

На правах рукописи

Цеймах Александр Евгеньевич

**МИНИИНВАЗИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ
МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ**

3.1.9. Хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Штофин Сергей Григорьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Деговцов Евгений Николаевич

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии им. Н. С. Макохи, заведующий)

доктор медицинских наук

Краснов Аркадий Олегович

(Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского», хирургическое отделение № 2, врач-хирург)

доктор медицинских наук, профессор

Никонов Сергей Данилович

(Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница», отделение гравитационной хирургии крови, заведующий)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/dissertation/368>)

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

А. С. Полякевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Механическая желтуха является грозным осложнением, значительно ухудшающим прогноз основного заболевания и утяжеляющим состояние пациентов. Наиболее частыми причинами обструктивной желтухи являются осложнения желчнокаменной болезни (ЖКБ) и злокачественные новообразования головки поджелудочной железы (ЗНОГПЖ) (Хатьков И. Е. и соавт., 2021; Аничков Н. М. и соавт., 2021; Затевахин И. И. и соавт., 2022; Shah R. et al., 2022).

Желчнокаменная болезнь является одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения (Сажин А. Е. и соавт., 2021; Панин С. И. и соавт., 2022). 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 (Сажин А. Е. и соавт., 2021; Панин С. И. и соавт., 2022).

Холедохолитиаз является вторым по частоте осложнением ЖКБ, встречающимся у 20–35 % больных, и значительно отягощает состояние пациента, поскольку к нему часто присоединяются такое жизнеугрожающее осложнение, как механическая желтуха (95 % случаев) (Vuxbaum J. L. et al., 2019; Сажин А. Е. и соавт., 2021; Панин С. И. и соавт., 2022; McNicoll C. F. et al., Zhonghua N. K. et al., 2022; Tracy B. M. et al., 2022; Marcelino L. P. et al., 2022). Механическая желтуха, в свою очередь, может осложняться холангитом, холангиогенными абсцессами печени, печеночно-почечной недостаточностью (Vuxbaum J. L. et al., 2019; Сажин А. Е. и соавт., 2021; Панин С. И. и соавт., 2022; McNicoll C.F. et al., Zhonghua N. K. et al., 2022; Tracy B. M. et al., 2022; Marcelino L. P. et al., 2022). Это особенно заметно у пациентов с мультиморбидностью, что выражается в высокой частоте послеоперационных осложнений – от 5 % до 30 %, особенно при открытых лапаротомных вмешательствах (Vuxbaum J. L. et al., 2019; Сажин А. Е. и соавт., 2021; Панин С. И. и соавт., 2022; McNicoll C. F. et al., Zhonghua N. K. et al., 2022; Tracy B. M. et al., 2022; Marcelino L. P. et al., 2022). Послеоперационная летальность достигает 27 % при проведении открытых лапаротомных вмешательств, а у лиц старше 70 лет – 34 % (Vuxbaum J. L. et al., 2019; Сажин А. Е. и соавт., 2021; Панин С. И. и соавт., 2022; McNicoll C. F. et al., Zhonghua N. K. et al., 2022; Tracy B. M. et al., 2022; Marcelino L. P. et al., 2022).

Злокачественные новообразования головки поджелудочной железы относятся к опухолям с одним из наиболее неблагоприятных прогнозов вследствие низкого значения ранней выявляемости и низкой медианы выживаемости (Каприн А. Д. и соавт., 2021; Søreide K. et al., 2022; Lee S. E. et al., 2022; Bhandare M. S. et al., 2022; Esposito I. et al., 2022; Ng J. Y. et al., 2023). Самым распространенным осложнением ЗНОГПЖ является механическая желтуха, встречающаяся в 70–80 % случаев, которая, в свою очередь, может осложняться острым холангитом, внутрипеченочными абсцессами, сепсисом с полиорганной недостаточностью (Каприн А. Д. и соавт., 2021; Søreide K. et al., 2022; Lee S. E. et al., 2022; Bhandare M. S. et al., 2022; Esposito I. et al., 2022; Ng J. Y. et al., 2023).

Злокачественные новообразования головки поджелудочной железы находятся на

четвертом месте в мире и на пятом месте в России по смертности среди мужчин и женщин (Каприн А. Д. и соавт., 2021; Søreide K. et al., 2022; Lee S. E. et al., 2022; Bhandare M. S. et al., 2022; Esposito I. et al., 2022; Ng J.Y. et al., 2023) с одногодичной летальностью в 68,2 %. Злокачественные новообразования головки поджелудочной железы отличаются самой низкой пятилетней выживаемостью среди опухолей желудочно-кишечного тракта с медианой не более 6 месяцев (Каприн А. Д. и соавт., 2021; Søreide K. et al., 2022; Lee S. E. et al., 2022; Bhandare M. S. et al., 2022; Esposito I. et al., 2022; Ng J. Y. et al., 2023) и трехлетней выживаемостью при I-II стадии – 17 %, при III-IV стадии – всего 2 % (Каприн А. Д. и соавт., 2021; Søreide K. et al., 2022; Lee S. E. et al., 2022; Bhandare M. S. et al., 2022; Esposito I. et al., 2022; Ng J. Y. et al., 2023).

Степень разработанности темы исследования. Комплексное лечение обструктивной желтухи является важной динамично развивающейся проблемой современной медицины, ведущая роль в лечении которой отводится ликвидации основных заболеваний, таких как холедохолитиаз и злокачественные новообразования головки поджелудочной железы (Хатьков И. Е. и соавт., 2021; Аничков Н. М. и соавт., 2021; Затевахин И. И. и соавт., 2022; Shah R. et al., 2022.).

Проблеме лечения камней в общем желчном протоке, особенно случаев так называемого «трудного холедохолитиаза», когда традиционные методы литоэкстракции неэффективны, посвящено множество исследований (Сажин А. Е. и соавт., 2021; Панин С. И. и соавт., 2022; Vuxbaum J. L. et al., 2019; McNicoll C. F. et al., Zhonghua N. K. et al., 2022; Tracy B. M. et al., 2022; Marcelino L. P. et al., 2022; Podboy A. et al., 2022; Ma Z. et al., 2022). 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 (Podboy A. et al., 2022; Ma Z. et al., 2022). В обзоре литературы с метаанализом Tringali et al. систематизированы результаты полученных исследований, отмечена высокая актуальность не только традиционных видеолaparоскопических и ретроградных эндоскопических методик литоэкстракции, но и миниинвазивных методов антеградной литоэкстракции, особенно в случаях неэффективности традиционных методов (Tringali A. et al., 2021). Отдельный обширный обзор литературы Troncone et al. посвящен миниинвазивным методам литотрипсии, которые являются ключевой составной частью эффективности литоэкстракции (Troncone E. et al., 2022). В обзоре систематизированы результаты мировых исследований в области новых альтернативных способов литотрипсии, в том числе химической и лазерной литотрипсии (Troncone E. et al., 2022). При этом все еще нет достаточного количества клинических наблюдений, которые позволили бы изучить результаты в период стационарного лечения и отдаленные послеоперационные осложнения (Tringali A. et al., 2021; Troncone E. et al., 2022; Podboy A. et al., 2022; Ma Z. et al., 2022). Кроме того, отмечены ограничения как методов 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 (Tringali A. et al., 2021; Troncone E. et al., 2022; Podboy A. et

al., 2022; Ma Z. et al., 2022). На современном этапе не имеется значимых исследований в области электроимпульсной литотрипсии желчных камней, как альтернативы обозначенным в обзорах литературы методам лечения (Лозовский М. С., 2021).

На современном этапе имеется ряд исследований эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении ЗНОГПЖ *in vitro* и одна работа Huggett et al. *in vivo* (Huggett M. T. et al., 2014). Метаанализ Karimnia et. al. систематизировал результаты всех вышеуказанных исследований, показав низкую токсичность и высокую безопасность ФДТ у больных ЗНОГПЖ (Karimnia V. et al., 2021). 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 отдаленные послеоперационные осложнения (Karimnia V. et al., 2021).

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 хирургического лечения 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).

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).

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).

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), 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), 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);

- определены критерии эффективности миниинвазивного лечения мегахолодохолитиаза 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 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 биомедицинской 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 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 (Кайсинова А. З. и др., 2022; Покатаев И. А. и др., 2022). 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 видеолапароскопической 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), на 1-м Международном MED-конгрессе «Человек и здоровье. Мультидисциплинарный подход в медицине» (Казахстан, Семей, 2022), на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии и флебологии» (Барнаул, 2023), на 12-м Международном конгрессе «ФДТ и фотодиагностика» (Москва, 2023), на 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 научной проблемной комиссии секции по хирургическим наукам 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 от 19.09.2022) на кафедре факультетской хирургии имени профессора И. И. Неймарка с курсом хирургии ДПО и на базе кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

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».

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 2 статьи в журнале категории К2 и 7 статей в журналах категории К1, 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 PubMed, Scopus.

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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 28.01.2022). 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 год.

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.

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.

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.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения SigmaPlot 14.0 (регистрационный номер 775400014) и соответствовали рекомендациям по выполнению статистического анализа в медицинских исследованиях (Кайсинова А. З. и др., 2022; И. А. Покатаев и др., 2022). 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 (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 (R^2). Статистическую значимость оценивали с помощью критерия Фишера (F). Достоверность статистических гипотез оценивали с использованием критического значения значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексное лечение больных холедохолитиазом с использованием миниинвазивных технологий литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции. 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 год 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 1) 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.

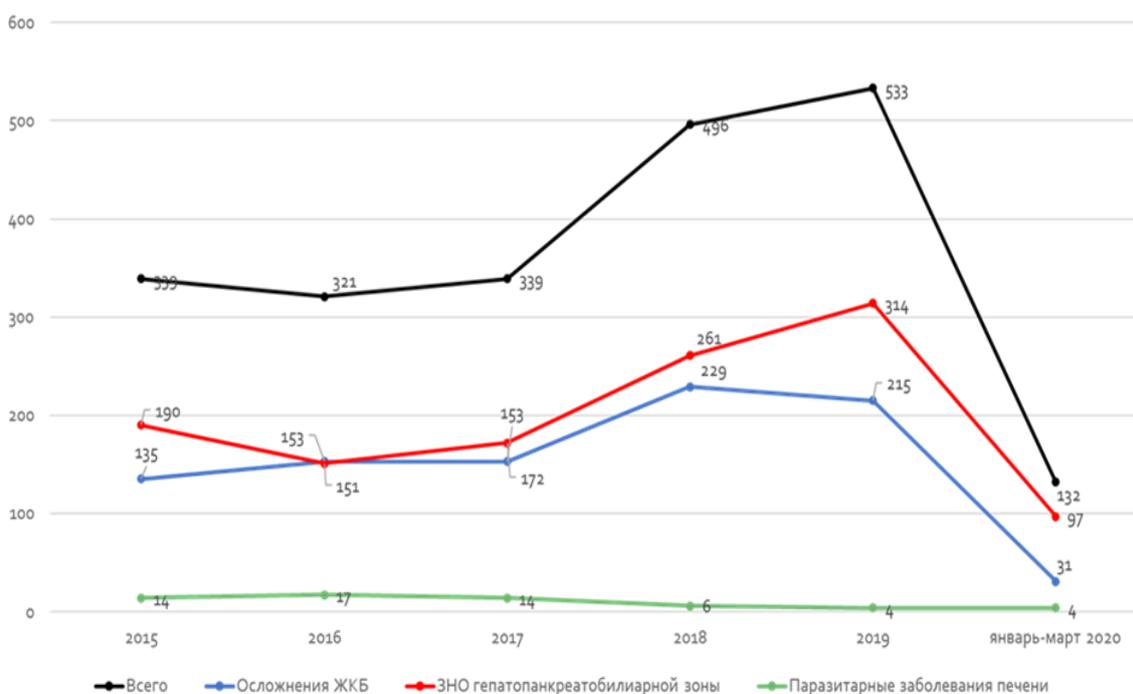


Рисунок 1 – Динамика количества госпитализированных пациентов с обструктивной желтухой, стратифицированных по этиологии, в период с 2015 по март 2020 гг.

Анализ проведенных декомпрессионных лечебных вмешательств в период с 2015 по 2020 год (Рисунок 2) 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 г.) проводилась ретроградная эндоскопическая литоэкстракция. В случае поступления больного с подпеченочной желтухой средней и тяжелой степени тяжести (классификация Быкова М. И. и соавторов, 2016 г.) проводилось двухэтапное лечение, включающее антеградное чрескожное чреспеченочное 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.

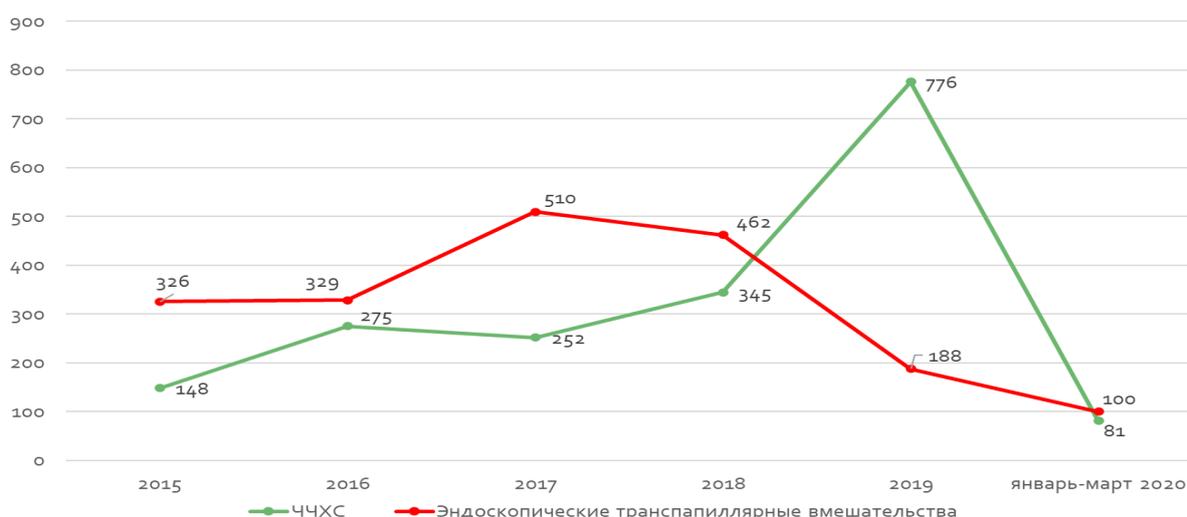


Рисунок 2 – Динамика количества проведенных миниинвазивных антеградных и ретроградных операций по декомпрессии желчевыводящих протоков в период с 2015 по март 2020 года

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.

Сравнительная оценка осложнений эндоскопических операций в раннем послеоперационном периоде, стратифицированных по классификации Clavien-Dindo, 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 1).

Таблица 1 – Сравнительный анализ ранних осложнений ретроградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в период с 2015–2020 гг. в зависимости от проведения вспомогательных антеградных манипуляций, стратифицированный по классификации Clavien-Dindo

Класс	Периоды лечения больных, гг.				p
	2015–2017 n = 1165		2018–2020 n = 750		
	n	%	n	%	
I	0	0,00	0	0,00	> 0,1
II	30	2,58	7	0,93	< 0,05
IIIА	15	1,29	3	0,40	> 0,05
IIIВ	1	0,09	2	0,27	> 0,1
IVА	0	0,00	0	0,00	> 0,1
IVВ	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

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистическая значимость.

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 с 2018–2020 гг. Сравнительная оценка осложнений раннего послеоперационного периода ретроградных и антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков, стратифицированных по классификации Clavien-Dindo, показала отсутствие статистически значимых различий (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительный анализ ранних осложнений ретроградных и антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в период с 2018–2020 гг., стратифицированный по классификации Clavien-Dindo

Класс	Методы декомпрессии желчевыводящих протоков				p
	антеградные, n = 1 301		ретроградные, n = 750		
	n	%	n	%	
I	0	0,00	0	0,00	> 0,1
II	3	0,26	7	0,93	> 0,1
IIIА	14	1,20	3	0,40	> 0,1
IIIВ	14	1,20	2	0,27	> 0,05
IVА	0	0,00	0	0,00	> 0,1
IVВ	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
Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистическая значимость.					

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.

Клиническая характеристика больных, у которых проводилось комплексное лечение с применением миниинвазивных технологий литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции. В сравнительное исследование по оценке эффективности комплексного лечения больных холедохолитиазом с использованием миниинвазивных технологий 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 миниинвазивных технологий литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции; группу сравнения составили 177 пациентов с холедохолитиазом, у которых проведено комплексное хирургическое лечение без применения миниинвазивных технологий литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции.

Сравнительный анализ возраста, пола, длительности анамнеза, сопутствующей патологии, маркеров билирубинемии, цитолиза и холестаза до лечения в анализируемых группах показал отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,1$). Сравнительный анализ осложнений основного заболевания выявил статистически значимо большее число механической желтухи в основной группе, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ оперативных вмешательств у больных холедохолитиазом показал, что в основной группе было статистически значимо больше чрескожных чреспеченочных вмешательств, чем в группе сравнения, в том числе односторонней наружной чрескожной холангиостомии, баллонной дилатация ампулы БДС, антеградной гидравлической литоэкстракции, антеградной механической литотрипсии, ретроградной механической литотрипсии. У больных основной группы статистически значимо реже наблюдались эндоскопические вмешательства.

Эта ситуация отмечена при ЭПСТ, баллонной дилатации холедоха, холедохолитоэкстракции с ревизией холедоха корзинкой Дормиа, холедохотомия, холедохолитоэкстракция, наружное дренирование холедоха по Керу, видеолaparоскопическая холецистэктомия с дренированием холедоха по Пиковскому. Эти различия обусловлены дизайном исследования и лапаротомическими вмешательствами в группе сравнения в тех случаях, когда миниинвазивные технологии были неэффективны (Таблица 3).

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. В первые сутки после оперативного вмешательства больным были взяты контрольные лабораторные анализы в динамике. 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 4).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика оперативных вмешательств у больных с холедохолитиазом

Название операции	Группы больных				p
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		
	n	%	n	%	
Чрескожные чреспеченочные вмешательства, в т. ч.:	179	57,74	38	8,19	< 0,001
- односторонняя наружная чрескожная чреспеченочная холангиостомия	51	16,45	35	7,54	< 0,001
- баллонная дилатация ампулы большого дуоденального сосочка	49	15,81	1	0,22	< 0,001
- односторонняя наружно-внутренняя чрескожная чреспеченочная холангиостомия	5	1,61	1	0,22	> 0,05
- чрескожное чреспеченочное наружное дренирование желчного пузыря	0	0,00	1	0,2	> 0,1
- антеградное стентирование холедоха	3	0,97	0	0,00	> 0,1
- антеградная гидравлическая литоэкстракция	49	15,81	0	0,00	< 0,001
- антеградная механическая литотрипсия	14	4,52	0	0,00	< 0,001
Эндоскопические вмешательства, в т. ч.:	117	37,74	317	68,32	< 0,001
- эндоскопическая папиллосфинктеротомия	25	8,06	114	24,57	< 0,001
- стентирование холедоха и большого дуоденального сосочка	2	0,65	12	2,59	> 0,05
- холедохолитоэкстракция с ревизией корзинкой Дормиа	20	6,45	125	26,94	< 0,001
- назобилиарное дренирование	0	0,00	6	1,29	> 0,1
- ретроградная механическая литотрипсия	13	4,19	0	0,00	< 0,001
Гепатикоеюноанастомоз на выключенной по Ру петле	5	1,61	19	4,09	> 0,05
Холедохолитоэкстракция с наружным дренированием холедоха по Керу	0	0	26	5,60	< 0,001
Холедохолитоэкстракция с наружным дренированием холедоха по Вишневскому	0	0	8	1,72	> 0,05
Лапароскопическая холецистэктомия с дренированием холедоха по Пиковскому	9	2,90	56	12,07	< 0,001
Всего	310	100	464	100	
Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистическая значимость.					

Таблица 4 – 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			
Общий билирубин, $\mu\text{моль/л}$	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, $\mu\text{моль/л}$	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, $\mu\text{моль/л}$	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.													

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 %). Сравнительный анализ осложнений раннего послеоперационного периода показал, что в основной группе было на 16,09 % меньше осложнений в раннем послеоперационном периоде ($p < 0,05$; Таблица 5).

Таблица 5 – 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 чрескожного чреспеченочного дренажа без развития желчного перитонита	0	0,00	4	2,26	> 0,1
Дислокация чрескожного 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 гепатикоюноанастомоза	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

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистическая значимость.

Сравнительный анализ осложнений раннего послеоперационного периода, стратифицированный по классификации Clavien-Dindo, показал, что в основной группе было на 16,09 % меньше осложнений в раннем послеоперационном периоде, потребовавших консервативного или оперативного лечения ($p < 0,05$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика осложнений раннего послеоперационного периода у больных с холедохолитиазом, стратифицированных по классификации Clavien-Dindo

Класс	Группы больных				p
	основная (n = 62)		сравнения (n = 177)		
	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

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистическая значимость.

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 Вишневному, гепатикоюноанастомоза и эндоскопических вмешательств, таких как ЭПСТ. Кроме того, именно пациенты после лапаротомных вмешательств имели клинически значимые осложнения в позднем послеоперационном периоде.

В основной группе был 1 (1,61 %) летальный случай, в группе сравнения было 6 (3,39 %) летальных случаев. Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий между группами по летальности. 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 7).

Необходимость в проведении лапаротомных вмешательств в группе сравнения была

обусловлена отсутствием возможности ликвидации холедохолитиаза с помощью традиционных эндоскопических и видеолапароскопических методик литоэкстракции. На этом фоне в основной группе подобных вмешательств удалось избежать, благодаря методикам миниинвазивной механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции. При этом методы показали высокую безопасность, низкий процент осложнений как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде.

Таблица 7 – 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

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистическая значимость.

Комплексное лечение больных мегахоледохолитиазом, осложненных обструктивной желтухой, с использованием 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 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: в основной группе было 8 препаратов, взятых из участков холедоха, где проводилась контактная электроимпульсная литотрипсия; 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 8.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика патоморфологических изменений препаратов холедоха

Патоморфологические изменения	Группа препаратов				p
	основная (n = 8)		сравнения (n = 8)		
	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	12,5	0	0	> 0,1
Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистическая значимость.					

В сравнительное исследование по оценке эффективности комплексного лечения больных мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, с использованием контактной электроимпульсной литотрипсии включено 47 пациентов. Больные были разделены на две группы: основная группа включала 15 пациентов с мегахоледохолитиазом, осложненными обструктивной желтухой, в хирургическом лечении которых использовалась контактная электроимпульсная литотрипсия; группа сравнения включала 32 пациента с мегахоледохолитиазом, осложненными обструктивной желтухой, в хирургическом лечении которых не использовалась контактная электроимпульсная литотрипсия.

Сравнительный анализ возраста у больных мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, показал, что в основной группе было статистически значимо больше пациентов в возрасте старше семидесяти лет, для которых более благоприятным является вариант миниинвазивного оперативного лечения с использованием контактной электроимпульсной литотрипсии. Сравнительный анализ пола, длительности анамнеза, осложнений основного заболевания, сопутствующей патологии, маркеров билирубинемии, цитолиза и холестаза до лечения в анализируемых группах показал отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,1$). У всех пациентов основной группы проводилась контактная электроимпульсная литотрипсия на аппарате наноимпульсного литотриптора "УРОЛИТ-107" 2–4 импульсами с частотой 2 Гц и мощностью 2–3 Вт через антеградный и/или ретроградный доступ до полной деструкции камня на мелкие осколки. Сравнительный анализ оперативных вмешательств у больных мегахоледохолитиазом, осложненным обструктивной желтухой, показал, между группами не было статистически значимых различий, за исключением того, что в основной группе применялась контактная электроимпульсная литотрипсия, что обусловлено дизайном исследования (Таблица 9).

Таблица 9 – 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
- эндоскопическая папиллосфинктеротомия	9	17,31	16	17,20	> 0,1
- стентирование холедоха и большого дуоденального сосочка	1	1,92	3	3,23	> 0,1
- баллонная дилатация холедоха	7	13,46	11	11,83	> 0,1
- холедохолитоэкстракция с ревизией холедоха корзинкой Dormia	7	13,46	23	24,73	> 0,1
- назобилиарное дренирование	0	0,00	1	1,08	> 0,1
Транскутантные чреспеченочные вмешательства, в т. ч.:	12	23,08	20	20,50	> 0,1
- чрескожная чреспеченочная холангиостомия	8	15,38	10	10,75	> 0,1
- баллонная дилатация ампулы большого дуоденального сосочка	5	9,62	10	10,75	> 0,1
Контактная электроимпульсная литотрипсия	15	28,85	0	0,00	< 0,001
Гепатикоюноанастомоз на выключенной по Ру петле	0	0,00	8	8,60	> 0,05
Холедохолитоэкстракция с дренированием холедоха по Керу	1	1,92	7	7,53	> 0,1
Холедохолитоэкстракция с дренированием холедоха по Вишневному	0	0	2	2,15	> 0,1
Лапароскопическая холецистэктомия с дренированием холедоха по Пиковскому	1	1,92	12	12,90	> 0,05
Всего	52	100	93	100	—
Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистическая значимость.					

В первые сутки после оперативного вмешательства больным были взяты контрольные лабораторные анализы в динамике. 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 10). В основной группе среди осложнений раннего послеоперационного периода у 1 (7,69 %) больного была поствоспалительная стриктура холедоха. В группе сравнения среди осложнений раннего послеоперационного периода большинство осложнений составили поствоспалительные стриктуры холедоха (25,00 %). Летальных исходов в основной группе и группе сравнения не было. 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 раннего послеоперационного периода показал, что в основной группе было на 42,50 % меньше осложнений ($p < 0,05$).

Таблица 10 – Сравнительный анализ показателей билирубинемии, цитолиза и холестаза в динамике у больных с мегахолодохолитиазом, 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				
			M	SD	M	SD	M	SD	M	SD			
Общий билирубин, $\mu\text{моль/л}$	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, $\mu\text{моль/л}$	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, $\mu\text{моль/л}$	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, стратифицированный по классификации Clavien-Dindo показал, что в основной группе было на 42,50 % меньше осложнений в раннем послеоперационном периоде, потребовавших консервативного или оперативного лечения ($p < 0,05$) (Таблица 11). 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, гепатикоеюноанастомоза и эндоскопических вмешательств, таких как ЭПСТ.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика осложнений раннего послеоперационного периода у больных с холедохолитиазом, стратифицированных по классификации Clavien-Dindo

Класс	Группы больных				p
	основная (n = 15)		сравнения (n = 32)		
	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	< 0,05
IIIВ	0	0,00	0	0,00	> 0,1
IVА	0	0,00	1	3,13	> 0,1
IVВ	0	0,00	3	9,38	> 0,1
V	0	0,00	0	0,00	> 0,1
Всего	3	20,00	20	62,50	< 0,01
Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистическая значимость.					

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 12).

Таблица 12 – 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
Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистическая значимость.					

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.

Комплексное лечение больных злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы, осложненных обструктивной желтухой, с использованием фотодинамической терапии. В открытое нерандомизированное проспективное сравнительное исследование по оценке эффективности комплексного паллиативного лечения с использованием ФДТ больных злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы, осложненными обструктивной желтухой, включено 122 пациента. Больные были разделены на две группы: в основной группе был 31 пациент с раком головки поджелудочной железы, осложненным обструктивной желтухой, которым проводилось паллиативное лечение с применением ФДТ; в группе сравнения был 91 пациент с раком головки поджелудочной железы, осложненным обструктивной желтухой, которым проводилось паллиативное лечение без применения ФДТ.

Сравнительный анализ возраста, пола, длительности анамнеза, маркеров билирубинемии до лечения в анализируемых группах показал отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,1$). Сравнительный анализ осложнений основного заболевания и сопутствующей патологии выявил статистически значимо большую отягощенность основной группы холангитом, гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью. В основной группе большинство больных были с IV стадией рака головки поджелудочной железы (61,29 %), кроме того, были пациенты с ПА (16,13 %), IB (3,23 %), ПБ (3,23 %) и Ш (16,13 %) стадиями рака головки поджелудочной железы. В группе сравнения большинство больных были с ПА (46,15 %) стадией рака головки поджелудочной железы, кроме того, были пациенты с IV (12,09 %), IB (20,88 %) и Ш (17,58 %) стадиями рака головки поджелудочной железы. При сравнении анализируемых групп выявлено, что в основной группе было на 41,07 % больше пациентов со стадией основного заболевания IV, чем в

группе сравнения ($p < 0,001$), что обусловило большую запущенность основного процесса у пациентов, которым применялась ФДТ. В основной группе в хирургическом лечении наиболее часто применялись ЧЧХС у 93,55 % больных, антеградные стентирования – у 54,84 % пациентов, гепатикоеюноанастомоз – у 12,90 % больных. В основной группе была проведена одна условно радикальная гастропанкреатодуоденальная резекция. В группе сравнения в хирургическом лечении наиболее часто применялись гепатикоеюноанастомозы у 75,82 % больных, ЧЧХС у 61,54 % пациентов. В группе сравнения было проведено 8 условно радикальных гастропанкреатодуоденальных резекций. При сравнении двух групп по характеру хирургического лечения было выявлено, что в основной группе статистически значимо больше ЧЧХС и чрескожных стентирований, чем в группе сравнения, а в группе сравнения статистически значимо больше гепатикоеюноанастомозов, чем в основной группе ($p < 0,001$) (Таблица 13) вследствие противопоказанности открытых операций большому количеству пациентов основной группы на фоне запущенности основного заболевания и его осложнений.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика оперативных вмешательств у больных раком головки поджелудочной железы, 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	> 0,1
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия	1	3,23	3	3,30	> 0,1
Ретроградное стентирование холедоха и большого дуоденального сосочка	1	3,23	0	0,00	> 0,1
Гепатикоеюноанастомоз	4	12,90	69	75,82	< 0,001
Гастропанкреатодуоденальная резекция	1	3,23	8	8,79	> 0,1
Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистическая значимость.					

У 2 (6,25 %) больных основной группы был отключенный желчный пузырь с эмпиемой после чрескожного стентирования. В группе сравнения наибольшую долю осложнений составили постгеморрагические анемии (20,54 %), несостоятельность гепатикоеюноанастомоза (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 ($p < 0,05$). Сравнительный анализ осложнений раннего послеоперационного периода, стратифицированный по классификации Clavien-Dindo 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 14).

Таблица 14 – Сравнительная характеристика осложнений раннего послеоперационного периода у больных ЗНОГПЖ, осложненных обструктивной желтухой, стратифицированных по классификации Clavien-Dindo

Класс	Группы больных				p
	основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		
	n	%	n	%	
I	0	0,00	0	0,00	> 0,1
II	0	0,00	36	32,14	< 0,001
IIIА	2	6,25	10	8,93	> 0,1
IIIВ	0	0,00	12	10,71	> 0,1
IVА	0	0,00	14	12,50	> 0,05
IVВ	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
Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистическая значимость.					

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 ($p < 0,001$), печеночных ферментов ($p < 0,001$), холестаза ($p < 0,01$), маркеров протеолиза и опухолевой инвазии – TNF- α и MMP-9 ($p < 0,05$) (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительная характеристика показателей воспаления, билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза, гемостаза и протеолиза у больных раком головки поджелудочной железы, осложненным обструктивной желтухой, до и после фотодинамической терапии

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			
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 (109;128)	117,1	16,4	> 0,1	< 0,001	< 0,001
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	256	54,7	249 (196,75; 291,5)	254,8	100,9	266 (208; 359)	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
Щелочная фосфатаза, Ед/л	118,5	55,8	634,9 (318,3; 1045,2)	794,8	618,9	384 (236; 73,3)	441,4	294,6	< 0,01	< 0,001	< 0,001
Фибриноген	2,52	0,79	3,1 (2,73; 4)	3,26	0,97	2,95 (2,7; 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

Продолжение таблицы 15

Показатель	Группа контроля		Период взятия у основной группы						p ₁	p ₂	p ₃
	M	SD	за сутки до ФДТ			через сутки после ФДТ					
			Me (Q1; Q3)	M	SD	Me (Q1; Q3)	M	SD			
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	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
MMP-9/ TIMP-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: p₁ – статистическая значимость различий за сутки до и после ФДТ; p₂ – статистическая значимость различий между контролем и значениями за сутки до ФДТ; p₃ – статистическая значимость различий между контролем и значениями через сутки после ФДТ.

Сравнительный анализ осложнений раннего послеоперационного периода, стратифицированный по классификации Clavien-Dindo, 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 16).

Таблица 16 – Сравнительная характеристика осложнений раннего послеоперационного периода у больных ЗНОГПЖ, осложненных обструктивной желтухой, стратифицированных по классификации Clavien-Dindo

Класс	Группы больных				p
	основная (n = 31)		сравнения (n = 91)		
	n	%	n	%	
I	0	0,00	0	0,00	> 0,1
II	0	0,00	36	32,14	< 0,001
IIIА	2	6,25	10	8,93	> 0,1
IIIВ	0	0,00	12	10,71	> 0,1
IVА	0	0,00	14	12,50	> 0,05
IVВ	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

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистическая значимость.

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 опухоли головки поджелудочной железы в динамике.

С целью оценки влияния ФДТ на выживаемость у пациентов с раком головки поджелудочной железы был проведен многофакторный регрессионный анализ, по результатам которого была выявлена статистически значимая причинно-следственная взаимосвязь между выживаемостью пациентов со злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы, проведением у них ФДТ, возрастом, полом пациентов, стадией основного заболевания, наличием или отсутствием холангита, лабораторными маркерами билирубинемии, цитолиза, холестаза (Таблица 17).

Сравнительный статистический анализ наибольших размеров ЗНОГПЖ 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 4).

Таблица 17 – 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 со злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы

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

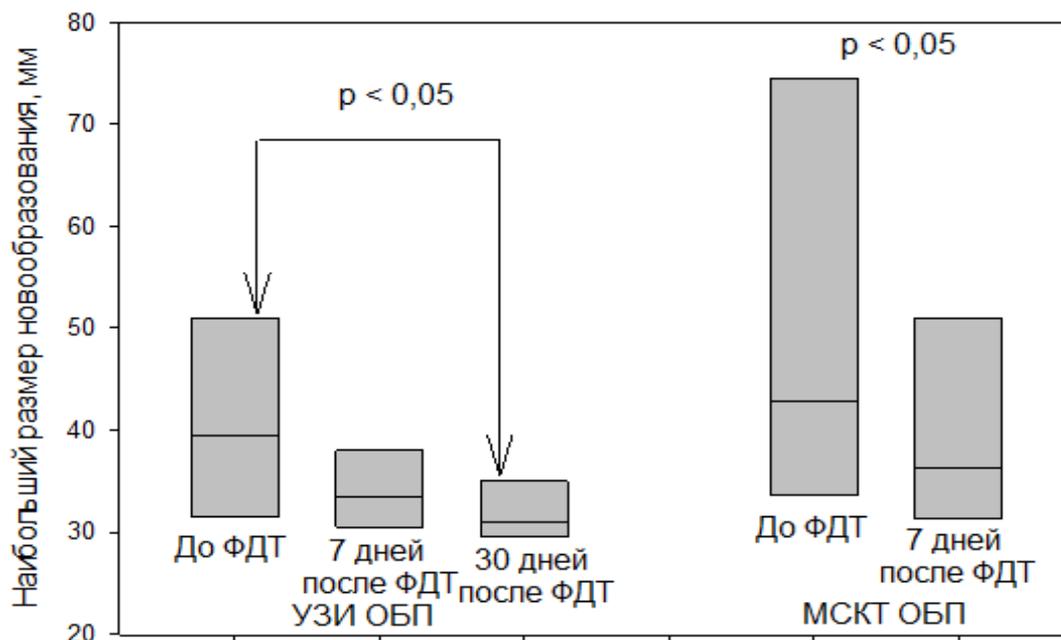


Рисунок 4 – Сравнительный анализ наибольших размеров новообразований головки поджелудочной железы после операции по данным УЗИ органов брюшной полости и МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием (Me (Q1; Q3), в мм) в двух группах

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 5). 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 %.

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 6). 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 ($p < 0,05$).

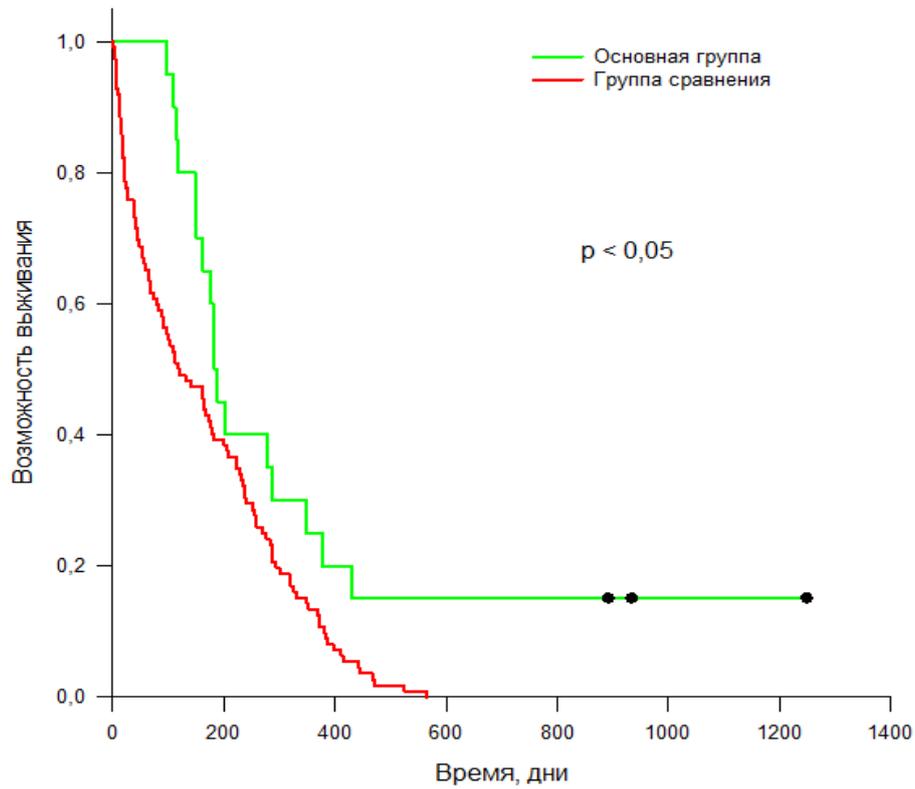


Рисунок 5 – Сравнение кривых выживаемости пациентов с раком головки поджелудочной железы, осложненным обструктивной желтухой, после паллиативного лечения, включавшего фотодинамическую терапию (основная группа) и без нее (группа сравнения)

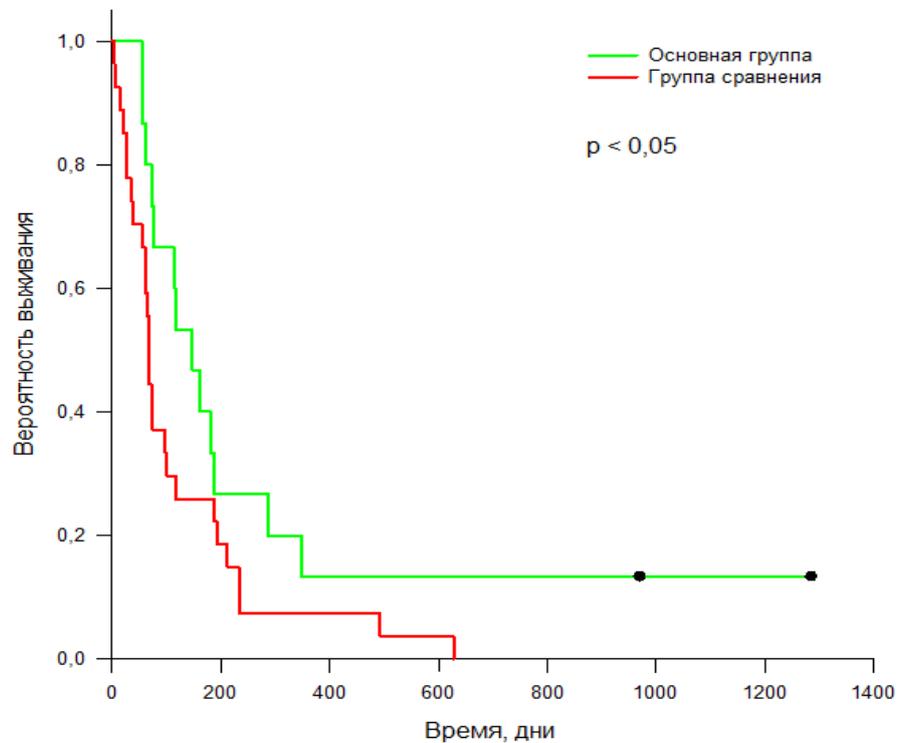


Рисунок 6 – Сравнение кривых выживаемости пациентов с раком головки поджелудочной железы IV стадии, осложненным обструктивной желтухой, после паллиативного лечения, включавшего фотодинамическую терапию (основная группа) и без нее (группа сравнения)

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 со злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы 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 18).

Таблица 18 – Параметры и характеристика модели множественного линейного регрессионного анализа для оценки влияния значения возраста, пола, холангита, размеров новообразования по данным УЗИ органов брюшной полости, маркеров билирубинемии, цитолиза, холестаза и протеолиза до операции на медиану выживаемости у пациентов со злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы с запущенной IV стадией заболевания, у которых применялась фотодинамическая терапия

Показатель	$\beta \pm \sigma$	p
Константа	996,017 ± 82,955	< 0,01
Возраст пациента	-9,151 ± 1,327	< 0,05
Пол пациента	-176,566 ± 35,152	< 0,05
Наличие холангита	-35,248 ± 58,252	> 0,1
Наибольший размер новообразования по данным УЗИ органов брюшной полости до операции	-7,657 ± 1,209	< 0,05
Уровень общего билирубина	0,228 ± 0,14	> 0,1
Уровень АСТ	-0,902 ± 0,130	< 0,05
Уровень АЛТ	0,276 ± 0,0926	> 0,1
Уровень щелочной фосфатазы	0,216 ± 0,0317	< 0,05
Уровень TNF- α	-9,972 ± 4,123	< 0,05
Уровень MMP-9	32,529 ± 10,620	< 0,01
Медиана выживаемости = 996,017 - (9,151 × возраст пациента) + (4,786 × Уровень MMP-9) + (1,451 × Уровень TNF-альфа) - (7,657 × наибольший размер новообразования по данным УЗИ ОБП до операции) + (0,228 × Уровень общего билирубина) - (0,902 × Уровень АСТ) + (0,276 × Уровень АЛТ) + (0,216 × Уровень щелочной фосфатазы) - (35,248 × наличие холангита) - (176,566 × пол пациента)		
R = 0,999; R ² = 0,997; F = 66,847; p < 0,05		

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, результаты которого представлены в таблице 19 и рисунке 7. 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 – 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.

Таблица 19 – Результаты ROC-анализа влияния фибриногена на трехмесячную выживаемость у пациентов с раком головки поджелудочной железы 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

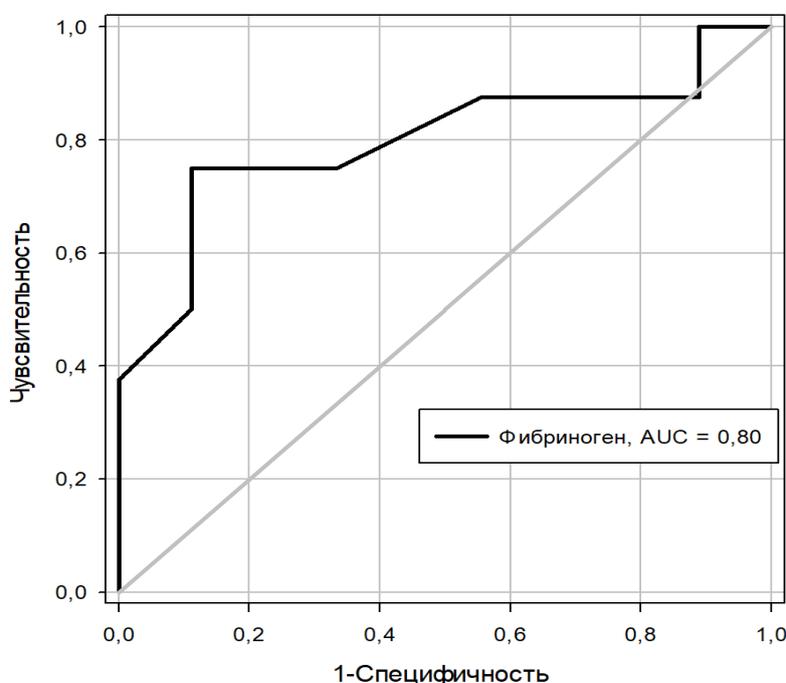


Рисунок 7 – Результаты ROC-анализа влияния фибриногена на трехмесячную выживаемость у пациентов с раком поджелудочной железы IV стадии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование способствовало формированию алгоритма хирургического лечения больных механической желтухой, вызванной холедохолитиазом. Внедрение вспомогательных антеградных манипуляций в эндоскопической литоэкстракции позволило снизить количество осложнений в раннем послеоперационном периоде. Внедрение методов миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции позволило восстановить просвет желчевыводящих протоков и избежать лапаротомного вмешательства при неэффективности видеолапароскопической и эндоскопической литоэкстракции. Внедрение метода контактной электроимпульсной литотрипсии позволило восстановить просвет желчевыводящих протоков и избежать лапаротомного вмешательства при неэффективности видеолапароскопической, антеградной и эндоскопической литоэкстракции. Проведенное исследование позволило улучшить результаты хирургического лечения больных механической желтухой, вызванной ЗНОГПЖ, путем внедрения фотодинамической терапии, позволившей восстановить просвет желчевыводящих протоков, уменьшить размеры новообразования и увеличить пятилетнюю выживаемость.

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 со ЗНОГПЖ. Требует 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 послеоперационных периодах.

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 видеолaparоскопической 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-а и ММР-9 ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

3. В случае неэффективности или технической невозможности применения методов видеолaparоскопической, 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клинический случай ликвидации мегалохоледохолитиаза при помощи антеградной чрескожной чреспеченочной контактной электроимпульсной литотрипсии и литэкстракции / **А. Е. Цеймах**, В. А. Куртуков, А. Н. Мищенко [и др.] // **Хирургическая практика**. – 2022. – № 3 (45). – С. 78–84.

2. 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.

3. **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.

4. **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.

5. 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.

6. 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.

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. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. **Патент № 2 704 474 С1** Российская Федерация, МПК (51) А61F 2/95 (2013.01), А61N 5/067 (2006.01), А61К 31/409 (2006.01), А61Р 35/00 (2006.01), А61Р 41/00 (2006.01), А61В 1/313 (2006.01), А61М 5/14 (2006.01). Способ комплексного мини-инвазивного лечения механической желтухи, холангита, внутрипеченочных абсцессов опухолевого генеза с применением локальной и системной фотодинамической терапии : 2018116946; заявл. 07.05.2018; опубл. 28.10.2019 / **Цеймах А. Е.**, Лазарев А. Ф., Куртуков В. А., Бедян Н. К., Шойхет Я. Н.; заявитель и патентообладатель Алтайский государственный медицинский университет. – 7 с.

16. **Патент № 2 779 087 С1** Российская Федерация, МПК (51) А61В 17/94 (2006.01), А61В 17/00 (2006.01), А61В 17/22 (2006.01), А61В 17/221 (2006.01), А61М 25/10

(2013.01), А61М 25/09 (2006.01). Способ миниинвазивного лечения мегахолелитиаза с применением электроимпульсного литотриптора по методике "рандеву" : 2021136845; заявл. 13.12.2021; опубл. 31.08.2022 / **Цеймах А. Е.**, Куртуков В. А., Мищенко А. Н., Шойхет Я. Н.; заявитель и патентообладатель Алтайский государственный медицинский университет. – 10 с.

17. **Патент № 2 779 088 С1** Российская Федерация, МПК (51) G01N 33/48 (2006.01). Способ прогнозирования трехмесячной выживаемости у больных со злокачественным новообразованием поджелудочной железы IV стадии при использовании фотодинамической терапии : 2021136853; заявл. 13.12.2021; опубл. 31.08.2022 / **Цеймах А. Е.**, Куртуков В. А., Шойхет Я. Н.; заявитель и патентообладатель Алтайский государственный медицинский университет

18. Endothelial dysfunction in some malignant neoplasms of digestive system / **A. Tseimakh**, S. Olzhayev, D. Toksanbayev [et all.] // 33 World Congress of International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists. – 2022. – P. 139.

19. Комплексное лечение рака поджелудочной железы, осложненного механической желтухой, с применением фотодинамической терапии / **А. Е. Цеймах**, А. Ф. Лазарев, В. А. Куртуков [и др.] // Современные достижения молодых ученых в медицинской науке и здравоохранении : тезисы Республиканской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. – Семей, 2022. – С. 93.

20. 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 : тезисы Республиканской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. – Семей, 2022. – С. 94.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БДС	– большой дуоденальный сосочек
Ед	– единица действия
ЖКБ	– желчнокаменная болезнь
ЗНОПЖ	– злокачественное новообразование головки поджелудочной железы
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ЛХЭ	– лапароскопическая холецистэктомия
ОБП	– органы брюшной полости
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФДТ	– фотодинамическая терапия
ЧЧХС	– чрескожная чреспеченочная холангиостомия
ЭПСТ	– эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ММР-9	– матриксная металлопротеиназа-9
РАI-1	– ингибитор тканевого активатора плазминогена-1
TF	– тканевой фактор
TFPI	– ингибитор пути тканевого фактора
ТИМР-1	– тканевой ингибитор металлопротеиназ-1
TNF- α	– фактор некроза опухоли альфа
ТРА	– тканевой активатор плазминогена