). – P. 2529. DOI: 10.3390/molecules27082529.

94. Long-term nationwide trends in the treatment of and outcomes among pancreatic cancer patients / P. Aaltonen, O. Carpén, H. Mustonen [et al.] // *Eur J Surg Oncol*. – 2022. – № 48 (5). – P. 1087–1092. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.11.116.

95. Maharjan, P. S. Singlet oxygen, photodynamic therapy, and mechanisms of cancer cell death / P. S. Maharjan, H. K. Bhattarai // *J Oncol*. – 2022. – № 2022. – P. 7211485. DOI: 10.1155/2022/7211485.

96. Management of cholelithiasis with concomitant choledocholithiasis / A. M. Akmal, B. P. Putra, C. I. Darmaningrat [et al.] // *Acta Med Indones*. – 2022. – № 54 (1). – P. 151–157.

97. Management of complicated biliary disease in the pediatric population / A. Doud, L. Bond, C. Downard [et al.] // *Surgery*. – 2022. – № 171 (3). – P. 736–740. DOI: 10.1016/j.surg.2021.09.041.

98. Management of Difficult Choledocholithiasis / A. Podboy, S. Gaddam, K. Park [et al.] // *Dig Dis Sci*. – 2022. – № 67 (5). – P. 1613–1623. DOI: 10.1007/s10620-022-07424-9.

99. Minimally invasive surgery for pancreatic cancer-are we there yet?-a narrative review / M. S. Bhandare, A. Parray, V. A. Chaudhari, Sh. V. Shrikhande // *Chin Clin Oncol*. – 2022. – № 11 (1). – P. 3. DOI: 10.21037/cco-21-131.

100. Modified enhanced recovery after surgery protocol in patients with acute cholecystitis: efficacy, safety and feasibility. Multicenter randomized control study /

T. Nechay, S. Titkova, A. Tyagunov [et al.] // Updates in Surgery. – 2021. – Vol. 73 (4). – P. 1407–1417. DOI: 10.1007/s13304-021-01031-5.

101. Morrell, D. J. Inpatient Choledocholithiasis Management: a Cost-Effectiveness Analysis of Management Algorithms / D. J. Morrell, E. M. Pauli, C. S. Hollenbeak // J Gastrointest Surg. – 2022. – № 26 (4). – P. 837–848. DOI: 10.1007/s11605-022-05249-5

102. Multidisciplinary treatment of pancreatic cancer: a case report / X. R. Wang, L. X. Nie, X. H. Guo [et al.] // Gland Surg. – 2022. – № 11 (3). – P. 628–636. DOI: 10.21037/gs-22-86.

103. Multifunctional nanoplatforms as a novel effective approach in photodynamic therapy and chemotherapy, to overcome multidrug resistance in cancer / M. Majerník, R. Jendželovský, J. Vargová [et al.] // Pharmaceutics. – 2022. – № 14 (5). – P. 1075. DOI: 10.3390/pharmaceutics14051075.

104. Multifunctional nanosystems powered photodynamic immunotherapy / Y. Ma, F. Xiao, C. Lu, L. Wen. // Front Pharmacol. – 2022. – № 13. – P. 905078.

105. Multi-institutional expert update on the use of laparoscopic bile duct exploration in the management of choledocholithiasis: Lesson learned from 3950 procedures / V. Lopez-Lopez, P. J. Gil-Vazquez, D. Ferreras [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2022. – № 29 (12). – P. 1283–1291. DOI: 10.1002/jhbp.1123.

106. National adherence to the ASGE-SAGES guidelines for managing suspected choledocholithiasis: An EAST multicenter study / B. M. Tracy, B. K. Poulouse, C. W. Paterson [et al.] // J Trauma Acute Care Surg. – 2022. – № 92 (2). – P. 305–312. DOI: 10.1097/TA.0000000000003466.

107. Ng, H. J. Reinterventions following laparoscopic cholecystectomy and bile duct exploration. A review of prospective data from 5740 patients / H. J. Ng, A. H. M. Nassar // Surg Endosc. – 2022. – № 36 (5). – P. 2809–2817. DOI: 10.1007/s00464-021-08568-x.

108. Ng, J. Y. Complementary and alternative medicine mention and recommendations in pancreatic cancer clinical practice guidelines: A systematic review and quality assessment / J. Y. Ng, H. A. Bhatt, M. Raja // Integr Med Res. – 2023. – № 12 (1). – P. 100921.

109. Nießen, A. State-of-the-art surgery for pancreatic cancer / A. Nießen, T. Hackert // *Langenbecks Arch Surg.* – 2022. – № 407 (2). – P. 443-450. DOI: 10.1007/s00423-021-02362-y.
110. Olakowski, M. Current status of inherited pancreatic cancer / M. Olakowski, Ł. Bułdak // *Hered Cancer Clin Pract.* – 2022. – № 20 (1). – P. 26. DOI: 10.1186/s13053-022-00224-2.
111. One-stage versus two-stage management for acute cholecystitis associated with common bile duct stones: a retrospective cohort study / Y. Yan, Y. Sha, W. Yuan [et al.] // *Surg Endosc.* – 2022. – № 36 (2). – P. 920–929. DOI: 10.1007/s00464-021-08349-6.
112. Outcomes of laparoscopic common bile duct exploration by chopstick technique in choledocholithiasis / T. Suwatthanarak, T. Akaraviputh, C. Phalanusitthepha [et al.] // *JSLS.* – 2021. – № 25 (2). – P. e2021.00008. DOI: 10.4293/JSLS.2021.00008
113. Ozcan, K. A Review of mucinous cystic and intraductal neoplasms of the pancreatobiliary tract / K. Ozcan, D. S. Klimstra // *Arch Pathol Lab Med.* – 2022. – № 146 (3). – P. 298–311. DOI: 10.5858/arpa.2021-0399-RA.
114. Pang, L. Laparoscopic transcystic common bile duct exploration (LTCBDE): a safer method to treat common bile duct stones than laparoscopic choledochotomy / L. Pang, S. Wu, J. Kong // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2020. – № 112 (6). – P. 507–508. DOI: 10.17235/reed.2020.6679/2019.
115. Pathology of the pancreas / edited by I. Esposito, E. Karamitopoulou-Diamantis – Springer Cham, 2022. – 230 p.
116. Percutaneous biliary drainage for obstructive jaundice in patients with inoperable, malignant biliary obstruction / E. Zerem, B. Imširović, S. Kunosić [et al.] // *Clin Exp Hepatol.* – 2022. – № 8 (1). – P. 70–77. DOI: 10.5114/ceh.2022.114190.
117. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer / M. T. Huggett, M. Jermyn, A. Gillams [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2014. – № 110. – P. 1698–1704. DOI: 10.1038/bjc.2014.95.
118. Photodestruction of stromal fibroblasts enhances tumor response to PDT in 3D pancreatic cancer coculture models / V. Karimnia, I. Rizvi, F. J. Slack, J. P. Celli //

Photochem Photobiol. – 2021. – № 97 (2). – P. 416–426. DOI: 10.1111/php.13339.

119. Photosensitization of pancreatic cancer cells by cationic alkyl-porphyrins in free form or engrafted into POPC liposomes: The relationship between delivery mode and mechanism of cell death / E. Di Giorgio, A. Ferino, H. Choudhary [et al.] // Photochem Photobiol B. – 2022. – № 231. – P. 112449. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2022.112449.

120. Photosensitizer IR700DX-6T- and IR700DX-mbc94-mediated photodynamic therapy markedly elicits anticancer immune responses during treatment of pancreatic cancer / D. Zhang, Q. Xie, Y. Liu [et al.] // Pharmacol Res. – 2021. – № 172. – P. 105811. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105811

121. Point-of-care ultrasound assisting in the rapid diagnosis of acute cholangitis 60 years after cholecystectomy / N. Georges, C. Ford, M. Moreno, S. Zagroba // J Emerg Med. – 2022. – № 62 (1). – P. e8-e10. DOI: 10.1016/j.jemermed.2021.07.001.

122. Predictors for stone recurrence after a successful common bile duct surgical exploration for choledocholithiasis / P. González-Guardiola, C. Payá-Llorente, C. Domingo-Del Pozo, A. Martínez-Pérez // Arch Surg. – 2022. – № 407 (4). – P. 1545–1552. DOI: 10.1007/s00423-022-02577-7.

123. Primary duct closure versus T-tube drainage after laparoscopic common bile duct exploration: a meta-analysis / T. Zhu, H. Lin, J. Sun [et al.] // J Zhejiang Univ Sci B. – 2021. – № 22 (12). – P. 985–1001. DOI: 10.1631/jzus.B2100523.

124. Progress of nanomaterials in photodynamic therapy against tumor / L. Chen, J. Huang, X. Li [et al.] // Front Bioeng Biotechnol. – 2022. – № 10. – P. 920162. DOI: 10.3389/fbioe.2022.920162.

125. Real world outcomes of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for borderline resectable pancreatic cancer: a multicentre observational study / A. O. Parsonson, E. Connolly, M. Lee [et al.] // ANZ J Surg. – 2021. – № 91 (11). – P. 2447–2452. DOI: 10.1111/ans.17151.

126. Recent advancements of nanotechnology-based strategies for overcoming tumor microenvironment hypoxia / J. Wu, J. Song, X. Yin [et al.] // Front Biosci (Landmark Ed). – 2022. – № 27 (5). – P. 145. DOI: 10.31083/j.fbl2705145.

127. Response to neoadjuvant therapy and prognosis in patients with resectable pancreatic cancer: a propensity score matching analysis / M. S. Yoon, H. S. Lee, C. M. Kang, [et al.] // *Gut Liver*. – 2022. – № 16 (1). – P. 118-128. DOI: 10.5009/gnl20301

128. Reviewing the outcomes of different treatment approaches in elderly pancreatic cancer patients / M. D. Doyle, T. Amundsen, A. H. James [et al.] // *Pancreas*. – 2021. – Vol. 50 (7). – P. 1020–1023. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001872

129. Rampersad, F. S. Choledocholithiasis in Pregnancy: A Case Report / F. S. Rampersad, A. Chan, S. Persaud // *Cureus*. – 2022. – № 14 (2). – P. e22610.

130. Safety and efficacy of laparoscopic common bile duct exploration for the patients with difficult biliary stones: 8 years of experiences at a single institution and literature review / Z. Ma, J. Zhou, L. Yao [et al.] // *Surg Endosc*. – 2022. – № 36 (1). – P. 718–727. DOI: 10.1007/s00464-021-08340-1.

131. Safety, quality and efficiency of intra-operative imaging for treatment decisions in patients with suspected choledocholithiasis without pre-operative magnetic resonance cholangiopancreatography / A. E. S. Bush, P. Christopoulos, R. M. Jones [et al.] // *Surg Endosc*. – 2022. – № 36 (2). – P. 1206–1214. DOI: 10.1007/s00464-021-08389-y.

132. Sanjeyan, J. Minimally invasive management of bile leak following displaced percutaneous transhepatic biliary stent / J. Sanjeyan, S. Gobishanga // *Cureus*. – 2022. – № 14 (2). – P. e22456. DOI: 10.7759/cureus.22456.

133. Satoh, D. The optimal type and management of biliary drainage in patients with obstructive jaundice who undergo pancreaticoduodenectomy / D. Satoh, H. Matsukawa, S. Shiozaki // *In Vivo*. – 2022. – № 36 (1). – P. 391–397. DOI: 10.21873/invivo.12716.

134. Shah, R. Cholestatic Jaundice / R. Shah, S. John – Text: electronic. – StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482279/?report=printable> (date of the application : 07.10.2022).

135. Shen, X. Comparison of outcomes of enucleation vs. standard surgical resection for pancreatic neoplasms: a systematic review and meta-analysis / X. Shen,

X. Yang // *Front Surg.* – 2022. – № 8. – P. 744316. DOI: 10.3389/fsurg.2021.744316.

136. Significance of in vitro photodynamic cytodiagnosis with 5-aminolevulinic acid in biliary brush cytology for malignant biliary stricture / M. Hirao, A. Hosui, A. Mimura [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2022. – № 38. – P. 102756. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2022.102756.

137. Single-stage intraoperative ERCP combined with laparoscopic cholecystectomy versus preoperative ERCP Followed by laparoscopic cholecystectomy in the management of cholecystocholedocholithiasis: A meta-analysis of randomized trials / Y. Liao, Q. Cai, X. Zhang, F. Li // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – № 101 (10). – P. e29002.

138. Søreide, K. Clinical management of pancreatic premalignant lesions / K. Søreide, G. Marchegiani // *Gastroenterology.* – 2022. – № 162 (2). – P. 379-384. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.073.

139. Surgical management of pancreatic cancer liver oligometastases / R. Macfie, Y. Berger, U. Sarpel [et al.] // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2022. – № 173. – P. 103654. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103654.

140. Surgical methods of treatment for cholecystolithiasis combined with choledocholithiasis: six years' experience of a single institution / T. Guo, L. Wang, P. Xie [et al.] // *Surg Endosc.* – 2022. – № 36 (7). – P. 4903–4911. DOI: 10.1007/s00464-021-08843-x.

141. Surgical Outcomes and Prognostic Factors of G3 Pancreatic Neuroendocrine Carcinomas: A Consecutive Analysis Based on Previous Study / X. Luo, M. Yang, B. Tian [et al.] // *Results. J Clin Med.* – 2022. – № 11 (11). – P. 3176. DOI: 10.3390/jcm11113176.

142. Surgical treatment for choledocholithiasis following repeated failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography / M. Younis, N. Pencovich, R. El-On [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2022. – № 26 (6). – P. 1233–1240. DOI: 10.1007/s11605-022-05309-w.

143. Synergic Antitumor Effect of Photodynamic Therapy and Chemotherapy Mediated by Nano Drug Delivery Systems / M. Aghajanzadeh, M. Zamani, F. Rajabi Kouchi [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2022. – № 14(2). – P. 322. DOI:

10.3390/pharmaceutics14020322.

144. Systematic review and meta-analysis of gallstone disease treatment outcomes in early cholecystectomy versus conservative management/delayed cholecystectomy / B. S. Bagepally, M. Haridoss, A. Sasidharan [et al.] // *BMJ Open Gastroenterol.* – 2021. – № 8 (1). – P. e000675. DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000675.

145. Systematic review and meta-analysis of the 2010 ASGE non-invasive predictors of choledocholithiasis and comparison to the 2019 ASGE predictors / L. Wang, S. Mirzaie, T. Dunnsiri [et al.] // *Clin J Gastroenterol.* – 2022. – № 15 (2). – P. 286-300. DOI: 10.1007/s12328-021-01575-4

146. Taherian, M. Critical issues in pathologic evaluation of pancreatic ductal adenocarcinoma resected after neoadjuvant treatment: a narrative review / M. Taherian, H. Wang // *Chin Clin Oncol.* – 2022. – № 11 (3). – P. 21. DOI: 10.21037/cco-21-175.

147. The diagnostic yield of magnetic resonance cholangiopancreatography in the setting of acute pancreaticobiliary disease – a single center experience / S. Yahya, A. Alabousi, P. Abdullah, M. Ramonas // *Can Assoc Radiol J.* – 2022. – № 73 (1). – P. 75–83.

148. The effect of a newly developed mini-light-emitting diode catheter for interstitial photodynamic therapy in pancreatic cancer xenografts / S. Y. Kim, E. A. Cho, S. M. Bae [et al.] // *J Transl Med.* – 2021. – № 19 (1). – P. 248. DOI: 10.1186/s12967-021-02900-8

149. Townsend, C. M. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice / C. M. Townsend. – Philadelphia : Elsevier Saunders, 2022. – 2197 p.

150. Transcholecystic management of extrahepatic duct stones in poor candidates for endoscopic or transhepatic approaches / S. Y. Kim, S. Lee, Y. Cho [et al.] // *Eur Radiol.* – 2022. – № 32 (3). – P. 1709–1717. DOI: 10.1007/s00330-021-08259-0.

151. Tanaja, J. Cholelithiasis / J. Tanaja, R. A. Lopez, J. M. Meer. – Text: electronic // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470440/?report=printable> (date of the application : 07.10.2022).

152. Use and outcomes of chemotherapy for metastatic pancreatic cancer in

Australia / A. Body, R. Wong, J. Shapiro [et al.] // Intern Med J. – 2022. – № 52 (1). – P. 49–56. DOI: 10.1111/imj.15094.

153. Virgile, J. Cholangitis / J. Virgile, R. Marathi. – Text: electronic. – StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558946/> (date of the application : 07.10.2022).

154. Welsh, S. The incidence, operative difficulty and outcomes of staged versus index admission laparoscopic cholecystectomy and bile duct exploration for all comers: a review of 5750 patients / S. Welsh, A. H. M. Nassar, M. Sallam // Surg Endosc. – 2022. – № 6 (11). – P. 8221–8230. DOI: 10.1007/s00464-022-09272-0.

155. Which cell death modality wins the contest for photodynamic therapy of cancer? / T. Mishchenko, I. Balalaeva, A. Gorokhova [et al.] // Cell Death Dis. – 2022. – № 13 (5). – P. 455. DOI: 10.1038/s41419-022-04851-4.

156. Wu, Y. Advances in risk factors for recurrence of common bile duct stones / Y. Wu, C. J. Xu, S. F. Xu // Int J Med Sci. – 2021. – № 18 (4). – P. 1067–1074. DOI: 10.7150/ijms.52974.

157. Zhu, G. Recent advances in prevention and management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related duodenal perforation / G. Zhu, F. Hu, C. Wang // Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. – 2021. – № 16 (1). – P. 19–29. DOI: 10.5114/wiitm.2020.101025.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования безопасности методов миниинвазивной декомпрессии желчевыводящих протоков. С. 60
2. Рисунок 2 – Дизайн исследования оценки эффективности миниинвазивных технологий литотрипсии и литоэкстракции. С. 62
3. Рисунок 3 – Дизайн исследования эффективности фотодинамической терапии. С. 64
4. Рисунок 4 – Создание условий мегахоледохолитиаза. Стрелкой обозначен крупный конкремент, полностью перекрывающий просвет холедоха. С. 69
5. Рисунок 5 – Проведение контактной электроимпульсной литотрипсии. Стрелкой обозначен зонд литотриптора. С. 70
6. Рисунок 6 – Динамика количества госпитализированных пациентов с обструктивной желтухой, стратифицированных по этиологии, в период с 2015 по март 2020 года. С. 74
7. Рисунок 7 – Динамика количества проведенных миниинвазивных антеградных и ретроградных операций по декомпрессии желчевыводящих протоков в период с 2015 по март 2020 года. С. 76
8. Рисунок 8 – Антеградная холангиография пациента 69 лет до проведения антеградной литотрипсии и гидравлической литоэкстракции. С. 90
9. Рисунок 9 – Антеградная холангиография пациента 69 лет. Проводник заведен за стриктуру холедоха. С. 91
10. Рисунок 10 – Антеградная баллонная дилатация холедоха пациента 69 лет с низведением отломков конкрементов в двенадцатиперстную кишку. С. 92
11. Рисунок 11 – Баллонная дилатация интрамуральной части холедоха пациента 69 лет. С. 92
12. Рисунок 12 – Антеградная гидравлическая литоэкстракция пациента С. 93

- 69 лет.
13. Рисунок 13 – Контрольная антеградная холангиография пациента 69 лет. С. 93
 14. Рисунок 14 – Динамика маркеров билирубинемии при поступлении пациента 69 лет и при выписке, $\mu\text{моль/л.}$ С. 94
 15. Рисунок 15 – Динамика маркеров цитолиза и холестаза при поступлении пациента 69 лет и при выписке, Ед/л. С. 95
 16. Рисунок 16 – Сохранная слизистая оболочка холедоха выстлана уплощенным эпителием с округлыми ядрами, подслизистый слой умеренно инфильтрирован лимфоцитами и плазматическими клетками. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 105
 17. Рисунок 17 – Участки холедоха со слущенным эпителием: базальная мембрана оголена, подслизистая фиброзная строма отекая, некротически изменена, гомогенного розового цвета. Ткани глубоких слоев стенки холедоха сохранены. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 105
 18. Рисунок 18 – Схема проведения контактной электроимпульсной литотрипсии. С. 116
 19. Рисунок 19 – Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография пациента 67 лет. Крупный конкремент в просвете холедоха. С. 117
 20. Рисунок 20 – Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография пациента 67 лет. При введении корзинки Dormia камень вклинился в левый долевой проток. С. 118
 21. Рисунок 21 – Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография пациента 67 лет. Низведение конкремента ROC MTW направляющим катетером для исследования внутривнутрипеченочных желчных протоков. С. 119
 22. Рисунок 22 – Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография пациента 67 лет. Транспапиллярная видеохоледохоскопия. Низведенный камень застрял в дистальной части холедоха. С. 120
 23. Рисунок 23 – Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

- пациента 67 лет. Транспапиллярная видеохоледохоскопия. Контактная эндоскопическая электроимпульсная литотрипсия. С. 121
24. Рисунок 24 – Динамика маркеров билирубинемии при поступлении пациента 67 лет и при выписке, $\mu\text{моль/л.}$ С. 122
25. Рисунок 25 – Динамика маркеров цитолиза и холестаза при поступлении пациента 67 лет и при выписке, Ед/л. С. 123
26. Рисунок 26 – Антеградная холангиография пациентки 37 лет до проведения антеградной литоэкстракции. С. 125
27. Рисунок 27 – Антеградная контактная электроимпульсная литотрипсия пациентки 37 лет. С. 126
28. Рисунок 28 – Антеградная баллонная дилатация холедоха с низведением отломков конкрементов в двенадцатиперстную кишку пациентки 37 лет. С. 127
29. Рисунок 29 – Антеградная холангиография пациента после выполнения антеградной литоэкстракции пациентки 37 лет. С. 128
30. Рисунок 30 – Динамика маркеров билирубинемии при поступлении пациентки 37 лет и при выписке, $\mu\text{моль/л.}$ С. 129
31. Рисунок 31 – Динамика маркеров цитолиза и холестаза при поступлении пациентки 37 лет и при выписке, Ед/л. С. 129
32. Рисунок 32 – Антеградная холангиография пациентки 85 лет до проведения контактной электроимпульсной литотрипсии и литоэкстракции. С. 131
33. Рисунок 33 – Ретроградная контактная электроимпульсная литотрипсия пациентки 85 лет. С. 131
34. Рисунок 34 – Антеградная контактная электроимпульсная литотрипсия пациентки 85 лет. С. 132
35. Рисунок 35 – Антеградная холангиография после выполнения контактной электроимпульсной литотрипсии и литоэкстракции пациентки 85 лет. С. 133
36. Рисунок 36 – Динамика маркеров билирубинемии при поступлении

пациентки 85 лет и при выписке, $\mu\text{моль/л}$	С. 133
37. Рисунок 37 – Динамика маркеров цитолиза и холестаза при поступлении пациентки 85 лет и при выписке, Ед/л	С. 134
38. Рисунок 38 – Сравнительный анализ наибольших размеров новообразований головки поджелудочной железы до операции по данным УЗИ ОБП и МСКТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием (Me (Q1; Q3), в мм) в двух группах.	С. 155
39. Рисунок 39 – Схема проведения локальной фотодинамической терапии.	С. 157
40. Рисунок 40 – МСКТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием пациента 47 лет до ФДТ.	С. 158
41. Рисунок 41 – Динамика маркеров билирубинемии, $\mu\text{моль/л}$, пациента 47 лет при поступлении и при выписке.	С. 159
42. Рисунок 42 – Динамика маркеров цитолиза и холестаза, Ед/л , пациента 47 лет при поступлении и при выписке.	С. 159
43. Рисунок 43 – МСКТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием пациента 47 лет через сутки после ФДТ.	С. 160
44. Рисунок 44 – Характеристика осложнений оперативного вмешательства у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, после операции.	С. 165
45. Рисунок 45 – Сравнительный анализ наибольших размеров новообразований головки поджелудочной железы после операции по данным УЗИ ОБП и МСКТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием (Me (Q1; Q3), в мм) в двух группах.	С. 168
46. Рисунок 46 – Сравнение кривых выживаемости пациентов с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, после паллиативного лечения, включавшего ФДТ (основная группа) и без нее (группа сравнения).	С. 169
47. Рисунок 47 – Сравнение кривых выживаемости пациентов с ЗНОГПЖ IV стадии, осложненным обструктивной желтухой, после	

паллиативного лечения, включавшего ФДТ (основная группа) и без нее (группа сравнения).	C. 170
48. Рисунок 48 – Результаты ROC-анализа влияния фибриногена на трехмесячную выживаемость у пациентов с раком поджелудочной железы IV стадии.	C. 173
49. Таблица 1 – Современные методы миниинвазивной холедохолитэкстракции и литотрипсии.	C. 25
50. Таблица 2 – Сравнительный анализ ранних осложнений ретроградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в период 2015–2020 гг. в зависимости от проведения вспомогательных антеградных манипуляций (2018–2020 гг.) или без их проведения (2015–2017 гг.).	C. 77
51. Таблица 3 – Сравнительный анализ ранних осложнений ретроградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в период 2015–2020 гг. в зависимости от проведения вспомогательных антеградных манипуляций, стратифицированных по классификации Clavien – Dindo [73].	C. 78
52. Таблица 4 – Сравнительный анализ ранних осложнений ретроградных и антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в период 2018–2020 гг.	C. 79
53. Таблица 5 – Сравнительный анализ ранних осложнений ретроградных и антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в период 2018–2020 гг., стратифицированный по классификации Clavien – Dindo [73].	C. 80
54. Таблица 6 – Сравнительная характеристика возраста у больных с холедохолитиазом.	C. 82
55. Таблица 7 – Сравнительная характеристика пола у больных с холедохолитиазом.	C. 82
56. Таблица 8 – Сравнительная характеристика длительности анамнеза заболевания от момента выявления до госпитализации у больных с	

холедохолитиазом.	С. 83
57. Таблица 9 – Сравнительная характеристика осложнений основного заболевания у больных с холедохолитиазом.	С. 84
58. Таблица 10 – Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у больных с холедохолитиазом.	С. 85
59. Таблица 11 – Сравнительная характеристика значения общего билирубина у больных с холедохолитиазом до операции.	С. 86
60. Таблица 12 – Сравнительная характеристика значения маркеров цитолиза у больных с холедохолитиазом до операции.	С. 86
61. Таблица 13 – Сравнительная характеристика значения щелочной фосфатазы у больных с холедохолитиазом до операции.	С. 87
62. Таблица 14 – Сравнительная характеристика оперативных вмешательств у больных с холедохолитиазом.	С. 89
63. Таблица 15 – Сравнительная характеристика значения общего билирубина у больных с холедохолитиазом после операции.	С. 96
64. Таблица 16 – Сравнительная характеристика значения печеночных ферментов у больных с холедохолитиазом после операции.	С. 96
65. Таблица 17 – Сравнительная характеристика значения щелочной фосфатазы у больных с холедохолитиазом после операции.	С. 97
66. Таблица 18 – Сравнительный анализ показателей билирубинемии, цитолиза и холестаза в динамике у больных с холедохолитиазом.	С. 98
67. Таблица 19 – Сравнительная характеристика осложнений раннего послеоперационного периода у больных с холедохолитиазом.	С. 99
68. Таблица 20 – Сравнительная характеристика осложнений раннего послеоперационного периода у больных с холедохолитиазом, стратифицированных по классификации Clavien – Dindo [73].	С. 100
69. Таблица 21 – Сравнительная характеристика осложнений отдаленного послеоперационного периода у больных холедохолитиазом.	С. 101
70. Таблица 22 – Сравнительная характеристика патоморфологических	

изменений препаратов холедоха.	C. 104
71. Таблица 23 – Сравнительная характеристика возраста у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой.	C. 107
72. Таблица 24 – Сравнительная характеристика пола у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой.	C. 108
73. Таблица 25 – Сравнительная характеристика длительности анамнеза заболевания от момента выявления до госпитализации у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой.	C. 109
74. Таблица 26 – Сравнительная характеристика осложнений основного заболевания у больных с мегахоледохолитиазом.	C. 110
75. Таблица 27 – Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой.	C. 110
76. Таблица 28 – Сравнительная характеристика значения общего билирубина у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, до операции.	C. 112
77. Таблица 29 – Сравнительная характеристика значения печеночных ферментов у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, до операции.	C. 113
78. Таблица 30 – Сравнительная характеристика значения щелочной фосфатазы у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, до операции.	C. 113
79. Таблица 31 – Сравнительная характеристика оперативных вмешательств у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой.	C. 115
80. Таблица 32 – Сравнительная характеристика значения общего билирубина у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, после операции.	C. 136
81. Таблица 33 – Сравнительная характеристика значения печеночных ферментов у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным	

обструктивной желтухой, после операции.	С. 136
82. Таблица 34 – Сравнительная характеристика значения щелочной фосфатазы у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, после операции.	С. 137
83. Таблица 35 – Сравнительный анализ показателей билирубинемии, цитолиза и холестаза в динамике у больных с мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой.	С. 138
84. Таблица 36 – Сравнительная характеристика осложнений раннего послеоперационного периода у больных мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой.	С. 139
85. Таблица 37 – Сравнительная характеристика осложнений раннего послеоперационного периода у больных с холедохолитиазом, стратифицированных по классификации Clavien – Dindo [73].	С. 140
86. Таблица 38 – Сравнительная характеристика осложнений отдаленного послеоперационного периода у больных мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой.	С. 141
87. Таблица 39 – Сравнительная характеристика возраста у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой.	С. 145
88. Таблица 40 – Сравнительная характеристика пола у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой.	С. 145
89. Таблица 41 – Сравнительная характеристика стадий ЗНОГПЖ, осложненных обструктивной желтухой.	С. 146
90. Таблица 42 – Сравнительная характеристика анамнеза заболевания от момента выявления до госпитализации у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой.	С. 147
91. Таблица 43 – Сравнительная характеристика осложнений ЗНОГПЖ до операции.	С. 147
92. Таблица 44 – Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой.	С. 148

93. Таблица 45 – Сравнительная характеристика значения общего билирубина у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, до операции. С. 149
94. Таблица 46 – Сравнительная характеристика значения печеночных ферментов у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, до операции. С. 150
95. Таблица 47 – Сравнительная характеристика значения щелочной фосфатазы у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, до операции. С. 151
96. Таблица 48 – Сравнительная характеристика оперативных вмешательств у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой. С. 152
97. Таблица 49 – Сравнительная характеристика значения общего билирубина у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, после операции. С. 153
98. Таблица 50 – Сравнительная характеристика значения печеночных ферментов у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, после операции. С. 153
99. Таблица 51 – Сравнительная характеристика значения щелочной фосфатазы у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, после операции. С. 154
100. Таблица 52 – Сравнительная характеристика показателей воспаления, билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза, гемостаза и протеолиза до и после ФДТ. С. 162
101. Таблица 53 – Сравнительная характеристика осложнений раннего послеоперационного периода у больных с ЗНОГПЖ, осложненным обструктивной желтухой, стратифицированных по классификации Clavien – Dindo [73] С. 166
102. Таблица 54 – Параметры и характеристика модели множественного линейного регрессионного анализа для оценки влияния значения

- применения ФДТ, возраста, пола, стадии основного заболевания, холангита, маркеров билирубинемии, цитолиза, холестаза на медиану выживаемости у пациентов с ЗНОГПЖ. С. 167
103. Таблица 55 – Параметры и характеристика модели множественного линейного регрессионного анализа для оценки влияния значения возраста, пола, холангита, размеров новообразования по данным УЗИ ОБП, маркеров билирубинемии, цитолиза, холестаза и протеолиза до операции на медиану выживаемости у пациентов с ЗНОГПЖ с запущенной IV стадией заболевания, у которых применялось ФДТ. . . С. 171
104. Таблица 56 – Результаты ROC-анализа влияния фибриногена на трехмесячную выживаемость у пациентов с ЗНОГПЖ IV стадии. . . . С. 172

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Патент РФ № 2704474 Способ комплексного мини-инвазивного лечения механической желтухи, холангита, внутрипеченочных абсцессов опухолевого генеза с применением локальной и системной фотодинамической терапии



Авторы: *Цеймах Александр Евгеньевич (RU), Лазарев Александр Федорович (RU), Куртуков Виталий Анатольевич (RU), Бебян Нвард Карленовна (RU), Шойхет Яков Нахманович (RU)*

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Патент РФ № 2779087 Способ миниинвазивного лечения мегахелитиаза с применением электроимпульсного литотриптора по методике «рандеву»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2779087

Способ миниинвазивного лечения мегахелитиаза с применением электроимпульсного литотриптора по методике "рандеву"

Патентообладатель *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Алтайский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Цеймах Александр Евгеньевич (RU), Куртуков Виталий Анатольевич (RU), Мищенко Александр Николаевич (RU), Шойхет Яков Нахманович (RU)*

Заявка № 2021136845

Приоритет изобретения 13 декабря 2021 г.

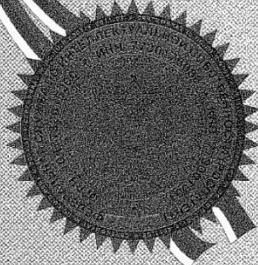
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 31 августа 2022 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 13 декабря 2041 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Патент РФ № 2779088 Способ прогнозирования трехмесячной выживаемости у больных со злокачественным новообразованием поджелудочной железы IV стадии при использовании фотодинамической терапии

