

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

АЛЕКСЕЕВ КОНСТАНТИН ИВАНОВИЧ

**Миниинвазивные хирургические технологии
с применением саморасширяющихся металлических стентов
при механической желтухе опухолевого генеза.**

14.01.17 – хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Заслуженный врач России
доктор медицинских наук, профессор

О.Э. Карпов

Москва - 2016 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	4
ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	6
ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	6
НАУЧНАЯ НОВИЗНА:	7
ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:	8
АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	9
СТЕПЕНЬ ЛИЧНОГО УЧАСТИЯ В РАБОТЕ	10
ПУБЛИКАЦИИ.....	10
ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ.....	11
ГЛАВА 1 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 АКТУАЛЬНОСТЬ	12
1.2 МЕХАНИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА.....	13
1.3 ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ БПДЗ.	16
1.4 МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ	19
1.5 МЕТОДЫ ДЕКОМПРЕССИИ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ.	25
1.6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	44
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ	48
2.2 МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ	51
2.3 МЕТОДИКА ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ РЕТРОГРАДНЫХ ЭНДОБИЛИАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ	63
2.4 МЕТОДИКА АНТЕГРАДНЫХ ЧРЕСКОЖНЫХ ЧРЕСПЕЧЕНОЧНЫХ ЭНДОБИЛИАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ.....	69
2.5 СТАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	73

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ МИНИИНВАЗИВНЫХ ЭНДОБИЛИАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ С УСТАНОВКОЙ СМС КАК ОСНОВНОГО ЭТАПА ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА.	74
3.1 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО (РЕТРОГРАДНОГО) БИЛИАРНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СМС	74
3.2 РЕЗУЛЬТАТЫ АНТЕГРАДНОГО ЧРЕСКОЖНОГО ЧРЕСПЕЧЕНОЧНОГО БИЛИАРНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СМС.....	95
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО (РЕТРОГРАДНОГО) И ЧРЕСКОЖНОГО ЧРЕСПЕЧЕНОЧНОГО (АНТЕГРАДНОГО) БИЛИАРНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СМС ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА.	108
4.1 СРАВНЕНИЕ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ БИЛИАРНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СМС ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОМ И ЧРЕСКОЖНОМ ЧРЕСПЕЧЕНОЧНОМ ДОСТУПЕ.....	109
4.2 СРАВНЕНИЕ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ БИЛИАРНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СМС ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОМ И ЧРЕСКОЖНОМ ЧРЕСПЕЧЕНОЧНОМ ДОСТУПЕ.....	112
4.1 ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ.....	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115
ВЫВОДЫ	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	124
СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ	126
СПИСОК ТАБЛИЦ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	132

Введение

Актуальность темы исследования

Несмотря на непрерывный прогресс хирургической гепатологии и панкреатологии, достижения современной онкологии при злокачественных новообразованиях органов панкреатобилиарной зоны (БПДЗ) – раке печени и желчных протоков, поджелудочной железы (ПЖ) доля активно выявленных больных и доля больных, заболевание у которых выявлено на ранней стадии опухолевого процесса, остаются самыми низкими [51, 219]. Это приводит к тому, что на момент постановки диагноза более 80% пациентов имеют уже нерезектабельные опухоли и подлежат паллиативному лечению, одной из основных задач которого является поддержание физиологичного (внутреннего) желчеотведения.

За три последних десятилетия тактические подходы к лечению пациентов с опухолевыми заболеваниями органов БПДЗ, осложненных механической желтухой (МЖ), существенно изменились. Во многом эти изменения связаны с появлением высокоточных, информативных методов исследования (компьютерная и магнитно-резонансная томография, эндоскопическая ультрасонография). Однако главные изменения связаны с возникновением и развитием миниинвазивных технологий - эндоскопических и чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств, в том числе, билиарного эндопротезирования, которые позволили существенно сократить долю хирургических паллиативных операций, сопровождающихся существенно большим уровнем послеоперационных осложнений и летальности.

Появление саморасширяющихся металлических стентов, обладающих более длительным периодом функциональной состоятельности по сравнению с пластиковыми эндопротезами, позволило сократить число повторных

госпитализаций для рестентирования и повысить, тем самым, качество жизни пациентов.

Однако, если роль эндоскопических и чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств, направленных на первичную билиарную декомпрессию у больных с механической желтухой опухолевого генеза, представляется достаточно определенной, то вопрос выбора той или иной миниинвазивной технологии при выполнении основного этапа паллиативного лечения – билиарного эндопротезирования саморасширяющимися металлическими стентами, - остается дискуссионным [26, 37, 57, 76, 108, 113, 138, 204, 214].

К тому же, не секрет, что остается распространенным подход, при котором выбор между эндоскопическим и чрескожным чреспеченочным доступами диктуется материально-технической базой и степенью развития той или иной технологии в каждом конкретном лечебном учреждении. И это находит отражение в многочисленных публикациях, авторы которых – приверженцы той или иной технологии – порой приходят к абсолютно противоположным результатам и выводам [85, 179, 186, 200, 217].

Таким образом, отсутствие единых взглядов на выбор оптимального миниинвазивного подхода к осуществлению постоянного внутреннего желчеотведения при механической желтухе опухолевого генеза побудило нас проанализировать собственный опыт эндоскопических и чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств с установкой саморасширяющихся металлических стентов, сравнив их непосредственные и отдалённые результаты.

Цель исследования

Обоснование дифференцированного подхода к применению миниинвазивных технологий билиарного эндопротезирования саморасширяющимися металлическими стентами в паллиативном лечении пациентов с неоперабельными опухолями органов билиопанкреатодуоденальной зоны.

Задачи исследования

1. Оценить результаты эндоскопического билиарного эндопротезирования саморасширяющимися металлическими стентами при паллиативном лечении пациентов с неоперабельными опухолями органов билиопанкреатодуоденальной зоны.
2. Оценить результаты чрескожного чреспеченочного билиарного эндопротезирования саморасширяющимися металлическими стентами при паллиативном лечении пациентов с неоперабельными опухолями органов билиопанкреатодуоденальной зоны.
3. Провести сравнительный анализ эндоскопического и чрескожного чреспеченочного билиарного эндопротезирования саморасширяющимися металлическими стентами как основного этапа паллиативного лечения пациентов с неоперабельными опухолями органов билиопанкреатодуоденальной зоны.
4. Обосновать применение дифференцированного подхода к выбору эндоскопического или чрескожного чреспеченочного доступа при билиарном эндопротезировании саморасширяющимися металлическими стентами, как основного этапа паллиативного лечения пациентов с неоперабельными опухолями органов билиопанкреатодуоденальной зоны.

Научная новизна:

Впервые на достаточно большом клиническом материале проведено сравнение непосредственных и отдаленных результатов билиарного эндопротезирования с использованием саморасширяющихся металлических стентов - чрескожного чреспеченочного (антеградного) и эндоскопического (ретроградного), - как основного этапа паллиативного лечения инкурабельных пациентов. Обе миниинвазивные технологии продемонстрировали сходные эффективность, непосредственные и отдаленные результаты. В тоже время существенные различия по уровню осложнений той или иной миниинвазивной технологии в зависимости от уровня опухолевого блока позволили вывести обоснование дифференцированного подхода к применению миниинвазивных технологий билиарного эндопротезирования саморасширяющимися металлическими стентами как основного этапа паллиативного лечения. Разработан лечебно-диагностический алгоритм выбора способа миниинвазивного вмешательства.

Теоретическая и практическая значимость работы

Подтверждена клиническая эффективность миниинвазивного билиарного эндопротезирования саморасширяющимися металлическими стентами как основного этапа паллиативного лечения пациентов с опухолевыми заболеваниями органов панкреатобилиарной зоны, осложненных обструкцией внепеченочных желчных протоков. Определены и обоснованы показания к применению эндоскопического (ретроградного) и чрескожного чреспеченочного (антеградного) методов билиарного эндопротезирования с использованием СМС на основании сравнительной оценки непосредственных и отдаленных результатов, оценки их эффективности и безопасности в зависимости от уровня опухолевого блока. Установлены возможные осложнения билиарного эндопротезирования при эндоскопическом и чрескожном чреспеченочном доступах и определены методы их профилактики. Впервые в нашей стране

выполнено создание холедоходуоденального соустья под контролем эндоскопической ультрасонографии у пациентов, которым традиционное эндоскопическое транспапиллярное вмешательство выполнить не удалось (полная опухолевая окклюзия желчного протока, нарушение дуоденальной проходимости вследствие местного распространения опухолевого процесса), а выполнение чрескожного чреспеченочного вмешательства было сопряжено с высоким риском осложнений из-за тяжелого асцита и выраженных расстройств системы свертываемости крови.

Положения, выносимые на защиту:

1. При паллиативном лечении пациентов со злокачественными новообразованиями органов билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненными механической желтухой, оптимальным является этапный подход, когда первым этапом выполняется билиарная декомпрессия для ликвидации/снижения тяжести механической желтухи одним из доступных миниинвазивных методов дренирования, а вторым этапом – установка билиарного саморасширяющегося металлического стента.

2. Необходимо применение дифференцированного подхода к выбору метода установки билиарного саморасширяющегося металлического стента в зависимости от уровня опухолевого блока внепеченочных желчных протоков.

3. При осуществлении первичного билиарного дренирования необходимо принимать в расчет высокую вероятность паллиативного лечения и отдавать предпочтение той технологии, что будет использоваться при установке СМС.

4. Билиарное эндопротезирование саморасширяющимися металлическими стентами обеспечивает поддержание физиологичного внутреннего желчеотведения в течение всего срока ожидаемой

продолжительности жизни большинства пациентов с 4-й стадией онкологического заболевания (5-8 мес.) вне зависимости от способа их установки.

5. Способ установки саморасширяющегося металлического стента (антеградный или ретроградный) не оказывает существенного влияния на отдаленные результаты паллиативного лечения пациентов с опухолевыми заболеваниями органов панкреатобилиарной зоны, осложненными окклюзией внепеченочных желчных протоков.

6. Антеградные и ретроградные миниинвазивные технологии не являются конкурирующими, а, напротив, дополняют друг друга, и, в ряде клинических ситуаций, могут применяться одновременно (рандеву-технологии).

Апробация результатов исследования.

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на конференциях: «Сочетанное применение инновационных миниинвазивных технологий в многопрофильном стационаре», Москва, 2012; «Инновационные технологии в хирургии» - VI научно-практическая конференция молодых хирургов Липецкой области, Липецк, 2012; XVIII Международный симпозиум по эндоскопической ультрасонографии, СПб, 2012; XVI Съезд эндоскопических хирургов России, Москва, 2013; конференция «Актуальные вопросы эндоскопии» СПб, 2013; конференция «Традиции и новые технологии в лечении хирургических заболеваний» Липецк, 2013; Российская Гастроэнтерологическая Неделя, Москва, 2013; конференция «Актуальные вопросы хирургии» посвященной 75-летию кафедры хирургических болезней №2 и юбилею зав. каф. проф. П.М. Назаренко, Курск, 2013; XVII Съезд эндоскопических хирургов России, Москва, 2014; III научно-практическая конференция «Миниинвазивные технологии в лечении заболеваний печени и желчных протоков: современное состояние и перспективы развития», Москва, 2015.

Степень личного участия в работе

Доля личного участия соискателя при подготовке и написании настоящей диссертационной работе превышает 80%. Автор принимал участие в качестве оперирующего хирурга или ассистента почти в 90% эндоскопических ретроградных эндобилиарных вмешательствах у пациентов с механической опухолевой желтухой. Автором лично проанализированы истории болезни всех включенных в исследование пациентов, собраны и классифицированы данные из хирургических журналов и прочей медицинской документации. Полученные результаты подвергнуты соискателем статистической обработке и использованы при подготовке и оформлении научных статей, в докладах на научно-практических конференциях и в данном диссертационном исследовании.

Публикации

Основные результаты диссертационного исследования отражены в 5 журнальных статьях и 7 тезисах. Все статьи опубликованы в различных научных журналах, в том числе входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук («Хирургия им. Н.И. Пирогова», «Анналы хирургической гепатологии», «Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова» и «Украинский журнал хирургии»).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 158 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографии.

Работа иллюстрирована 17 рисунками, 38 таблицами. Библиографический указатель состоит из 251 пунктов и включает 52 отечественных и 199 иностранных литературных источников.

Глава 1 (обзор литературы)

Лечение должно быть адекватно заболеванию и состоянию пациента. Единственное, в чем мы нуждаемся, - это мудрость для правильного применения знаний, которыми мы уже располагаем.

Моше Шайн[43]¹

1.1 Актуальность

Несмотря на непрерывное техническое совершенствование существующих инструментальных диагностических методов и появление новых, доли активно выявленных больных и больных, заболевание у которых выявлено на ранней стадии опухолевого процесса, остаются низкими [51]. И, несмотря на непрерывный прогресс хирургической гепатологии и панкреатологии, достижения современной онкологии, одними из самых низких эти показатели остаются при злокачественных новообразованиях органов билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ): рака печени и внепеченочных желчных протоков, поджелудочной железы (ПЖ) [51, 219].

Например, в 2014 г. в Российской Федерации на III-IV стадии заболевания онкологический процесс выявлялся у 78,7% пациентов с раком печени и внутрипеченочных желчных протоков и у 81,5% пациентов с раком ПЖ, при этом летальность на первом году с момента установления диагноза составила 66,0% и

¹ Цитата была заимствована из статьи Э.И. Гальперина «Классификация тяжести механической желтухи» [13]

68,1% соответственно [51]. По усредненным литературным данным, радикальному хирургическому лечению подлежат менее 20% пациентов со злокачественными стриктурами общего желчного протока [109, 154, 215, 226]. Согласно отчету МНИОИ им. П.А. Герцена о состоянии онкологической помощи населению России в 2014 году, доля пациентов, подвергнутых радикальному лечению, оказалась еще меньше: 14,3% пациентов с раком ПЖ и 13,1% с раком печени и внутрипеченочных желчных протоков [51]. Несколько лучшими результатами сопровождается хирургическое лечение пациентов с раком большого дуоденального сосочка (БДС), так как, в отличие от других опухолей органов БПДЗ, опухоль этой локализации манифестируется желтухой на более ранней стадии заболевания [221].

Пациенты с опухолевыми заболеваниями органов БПДЗ относятся, как правило, к старшей возрастной группе. Средний возраст заболевших составляет 69-70 лет [98, 225]. Важно упомянуть, что данную возрастную группу характеризуют снижение иммунологической защиты, адаптационных возможностей, уменьшение и извращение компенсаторных реакций. И появление механической желтухи (МЖ), которая является одним из первых проявлений опухолевого поражения органов БПДЗ, значительно усиливает и ускоряет эти негативные явления [50, 103, 109, 215]. К сожалению, на момент возникновения МЖ такие пациенты в абсолютном большинстве уже неоперабельны [50, 103].

1.2 Механическая желтуха

Механическая желтуха (син. обтурационная, подпеченочная, застойная, резорбционная) – желтуха, обусловленная механическим препятствием оттоку желчи по желчевыводящим путям [50]. МЖ – синдром, возникающий при многих доброкачественных (конкременты, стриктуры желчных протоков, первичный склерозирующий холангит, болезнь Кароли и др.) и злокачественных (опухоль печени, опухоль Клатскина, опухоль головки ПЖ, опухоль общего желчного

протока) заболеваниях, клинически проявляющийся желтушной окраской кожи и склер, появлением обесцвеченного кала и потемнением мочи. Синдром вызывает расширение вне- и внутрипеченочных желчных протоков [13]. МЖ возникает у 65-75% пациентов с раком головки ПЖ [125].

При длительной МЖ вне зависимости от причины обтурации желчных протоков развивается такое тяжелое и нередко фатальное осложнение, как печеночная недостаточность вследствие тяжелых и необратимых нарушений функций гепатоцитов («цитолитический синдром»), в дальнейшем приводящая к полиорганной недостаточности (ПОН), сопровождающейся нарушением функции почек и сердечно-легочными нарушениями [3, 4, 6, 193].

Э.И. Гальперин (2011 г.), основываясь на собственном многолетнем опыте и опыте многочисленных хирургов, выделяет следующие осложнения, значительно усиливающие тяжесть МЖ [12, 13]:

- 1) холангит (чаще наблюдается при МЖ доброкачественной этиологии);
- 2) почечная недостаточность;
- 3) энцефалопатия;
- 4) желудочно-кишечные кровотечения;
- 5) сепсис (финальное развитие холангита), включающий ПОН.

До настоящего времени в мире не выработана единая классификация тяжести МЖ, хотя именно степень тяжести МЖ обуславливает конкретные результаты хирургического лечения [11, 13, 156]. Большинство авторов тяжесть МЖ связывают с уровнем общего билирубина сыворотки крови [13]. Так, В.Д. Федоров и соавт. (2000 г.) билирубинемия до 100 мкмоль/л квалифицируют как легкую желтуху, 100–200 мкмоль/л – желтуху средней тяжести, и более 200 мкмоль/л – как тяжелую желтуху [41]. Их методику оценки тяжести больных с МЖ используют также М.С. Бурдюков с соавт. [6]. М. Sewnath и соавт. также классифицируют МЖ по уровню билирубинемии, но основываются на значительно меньших ее значениях: легкая - <40 мкмоль/л, средняя – 40–100 мкмоль/л и тяжелая - >100 мкмоль/л [208].

В 2012 г. Э.И. Гальпериным предложена собственная классификация тяжести МЖ, в которой основными критериями являются простые клинические и лабораторные параметры (общий билирубин и общий белок плазмы крови, осложнения МЖ, этиологический фактор), доступные для определения в любых хирургических стационарах [13]. Определение класса тяжести (А, В, С) производится за несколько минут. Классификация позволяет определить тяжесть МЖ, прогноз предстоящей операции, лечебную тактику отдельно для неопухолевой и опухолевой МЖ (таблица 1), т.е. ответить на основные вопросы, важные для работы хирурга [13].

Таблица 1. Операции выбора и прогноз в зависимости от тяжести МЖ (по Э.И.Гальперину)

Класс тяжести МЖ	Операции выбора	Прогноз (летальность, %)
А		
А1	Эндоскопическая литоэкстракция, при неудаче – холедохотомия, литоэкстракция.	1
А2	Радикальная операция, при невозможности ее выполнения – холедохоеюноанастомоз, стентирование	3,5
В		
В1	Эндоскопическая литоэкстракция, при неудаче – назобилиарное дренирование, холедохотомия, литоэкстракция	3
В2	Радикальная операция без или после предварительной декомпрессии (назобилиарное дренирование, чрескожная чреспеченочная холангиостомия), при невозможности ее выполнения – холедохоеюноанастомоз, стентирование	8
С	Билиарная декомпрессия: назобилиарное дренирование, чрескожная чреспеченочная холангиостомия с последующими литоэкстракцией, стентированием или наложением холедохоеюноанастомоза	30

П р и м е ч а н и е . А1, В1 – доброкачественная МЖ; А2, В2 – опухолевая МЖ

1.3 Характеристика опухолевых заболеваний органов БПДЗ.

1.3.1 Рак поджелудочной железы.

По данным ВОЗ рак ПЖ занимает 7-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире. Так, в 2014 году от рака ПЖ в мире умерли 338 тыс. человек (178 тыс. мужчин и 160 тыс. женщин) [219]. В США рак ПЖ в структуре смертности от онкологических заболеваний занимает четвертое место, а в Европе - седьмое [61, 225, 226, 247, 248]. В США от рака ПЖ ежегодно умирает 26000 человек [109], в Англии - 6000 человек. Многие исследователи отмечают рост заболеваемости раком ПЖ из года в год [109, 177, 248], при этом небезынтересен тот факт, что рак ПЖ – болезнь высокоразвитых стран. На момент установки диагноза более 80% пациентов уже неоперабельны и подлежат паллиативному лечению [98, 226, 248]. Это объясняется быстрым местным распространением опухоли, инвазией в окружающие структуры и ранним формированием отдаленных метастазов (МТС) [248]. Средняя продолжительность жизни пациентов, которые подлежали радикальному хирургическому лечению, составляет лишь 13-20 мес., а 5-летняя выживаемость - менее 4% (1-3% - у представителей белой расы, и 3-5% - представителей негроидной расы) и является наименьшей по сравнению с раком других локализаций [61, 109, 183, 247, 248]. По данным американской Национальной согласительной сети по раку в редакции 2014 г. результаты хирургического лечения рака ПЖ несколько лучше и 5-летняя выживаемость достигает 20% при средней продолжительности жизни 15-19 мес. [226]. Важно, что 2/3 злокачественных опухолей ПЖ локализуются именно в головке органа [247].

В 80-90% случаев рак ПЖ представлен протоковой аденокарциномой [99, 109, 225]. Наиболее частой гистологической разновидностью аденокарциномы является светлоклеточная аденокарцинома с фиброзной стромой, иногда с выраженным слизееобразованием. Далее по частоте следуют скirrрозная аденокарцинома и недифференцированная аденокарцинома. Кроме указанных

разновидностей встречается анапластический, плоскоклеточный, железисто-плоскоклеточный, гигантоклеточный рак, которые могут быть самостоятельными формами, но чаще являются компонентами других форм рака. Реже выявляют карциносаркому и другие разновидности рака [30].

Приблизительно у 10-25% пациентов с опухолью головки ПЖ развивается дуоденальная непроходимость [109, 125, 225].

1.3.2 Холангиокарцинома (ХК)

ХК - вторая по частоте злокачественная опухоль печени после гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [55, 176, 231]. Доля ХК в структуре заболеваемости онкологическими заболеваниями составляет 2% [181]. Наибольшее число заболевших ХК приходится на возрастную группу от 50 до 60 лет [42, 181].

Наиболее часто ХК локализуется в области ворот печени (50-70%), опухоли внепеченочных желчных протоков составляют 20-30% и, наконец, опухоли внутрипеченочных протоков составляют 5-10% [55].

При локализации опухоли в области ворот печени ХК называют опухолью Класткина. Впервые анатомическое описание этой злокачественной патологии дали William Altemeier (1957) и Gerald Klatskin (1965) [42, 98, 148, 181]. По гистологической структуре в подавляющем большинстве ХК (~95%) являются умеренно дифференцированной аденокарциномой [109]. По разным данным, ХК развивается у 10-30% пациентов с первичным склерозирующим холангитом [53]. При отсутствии лечения пациенты умирают в течение 6 месяцев от установления диагноза ХК [181]. На сегодняшний день не существует препаратов для проведения адъювантной химиотерапии ХК. Диапазон лечебной тактики при ХК варьирует от расширенных резекций печени и, в некоторых случаях, даже гепатэктомий с трансплантацией печени до паллиативных билиодигестивных анастомозов или эндоскопического и антеградного билиарного эндопротезирования [181].

1.3.3 Рак большого дуоденального сосочка (БДС).

Рак БДС - относительно редко встречающаяся неоплазия, составляющая приблизительно 6% от всех периапулярных опухолей [75, 126]. По данным аутопсийных исследований, апулярные карциномы составляют 0,04-0,64% [160].

Частота малигнизации аденом БДС составляет 26-65% [29, 75, 182]. При этом, обсуждая механизмы развития рака БДС, большинство авторов придерживаются гипотезы последовательного развития аденомы в аденокарциному, характерной также для рака толстой кишки [174, 202, 221, 241].

Рак БДС имеет более благоприятный прогноз по сравнению с раком ПЖ и раком желчных протоков со средней продолжительностью жизни от 30 до 50 мес. и 5-летней выживаемостью в 30-67,7% [126, 221, 245]. При этом, как было показано в большом клинико-патологическом исследовании М.Takashima с соавт.(2000), основанном на анализе результатов лечения 198 пациентов, на выживаемость после хирургического лечения не оказывали существенного влияния такие факторы, как размер опухоли, пол и возраст пациента, и, напротив, большое значение имело наличие инвазии в стенку двенадцатиперстной кишки (ДПК) и ПЖ, гистологический тип опухоли, периневральная инвазия [221]. При оценке степени инвазии ключевым аспектом является поражение мышечного слоя стенки ДПК. Если опухоль не достигает мышечного слоя, то говорят о раннем раке БДС, в случае распространения за пределы мышечного слоя - об инвазивной карциноме. И, конечно, инвазивный рак БДС характеризуется значительно худшим жизненным прогнозом [221].

Диагностическая точность биопсии из БДС при эндоскопическом исследовании составляет 62-85% [66].

1.3.4 Рак желчного пузыря.

Рак желчного пузыря – относительно редко встречающаяся патология. Уровень заболеваемости среди женщин в несколько раз выше, чем у мужчин [191]. Как и многие злокачественные заболевания других локализаций, рак желчного пузыря не имеет типичных клинических проявлений и как правило

протекает бессимптомно, проявляясь лишь на поздней стадии заболевания. Поздняя диагностика приводит к тому, что продолжительность жизни после установки диагноза не превышает 5 лет в 90% наблюдений [56, 191]. Возникновение МЖ у пациентов с раком желчного пузыря характеризуется, как правило, неблагоприятным прогнозом [72, 81].

1.3.5 «Периампулярный» рак.

Среди злокачественных опухолевых заболеваний органов БПДЗ выделяют так называемые «периампулярные» раки, к которым относят поражения головки ПЖ, ДПК, БДС и дистальной части (~ 2 см ОЖП). Эти органы неразрывно связаны между собой анатомически и функционально, поэтому их опухолевые поражения имеют общие клинические проявления – нарушение оттока желчи с развитием МЖ [24, 25]. Единственным радикальным методом лечения «периампулярных» опухолей остается панкреатодуоденальная резекция (ПДР) [33, 52].

1.4 Методы диагностики

Несмотря на достижения научно-технического прогресса, проявляющиеся, прежде всего, в появлении и развитии новых, высокоточных лучевых диагностических методов, на значительное количество публикаций, посвященных выявлению и предоперационной оценке опухолевых заболеваний органов БПДЗ до сих пор так и не выработано оптимального диагностического алгоритма [90]. Немало работ посвящено сравнительному анализу различных методов диагностики в выявлении и стадировании рака органов БПДЗ [152, 161, 162, 164, 189, 212, 249].

1.4.1 Транскутанное ультразвуковое исследование (УЗИ)

УЗИ традиционно является диагностической модальностью первой линии у пациентов с подозрением на опухолевые заболевания органов БПДЗ благодаря

своей доступности и абсолютной неинвазивности [163]. При этом УЗИ позволяет быстро оценить состояние ПЖ у большинства пациентов, выявить расширение желчных путей и определить уровень билиарной обструкции. Чувствительность УЗИ в выявлении опухолевых очагов в ПЖ при их размере > 3 см достигает 95%, для маленьких образований чувствительность метода значительно снижается [62, 222]. Использование функции «тканевой гармоники», впрочем, значительно увеличивает качество изображения и повышает чувствительность метода в детекции опухолевых очагов малых размеров [122, 211]. Технология «контрастного усиления», получившая распространение в последние несколько лет, поднимает чувствительность УЗИ при выявлении опухолевых очагов ПЖ < 2 см в диаметре до уровня мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) [147].

1.4.2 Компьютерная томография

Компьютерная томография (КТ) признана лучшим диагностическим методом для диагностики и стадирования рака ПЖ [225, 249]. Стандартный протокол исследования включает 3-х этапное исследование (артериальная фаза, портально-венозная фаза и отсроченная фаза). КТ является предпочтительным методом для выявления резектабельных и нерезектабельных опухолей ПЖ [163, 225]. В отличие от раков других локализаций, при раке ПЖ КТ играет ведущую роль в определении стадии онкологического процесса [152, 225]. По данным различных исследований чувствительность КТ в определении резектабельности опухоли составляет 70-85% [79, 124], в том числе в определении сосудистой инвазии – 80-85% [99, 157, 249]. W. Zhao с соавт. опубликовали большой мета-анализ, обобщивший результаты 19 исследований по чувствительности КТ в определении сосудистой инвазии «периампулярного» рака, проведенных с 1992 по 2008 гг. При этом авторами отмечено возрастание чувствительности КТ в оценке сосудистой инвазии в связи с совершенствованием технологии: с 70% (в период 1992-1998 гг.) до 77% (в период 1999-2003 гг.) и вплоть до 85% (в период 2004-2008 гг.) [249].

1.4.3 Магнитно-резонансная томография (МРТ).

Получаемые с помощью МРТ изображения обладают более выраженным мягко-тканевым контрастом по сравнению с КТ-изображениями [17]. Поэтому в случае мелкого опухолевого очага, гипертрофии головки ПЖ, так называемого изоденсного рака ПЖ и локальной жировой инфильтрации паренхимы, МРТ оказывается более предпочтительным методом по сравнению с КТ [190]. За последнее десятилетие МРТ-сканеры и технологии обработки получаемых изображений сильно эволюционировали, что привело к значительному возрастанию диагностической точности исследования.

МРТ желудочно-кишечного тракта значительно расширила свои диагностические возможности за счет внедрения скоростных программ получения МР-изображений, в частности, магнитно-резонансной холангиопанкреатикографии (МРХПГ) [32]. МРХПГ - неинвазивная методика, которая позволяет получать изображения протоковой системы ПЖ, внутри- и внепеченочных желчных протоков и выявлять причину их расширения (камни, опухолевые и рубцовые стриктуры), что делает ее достойной альтернативой методам прямого контрастирования: ЭРХПГ, ЧЧХГ [152, 158, 229].

1.4.4 Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС)

Первое эндоскопическое ультразвуковое исследование из просвета желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выполнено в 1956 г. John Wild и John Reid [31]. Сама методика ЭУС начала становление значительно позже, после 1980 г., когда компанией Olympus (Япония) был создан первый эхоэндоскоп, соединивший в себе гибковолоконный эндоскоп и УЗ-датчик с частотой сканирования 5 МГц [31].

В настоящее время ЭУС зарекомендовала себя как высокоточный и высокоспецифичный метод для определения критериев Т и N онкологического заболевания различных органов ЖКТ и БПДЗ [31, 117, 210]. Чувствительность ЭУС в оценке критериев Т и N при раке ПЖ составляет 80-84%[31]. А в сочетании с тонкоигольной пункцией (ЭУС-ТИП) чувствительность и точность в

диагностике злокачественных заболеваний ПЖ, по данным многоцентровых исследований, достигала 90-100% [82, 95, 119, 121, 131]. В таблице 2 представлены сводные данные о чувствительности и специфичности ЭУС-ТИП в диагностике солидных образований ПЖ [70, 71, 80, 95, 97, 100, 114, 115, 121, 236, 240].

Таблица 2. Чувствительность и специфичность ЭУС-ТИП при диагностике солидных образований ПЖ

Авторы	Чувствительность	Специфичность	Прогностичность положительного результата	Прогностичность отрицательного результата
K.Chang	83%	80%	100%	96%
F.Gress	80%	100%	100%	91%
D.Faigel	94%	100%	100%	82%
M.Bhutani	64%	100%	100%	16%
M.Wiersema	86%	94%	100%	86%
K.Binmoeller	70%	100%	100%	37%
D.Williams	72%	100%	100%	38%
R.Erickson	98%	-	100%	-
F.Gress	95%	100%	100%	92%
G.Harewood	94%	71%	96%	63%
M.Eloubeidi	84%	97%	99%	64%

Для повышения диагностической точности ЭУС разработаны уточняющие эндосонографические технологии – ЭУС с контрастным усилением и ЭУС-эластография [31].

1.4.5 Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ)

ПЭТ - относительно новый диагностический метод, основанный на молекулярном принципе получения изображений и использующий в качестве радиометки 18-фтордезоксиглюкозу (ФДГ) – аналог натуральной глюкозы. Злокачественные опухоли демонстрируют активное поглощение ФДГ, в то время как доброкачественные образования характеризуются нормальным или пониженным поглощением [197]. По разным литературным данным, чувствительность и специфичность ПЭТ-КТ в выявлении рака ПЖ 46-71% и 63-100% соответственно [142, 152]. Однако ПЭТ-КТ оказалась более чувствительным методом для оценки пациентов после проведенных курсов химиорадиотерапии и диагностике рецидивов опухоли после проведенного хирургического лечения, чем компьютерная томография [152, 197].

1.4.6 Диагностическая лапароскопия и лапароскопическое ультразвуковое исследование (ЛУЗИ).

Диагностическая лапароскопия имеет уже более чем вековую историю. В 1901 г. русский акушер-гинеколог Д.О. Отт выполнил первое лапароскопическое исследование [178]. А уже в 1937 г. J.C. Ruddok обобщил результаты 500 выполненных им лапароскопий [68]. Впрочем, на протяжении длительного времени, значение лапароскопии при опухолевых поражениях органов БПДЗ оставалось ограниченным и сводилось к выявлению общих признаков резектабельности, подтверждению или опровержению генерализации процесса, выявлению подкапсульных метастазов (МТС) печени и пр. [40]. Так, в 1998 г. H. Friess с соавт. установили, что чувствительность диагностической лапароскопии в определении резектабельности рака ПЖ и других периапулярных раков составила лишь 14% и 10% соответственно [105].

Новые возможности комплексного лапароскопического исследования в диагностике опухолевых заболеваний органов БПДЗ появились с внедрением лапароскопического ультразвукового исследования (ЛУЗИ) [40, 67]. Изначально

ЛУЗИ внедрялось для оценки внепеченочных желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии, однако вскоре ее применение было расширено для детектирования и стадирования опухолевых поражений печени, желчных протоков и ПЖ. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность ЛУЗИ достигает 94% [67, 104]. Поэтому современная диагностическая лапароскопия опухолевых заболеваний органов БПДЗ не представляется полноценной без ЛУЗИ [23, 24, 40].

1.4.7 Сравнительная оценка различных диагностических методов в выявлении и стадировании рака органов БПДЗ

Немало исследований посвящено выбору оптимального диагностического метода для определения и стадирования опухолевых заболеваний БПДЗ.

В ранних работах отмечалось преимущество ЭУС перед обычной КТ в выявлении и стадировании рака ПЖ [116, 170]. Так, по данным F. Gress с соавт. (1999) средняя точность в определении T и N критериев рака ПЖ составила для ЭУС 85% и 72%, а для КТ – 30% и 55% соответственно (таблица 3)[116].

Таблица 3. Чувствительность ЭУС и КТ в определении критериев T и N рака ПЖ (F.Gress с соавт. [116])

Исследование	T1	T2	T3	T4 (сосудистая инвазия)	N0	N1	Средняя чувствитель ность	
							T	N
ЭУС	92%	85%	93%	93%	72%	72%	85%	72%
КТ	65%	67%	38%	62%	52%	100%	30%	55%

Однако, в более поздних работах, в которых ЭУС оценивалась в сравнении с мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ), ЭУС уже не обладала столь явными преимуществами перед КТ или вовсе показывала равные результаты [90, 153, 162, 164, 228]. В одной из них, опубликованной группой

авторов из университетской клиники в Индиане, не было найдено существенных различий между ЭУС и МСКТ в определении резектабельности рака ПЖ, и, более того, дополнение одного метода другим не улучшало результатов оценки резектабельности [90]. Поэтому авторами сделан вывод о том, что если при МСКТ определяется опухоль ПЖ, которая отвечает критериям резектабельности, предоперационная ЭУС не является обязательной даже если гистологическое подтверждение желательно; и, напротив, если у пациента с подозрением на рак ПЖ при МСКТ не выявлено никаких изменений, то ЭУС необходима [90]. При этом, теми же авторами отмечена невысокая эффективность обоих методов в определении нерезектабельного рака (68% для ЭУС и 64% - для МСКТ), при этом диагностическая точность при определении критерия N оказалась еще ниже (44% и 47% соответственно) [90]. В таблице 4 обобщены данные о чувствительности различных диагностических методов при диагностике опухолей ПЖ.

Таблица 4. Чувствительность различных методов лучевой диагностики в определении и стадировании опухолей ПЖ [31, 111, 170, 172, 180, 195, 242]

Автор	ЭУС	УЗИ	КТ	МРТ	ЭРХПГ	АГ
A.Nakaizumi	94%	78%	95%			
M.Müller	94%	69%	77%			
T.Rösch	99%	67%	77%		90%	
K.Yasuda	98%	75%	80%		86%	89%
L.Palazzo	91%	64%	66%			
M.Giovannini	100%	48%	69%			

1.5 Методы декомпрессии желчных протоков.

Наличие МЖ, которая при опухолевом поражении органов БПДЗ чаще носит длительный характер, сопровождается печеночной недостаточностью и холангитом, и значительно ухудшает результаты лечения [28, 44, 101, 234].

Именно поэтому, большинством хирургов отдается предпочтение этапному подходу в лечении таких пациентов, при котором первым этапом осуществляется декомпрессия желчных протоков одним из доступных мининвазивных методов, а на втором этапе, после купирования МЖ и нормализации биохимических показателей, выполняется либо радикальная хирургическая операция, либо паллиативное хирургическое или миниинвазивное вмешательство [11, 14, 24, 25, 46, 234]. Одним из первых этапный хирургический подход применил еще в 1935 г. Allen Whipple у пациента с раком БДС, наложив холецистогастроанастомоз для декомпрессии желчных протоков и приступив к радикальной операции лишь после купирования желтухи и восстановления печеночной функции [235].

Существует, впрочем, и альтернативная точка зрения, согласно которой предоперационное дренирование сопровождается удлинением сроков госпитализации и приводит к удорожанию лечения [101, 193, 209, 234]. Более того, некоторыми авторами отмечается более высокий уровень послеоперационных осложнений и летальности у пациентов, подвергнутым хирургическому лечению после ранее выполненного эндоскопического стентирования, что объясняется ими высокой бактериальной колонизацией желчного протока после эндоскопического дренирования [213], однако выводы их не достаточно убедительны [44].

1.5.1 Методы хирургического билиарного дренирования

Не смотря на развитие миниинвазивных методов билиарного дренирования, по эффективности, продолжительности дренирующего эффекта хирургически сформированные билиодигестивные анастомозы, и прежде всего, гепатикоеюноанастомоз на отключенной по Ру тонкокишечной петле, по-прежнему сохраняют лидирующее положение [169, 204, 209, 213]. Немало исследований посвящено лапароскопическому доступу при паллиативных вмешательствах [87, 203, 223]. Вопрос включения или не включения в объем паллиативной хирургической помощи гастроеюностомии также широко дискутируется [54, 140, 203]. Так, в работе Р. Jacobs с соавт. отмечено, что у 19%

пациентов, подвергнутых изолированному хирургическому наложению билиодигестивного соустья, вследствие локальной опухолевой прогрессии в дальнейшем развивалась дуоденальная обструкция, сопровождающаяся замедлением или полным нарушением желудочной эвакуации. Такие больные нуждались в наложении обходного гастроэнтероанастомоза, но из-за общего ухудшения состояния уже были неподходящими кандидатами на хирургическое лечение [137]. В среднем, 13-20% больных, у которых обходной гастроэнтероанастомоз не был наложен одновременно с билиодигестивным соустьем, впоследствии подвергаются гастроеюностомии, а еще 15-20% пациентов в терминальной фазе заболевания будут иметь симптоматику дуоденальной непроходимости той или иной степени выраженности [165, 201, 214].

1.5.2 Миниинвазивные методы декомпрессии желчных протоков

Последние три десятилетия существенно изменили тактические подходы к лечению пациентов с опухолевыми заболеваниями органов БПДЗ, осложненными МЖ. Изменения эти связаны с появлением новых высокоточных методов диагностики и развитием высокоэффективных миниинвазивных методов декомпрессии желчных протоков: чрескожного чреспеченочного (антеградного) и эндоскопического (ретроградного) стентирования.

Считается, что слово «стент» («listent») впервые употребил датский пластический хирург J. F. Esser в 1916 г. при описании применения пластического материала для зубных отпечатков в качестве каркаса для мягких тканей в процессе восстановления лица у пострадавших во время Первой Мировой Войны. Сам же материал этот был изобретен английским дантистом Charles Stent в 1856 г. (Рисунок 1) и числился в дентологических каталогах как «Stent's Impression compound» (состав для зубных отпечатков доктора Стента).

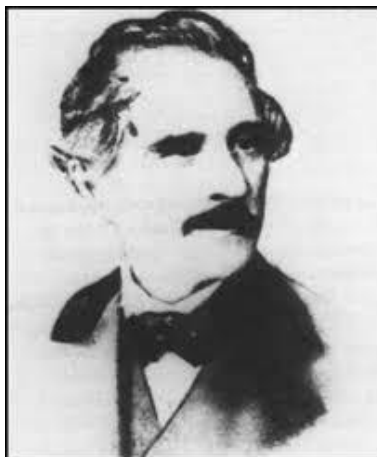


Рисунок 1. Charles Stent (1807-1885 гг.)

Вообще в начале XX века использование «состава Стента» широко пропагандировалось американской и британской школами пластической хирургии, однако именно J. F. Esser впервые применил слово «стент» в нарицательном смысле [194]. Сейчас, спустя столетие, оно широко используется в самых разных областях медицины для обозначения трубчатых эндопротезов самых разных конструкций и назначения.

1.5.3 Чрескожные чреспеченочные эндобилиарные вмешательства.

Впервые чрескожная чреспеченочная холангиография выполнена в 1937 году Р.Нuard и Do-Xuan-Hop [129]. В России она впервые произведена отечественным хирургом В.В. Виноградовым в 1954 г. [8]. В 1957 г. S.Seldinger подробно описал методику чрескожной чреспеченочной холангиографии и последующего дренирования, применив тот же подход, что использовался им ранее для катетеризации кровеносных сосудов [22, 206, 207]. Однако, отсутствие непосредственного визуального контроля во время пункции предполагало «слепой» поиск желчного протока при прохождении иглы через паренхиму печени, поэтому развитие желчного перитонита или кровотечения с последующей лапаротомией сопровождало до 10% наблюдений [20, 36]. Поэтому эта методика на время была оставлена хирургами и получила новое развитие лишь после появления рентген-телевизионных установок, новых типов инструментов, прежде всего иглы Chiba (1978 г.), гибких тонких проводников и катетеров [22].

Первоначально при чрескожном чреспеченочном доступе осуществлялся лишь наружный способ желчеотведения, общепризнанным недостатком которого являлось существенное снижение качества жизни пациентов, обусловленное наличием наружного дренажа и необходимостью возврата теряемой наружу желчи путем ее глотания или реинфузии через назогастральный или назоинтестинальный зонд. Сегодня холангиостомия, как метод окончательного паллиативного лечения инкурабельных больных, применяется лишь в исключительных случаях [20, 89].

В 1979 г. F. Burcharth и L. Jensen опубликовали результаты первой серии из 48 наблюдений антеградного билиарного эндопротезирования полиэтиленовыми стентами у пациентов с нерезектабельным раком органов БПДЗ [77].

Исследование P. Bornman с соавт. (1986) не выявило различий в выживаемости, частоте осложнений и длительности госпитализации между чрескожным чреспеченочным билиарным дренированием и паллиативным хирургическим лечением пациентов с неоперабельным раком головки ПЖ [76].

1.5.4 Эндоскопические методы дренирования желчных протоков

1.5.4.1 Назобилиарное дренирование (НБД)

По данным Т. Baron, НБД не используется широко в США, так как сопряжено с дискомфортом для пациентов и высоким риском дислокации дренажа. Преимуществами НБД перед стентированием являются возможности выполнения холангиографии, осуществления санации желчных протоков при гнойном холангите, гемобилии, окклюзии протоков муцином или детритом, а также проведения брахиотерапии [18, 35, 250]. В тоже время, по данным Н. Sugiyama с соавт. (2012), по безопасности и эффективности предоперационного дренирования у пациентов с МЖ, ожидающих ПДР, НБД не уступало эндоскопическому билиарному стентированию [220]. В некоторых отечественных центрах эта методика остается предпочтительной для билиарной декомпрессии, особенно у пациентов с острым холангитом [19, 39].

1.5.4.2 Эндоскопическое билиарное эндопротезирование пластиковыми стентами

Впервые эндоскопическая установка пластикового стента в желчные протоки выполнена в Германии в 1979 г. доктором N. Soehendra для купирования МЖ у пациента с раком головки ПЖ [216]. Интересно, что в том же 1979 г. F. Burcharth и L. Jensen опубликовали результаты первой серии из 48 наблюдений антеградного билиарного эндопротезирования у пациентов с нерезектабельным раком органов БПДЗ [34, 77].

Благодаря низкой стоимости и относительно простой установке эндоскопическое билиарное эндопротезирование быстро снискало себе популярность и стало широко применяться при лечении доброкачественных и злокачественных стриктур желчных протоков. Одно из первых рандомизированных исследований, посвященных сравнению ретроградного и антеградного способов билиарного эндопротезирования (1987), показало преимущества эндоскопического стентирования по эффективности дренирования и уровню осложнений: 81% против 61% и 19% против 67% соответственно [217]. В другом исследовании (1991 г.) подтверждена высокая эффективность эндоскопического билиарного стентирования при проксимальном уровне опухолевого блока (опухоль Клатскина, рак желчного пузыря и вторичное поражение метастазами ворот печени), при этом по сравнению с другими способами дренирования был отмечен низкий уровень такого осложнения, как холангит [187]. Данное утверждение прослеживается и в более поздних публикациях [45, 74, 166, 205], хотя в тоже время рядом исследований доказаны льшую эффективность и безопасность антеградного доступа [85, 179, 186, 200, 233].

Впрочем, вскоре после появления выявился и основной недостаток пластиковых стентов – относительно короткий период функционирования, обусловленный окклюзией просвета белково-кристаллическими отложениями, приводящий к необходимости рестентирования каждые 3-4 месяца (Рисунок 2) [92].

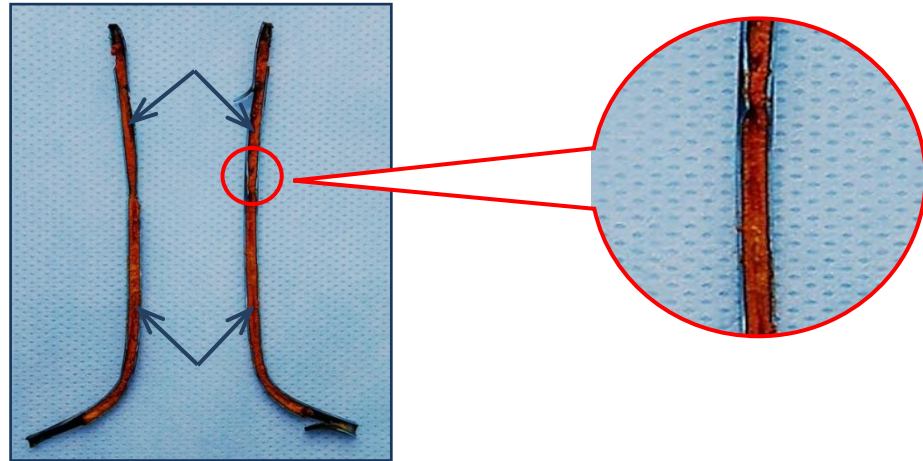


Рисунок 2. Вид окклюзированного пластикового стента в разрезе. Срок функционирования 3,5 мес. (стрелками указаны белково-кристаллические отложения, полностью выполняющие просвет стента)

Попытки производителей улучшить сроки функционирования стентов, изменяя материал стента (полиуретан, полиэтилен, тетрафторэтилен) и его конструкцию (с или без боковых отверстий, с фиксаторами или в форме поросячьего хвостика и пр.) не приводили к успеху [173]. По сравнению с полиэтиленовыми, стенты из тефлона показали окклюзии [86, 167], в то время как между полиэтиле

полиуретана (5% против 29%)

[84]. Тем не менее, сегодня большинство производителей выпускает пластиковые стенты именно из полиэтилена [168]. Также отмечено, что наличие боковых отверстий повышает скорость окклюзии стентов, тем самым снижая длительность его функционирования [69]. В некоторых работах отмечено, что двухслойные пластиковые

сравнению с обычными однослойными [96, 230]. В 2012 г. K.Ito с соавт. провели ретроспективное исследование двухслойных стентов диаметром 10Fr новой конструкции с боковыми отверстиями, которое показало значимо больший срок функционирования по сравнению со обычными стентами того же диаметра: 160

против 74 сут. [133]. В тоже время другое проспективное рандомизированное исследование не выявило преимуществ стентов новой конструкции по сравнению со стандартными пластиковыми стентами [141]. В поисках путей продления функционирования пластикового стента предложено создание анти-рефлюксного механизма, препятствующего рефлюксу дуоденального содержимого, стентов с антибактериальным покрытием, в том числе напылением серебра. В единичных исследованиях, посвященных сравнению стентов с антирефлюксным клапаном с пластиковыми стентами того же диаметра обычной конструкции (тип «Tannenbaum» — большее время функционирования: 145 против 101 сут. [192]. Однако, по сути, единственным параметром, который значимо влиял на продолжительность периода нормального функционирования стента, был его диаметр. Теоретически, согласно закону Пуазёйля для вязкой жидкости в тонкой цилиндрической трубке, поток прямо пропорционален ее диаметру и обратно пропорционален ее длине [49]:

$$\text{Поток (Q)} = \frac{\pi d^4 \Delta p}{128 \eta L}$$

где d — диаметр трубки, L — ее длина, η — вязкость жидкости, Δp — разница давления на входе и на выходе.

Клинически доказано, что стент диаметром 10Fr имеет значимо более высокую потенцию, чем стенты диаметром 7,0 и 8,5 Fr. Дальнейшему увеличению диаметра пластикового стента препятствует размер инструментального канала операционного дуоденоскопа, который редко превышает 4,2 мм. Поэтому, наибольший диаметр выпускаемых пластиковых стентов не превышает 12 Fr. Однако, при сравнении продолжительности функционирования стентов диаметром 10 Fr и 11,5 Fr не выявлено существенных отличий, поэтому предпочтительней будет именно стент диаметром 10 Fr из-за меньших трудностей при установке и нагрузки на дуоденоскоп [102].

Попытки увеличить сроки функционирования эндопротезов привели к появлению принципиального нового типа стента – сетчатого эндопротеза из сплава металлов, обладающего памятью формы. Такой стент, будучи компактно сложенным в доставляющем устройстве, способен принимать первоначальную форму после установки, расширяясь в 3-4 раза.

1.5.4.3 Эндоскопическое эндопротезирование саморасширяющимися металлическими стентами

Впервые установку саморасширяющегося металлического стента (СМС) выполнил немецкий врач Н. Neuhaus в 1989 г. [175]. Тогда же К. Huibregtse опубликовал результаты 33 имплантаций СМС [130].

По диаметру билиарные СМС значительно превышают пластиковые стенты. В раскрытом состоянии диаметр СМС составляет 6-10 мм, в то время как в сложенном состоянии в доставочном устройстве не превышает 3 мм.

По данным большого мета-анализа (2011), в среднем, срок функционирования СМС на 60 дней превышал аналогичный показатель для пластиковых стентов [198]. В другом мета-анализе, вобравшем результаты 7 рандомизированных проспективных исследований и обобщившем опыт лечения 724 пациентов, показано, что через 4 месяца после установки СМС риск рецидива желтухи был на 50% ниже, чем после имплантации пластикового эндопротеза [93].

Стенки СМС представляют собой металлическую сетку, через которую может прорасти опухолевая и грануляционная ткань, что, в конце концов, и становится причиной нарушения проходимости стента и возникновения рецидива МЖ [10, 149]. Для предупреждения этого процесса были разработаны СМС с полимерным покрытием, представляющим собой тонкую плёнку, закрывающую ячейки стента. Покрытие может быть сделано из различных материалов: полиуретана, силикона, полиэтилена и др. Стенты, имеющие покрытие, называют покрытыми СМС, а не имеющие такового – непокрытыми СМС.

По данным H.Isayama с соавт. (2004), средняя продолжительность функционирования СМС с полиуретановым покрытием составила 304 сут., а непокрытых СМС - 166 сут. [132]. С другой стороны, E.Kullman с соавт. (2010) не выявили существенных различий в сроках функционирования покрытых и непокрытых СМС, частоте реактивного панкреатита и острого холангита после стентирования, в тоже время отметив такое специфическое осложнение, как самопроизвольная миграция покрытых СМС, встречающаяся в 3-6% наблюдений [149, 155, 184, 199].

В целом, миграция является одним из важнейших недостатков покрытых СМС [227]. Желание совместить устойчивость к миграции СМС без покрытия с преимуществами покрытых СМС по способности сопротивляться опухолевому прорастанию привели к разработке СМС, стенки которого были покрыты полимерной мембраной не полностью – частично покрытый СМС [199].

В 2010 г. опубликованы результаты мультицентрового проспективного рандомизированного исследования, посвященного сравнению непокрытых СМС и частично покрытых СМС. Исследование представляет интерес еще и тем, что авторы, не выявив существенных различий в сроках функционирования обоих типов стентов, отметили высокую частоту миграции частично покрытых СМС – 12%, при этом описав 2 случая дуоденальной перфорации вследствие миграции СМС, что не встречалось в публикациях ранее [224].

Один из последних мета-анализов (2016), обобщивший данные 14 исследований и включивший результаты лечения 1417 пациентов с дистальным опухолевым блоком не выявил существенных различий в сроках функционирования покрытых и непокрытых СМС, однако зафиксировал более высокий уровень осложнений у пациентов с покрытыми СМС, в том числе миграцию [155]. В исследовании так же определены основные механизмы развития дисфункции покрытых и непокрытых стентов: для покрытых СМС причиной дисфункции наиболее часто становились «врастание» ткани опухоли в просвет одного из концов стента, гиперплазия слизистой протока

непосредственно над стентом и формирование сладжа, в то время как для непокрытых СМС - являлось прорастание опухоли через ячейки стента [155].

Еще одной разновидностью СМС стали стенты с анти-рефлюксным механизмом, препятствующим проникновению дуоденального содержимого в желчные протоки, тем самым увеличивая продолжительность функционирования стента. По данным В.Нц с соавт. (2011) средний срок функционирования таких стентов составил 425 дней [127]. Через 3,6 и 12 мес. 95%, 74% и 56% стентов соответственно продолжали функционировать [127]. В 2012 г. В.Нц с соавт. выполнили другое рандомизированное проспективное исследование со 104 пациентами, в котором средний срок функционирования стента с антирефлюксным механизмом достигал 505 дней (против 301 дня у пациентов с непокрытыми СМС) [128].

Широко дискутируемым вопросом остается необходимость выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) перед стентированием. В целом ряде рандомизированных исследований показана необязательность ЭПСТ перед установкой пластиковых или металлических билиарных стентов [58, 63, 110].

Считается, что ЭПСТ снижает риск возникновения острого панкреатита, который развивается в 0-7,3% наблюдений после установки покрытого СМС из-за механического сдавления устья панкреатического протока стентом [171]. Однако в тех случаях, когда панкреатический проток уже окклюзирован опухолевым процессом, применение ЭПСТ не обосновано, напротив, в этих случаях она увеличивает риск таких осложнений как кровотечение и ретродуоденальная перфорация (РДП) [58, 63, 143]. В большом мета-анализе, обобщившем опыт установки билиарных СМС у 1454 пациентов, общий уровень связанных с ЭПСТ осложнений составил 24%, из них 13% - кровотечение из области ЭПСТ и 11% - РДП [167].

Е. Artifon с соавт. (2008) не выявили существенных различий в частоте возникновения послеоперационного панкреатита в группах с ЭПСТ и без ЭПСТ перед установкой СМС, но в тоже время отметили существенный уровень ЭПСТ-

ассоциированных осложнений – кровотечение (13,5%) и РДП (10,8%) [58]. Однако, K.Nakahara с соавт. (2013) в аналогичном исследовании столкнулись с существенно более низким уровнем осложнений - кровотечение в 2,5% наблюдений и ни одного случая РДП. Анализируя столь существенные различия в уровне ассоциированных с ЭПСТ осложнений, авторы выдвигают предположение о связи их с применяемыми электрохирургическими блоками, выбранными режимами, и наконец, самой техникой ЭПСТ [171]. Авторами не выявлено также существенных различий в уровне послеоперационного панкреатита при применении покрытых и частично покрытых СМС у пациентов без ЭПСТ, что еще раз подтверждает постулат об отсутствии необходимости рассечения БДС у пациентов с опухолевой окклюзией панкреатического протока. И, наконец, исследование показало большую частоту миграции покрытого СМС при раке БДС, поэтому при этой локализации опухолевого процесса авторы рекомендуют применение непокрытых СМС или пластиковых стентов [171].

К сожалению, нередко встречаются такие ситуации, когда выполнение эндоскопического стентирования традиционным транспапиллярным доступом неосуществимо. Это может быть следствием локальной опухолевой прогрессии, когда в процесс вовлекается область бульбодуоденального перехода и/или вертикальный отдел ДПК, либо после операций на желудке (Бильрот II, гастрэктомия и др.) когда БДС в результате хирургически измененной анатомии оказывается недостижим эндоскопом стандартной длины. В таких ситуациях прибегают к альтернативным вариантам билиарной декомпрессии - антеградному ЧЧБД или хирургическим методам. Однако, в последние полтора десятилетия возникло и стало активно развиваться новое направление миниинвазивных эндоскопических технологий - создании билиодигестивных соустьев под контролем ЭУС.

1.5.4.4 Билиодигестивные соустья под контролем эндосонографии

Появление эхоэндоскопов с линейным датчиком существенно расширило возможности ЭУС, которая достаточно скоро эволюционировала из сугубо

диагностического в лечебно-оперативный метод [5]. В 1996 г. M. Wiersema доложил об успешном дренировании псевдокисты поджелудочной железы под ЭУС-контролем [238]. В том же году этот автор сообщил о первых холангиографиях, выполненных под контролем ЭУС пациентам, которым по тем или иным причинам не удалась эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ) [237]. Уже через 5 лет, в 2001 году, M. Giovannini с соавт. сообщили о первой успешной холедоходуоденостомии, сформированной под ЭУС-контролем (ЭУС-ХДС) [21, 112]. Фактически эта работа послужила началом отдельного направления миниинвазивных технологий – билиарного дренирования, выполняемого под контролем ЭУС (ЭУС-БД).

Вообще, анатомической предпосылкой к выполнению ЭУС-ХДС является близость ретродуоденального отдела ОЖП к стенке двенадцатиперстной кишки, а его значительное расширение, наблюдаемое при дистальном опухолевом блоке, оказывается дополнительным фактором, облегчающим пункционный доступ [5, 65, 78, 112, 134]. Если проведение эхоэндоскопа в луковицу ДПК ограничено пилоробульбарным стенозом или вследствие хирургически измененной анатомии, билиарное дренирование может быть выполнено трансгастральным или трансэзофагеальным доступом с формированием соответственно гепатикогастростомии (ЭУС-ГГС) или гепатикоэзофагостомии (ЭУС-ГЭС) с одним из расширенных внутрипеченочных протоков под ЭУС-контролем [196, 232].

Промежуточным вариантом между традиционными эндоскопическими транспапиллярными вмешательствами и накладываемыми под ЭУС-контролем билиодигестивными соустьями являются так называемые ЭУС-рандеву-вмешательства, когда под контролем ЭУС трансдуоденально или трансгастрально осуществляется пункция желчных протоков, через просвет иглы антеградно пропускается струна-проводник, которая транспапиллярно выводится в просвет ДПК. После этого линейный эхоэндоскоп заменяют на стандартный дуоденоскоп с боковой оптикой и выполняют традиционное ретроградное вмешательство по струне-проводнику [136, 159].

Изначально при ЭУС-БД применялись пластиковые стенты, однако вскоре они уступили место покрытым СМС в виду существенных преимуществ последних: за счет плотного прилегания стенок стента по контуру соустья обеспечивается его герметичность и минимизируются риски спонтанной миграции и геморрагических осложнений [91, 144].

По сути, ЭУС-БД стало альтернативой ЧЧБД в тех случаях, когда по тем или иным причинам эндоскопическое билиарное дренирование выполнить не удалось. В специализированной литературе встречаются работы, посвященные сравнению этих методов билиарного дренирования. Так, E.Artifon с соавт. (2012) не выявили существенных различий в технической, клинической и экономической эффективности, а также уровню осложнений среди обоих методов [59]. Аналогичное исследование A.Varaue с соавт. (2013) показало, что по клинической эффективности и уровню послеоперационных осложнений ЭУС-БД превосходило ЧЧБД [64]. В исследовании M.Khashab с соавт. (2015) ЧЧБД опережало ЭУС-БД по техническому успеху (100% против 86,4%), однако по клинической эффективности оба метода оказались эквивалентны (92.2% против 86.4 %). В тоже время уровень послеоперационных осложнений в группе ЧЧБД оказался существенно выше ЭУС-БД (39.2% против 18.2 %) [145].

В России первое ЭУС-БД вмешательство выполнено в 2012 г. специалистами эндоскопических подразделений из 31 ГКБ (г. Москва) и ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» (г. Москва) [2, 5, 21]. К 2016 г. совокупный опыт ЭУС-БД в России не превысил 50 наблюдений.

Опубликовано немало работ, оценивающих различные техники ЭУС-БД. Так, V.Dhir с соавт. (2014) сообщили о существенно более высоком уровне осложнений после ЭУС-ГГС по сравнению с ЭУС-ХДС (30.5% против 9.3%) при сопоставимых уровнях клинической эффективности [91]. По данным K.Gupta с соавт. (2014), оба метода показали достаточно высокую клиническую эффективность (84.3% и 90.4% соответственно) и оказались эквиваленты по уровню послеоперационных осложнений (32.6% и 35.6% соответственно) [118]. K.Kawakubo с соавт. (2014) сравнили частоту дисфункции стентов и доли

пациентов, у которых безокклюзивный период продолжался не менее 3-х месяцев. Для ЭУС-ХДС эти показатели составили 21% и 80% соответственно, а для ЭУС-ГГС – 32% и 51% соответственно [144]. То есть, при ЭУС-ГГС дисфункция стента наступала существенно чаще, чем при ЭУС-ХДС. E.Artifon с соавт. (2015) также не выявили значимых различий по частоте технического и клинического успеха, а также уровню послеоперационных осложнений. По данным K.Nara с соавт. (2016) средняя продолжительность безокклюзионного периода для ЭУС-ХДС составила 419 дней, а в тех случаях, когда выполнялось двойное стентирование (ЭУС-ХДС + дуоденальное стентирование), средняя продолжительность функционирования билиарного стента составила 198 дней [120].

1.5.5 Сочетанные миниинвазивные вмешательства (рандеву-технологии).

1.5.5.1 Компрессионные магнитные билиодигестивные анастомозы

Еще одним примером сочетанного применения миниинвазивных технологий (рандеву) может служить способ создания компрессионных магнитных билиодигестивных анастомозов [15, 60, 246]. Как и следует из названия, билиодигестивное соустье создается в результате компрессии стенок желчного протока и тонкой кишки взаимно притягивающимися к друг другу магнитами. Возникающая ишемия сдавленных участков стенок приводит к некрозу и формированию фистулы. В желчный проток магнит заводится антеградным путем, а в двенадцатиперстную или тонкую кишку – эндоскопическим способом. Наибольший опыт применения этого способа формирования билиодигестивного соустья принадлежит отечественным ученым из клиники фахирургии РГМУ им. Н.И. Пирогова (с 1988 по 1999 г.) и ФГБУ "центр им. Н.Н. Блохина" (с 1996 г. по настоящее время) [1, 16]. В 2009 г. М.В. Авалиани с соавт. опубликовали серию из 34 наблюдений, в 2011 г. Т. Itoi с соавт. опубликовали еще 2 успешных наблюдения [135]. К 2015 г. Б.И. Долгушин и М.В. Авиалини с

соавт. обладали суммарным опытом наложения компрессионных магнитных анастомозов уже у 62 пациентов [16].

Таким образом, первые серии успешных наблюдений с очень обнадеживающими результатами позволяют надеяться, что данный способ формирования билиодигестивных анастомозов займет свою нишу в паллиативном лечении пациентов с МЖ опухолевого генеза.

1.5.6 Выбор оптимального метода билиарной декомпрессии у пациентов с раком органов БПДЗ

Как уже было отмечено ранее, большинство хирургов отдают предпочтение эндоскопическому дренированию [18, 45, 47, 48, 88, 139, 165, 188]. При этом, если речь идет о потенциально резектабельной опухоли, то экономически более оправданным будет установка билиарного пластикового стента для быстрого разрешения желтухи [150], хотя уже не редкостью становится одноэтапный подход, когда радикальная операция выполняется на высоте МЖ [106].

В тех же случаях, когда имеет место запущенный распространенный злокачественный процесс с инвазией крупных сосудов и/или отдаленными метастазами, встает вопрос об обеспечении постоянного адекватного желчеотведения. При этом, наиболее физиологичным, обеспечивающим лучшее качество жизни, является внутреннее желчеотведение [7, 11].

Идеальный билиарный дренаж должен обеспечить адекватное внутреннее желчеотведение на весь срок ожидаемой продолжительности жизни пациента без необходимости повторных вмешательств. То есть, именно ожидаемая продолжительность жизни является главным определяющим фактором при выборе метода билиарного дренирования

Существующие рекомендации предполагают эндоскопическую установку билиарного пластикового стента при ожидаемой продолжительности жизни менее ≤ 4 мес. как экономически оправданную из-за меньшей стоимости, низкого риска миграции и отсутствия окклюзии в течение, как минимум, 3 месяцев после установки [93, 167, 215, 243]. Немало исследований посвящено исследованию

прогностических факторов для оценки ожидаемой продолжительности жизни (клиническая картина, лабораторные показатели и данные лучевой диагностики). Однако, большинство этих факторов не влияют на решение эндоскописта при выборе типа эндопротеза.

Использование простых критериев, которые были бы широко доступны, легко применяемы и предсказуемы, могло бы существенно облегчить выбор оптимального типа эндопротеза [239]. В 2015 г. С.Wilcox с соавт. опубликовали результаты проспективного исследования по оценке возможности использования индекса Карновского (ИК) (таблица 5) в сочетании с таким критерием, как наличие/отсутствие печеночных метастазов для определения оптимального типа эндопротеза для билиарной декомпрессии.

Таблица 5. Шкала Карновского для оценки общего состояния онкологического пациента

Индекс, %	Функциональная активность
100	Нормальная; жалоб и симптомов заболевания нет
90	Способен к нормальной деятельности; незначительные симптомы заболевания
80	Нормальная деятельность с усилием; присутствуют те или иные симптомы заболевания
70	Способен к самообслуживанию; способность к нормальной деятельности утрачена
60	Самообслуживание возможно, иногда требуется посторонняя помощь
50	Способность к самообслуживанию утрачена, требуется медицинская помощь
40	Инвалид; нуждается в специализированной помощи и уходе
30	Тяжелая инвалидность; нуждается в госпитализации
20	Состояние крайне тяжелое; нуждается в госпитализации и интенсивной терапии

10	Терминальное (агональное) состояние
О	Смерть

Авторы установили, что пациенты с раком органов БПДЗ с ИК < 80%, а также пациенты с МТС в печени, имели значимо меньшую продолжительность жизни, чем пациенты с ИК > 80% и без МТС печени (таблица 6). Продолжительность жизни пациентов первой группы соответствовала стандартному времени функционирования ПЛС диаметром 10Fr, поэтому авторы обосновывают применение этого типа эндопротеза при короткой ожидаемой продолжительности жизни, в то время как у пациентов второй группы резонно применение СМС [239].

Таблица 6. Продолжительность жизни и выбор типа эндопротеза по С. Wilcox [239]

	Пластиковый стент (n = 43) ИК 65% (20-80)		Непокрытый СМС (n=31) ИК 80% (80-100)
	МТС печени	без МТС печени	
Средняя продолжительность жизни, мес.	1,8	3,1	11,6 (0,5-55)
	2,8		
Рестентирование	0	18 (41%)	6 (19,4%)
Количество процедур рестентирования	-	1 – 12 (27,9%) 2 – 3 (7%) ≥ 3 (7%)	1 – 6 (19,4%) 2 – 0 ≥ 3 – 0

В тоже время, V. Chen с соавт. (2005) считают, что установка короткого СМС экономически оправдана даже в том случае, если еще не определена стадия онкологического процесса и пациент в ближайшем будущем может пойти на

радикальное хирургическое лечение [83]. Этому же мнению придерживается и W. Yoon с соавт. (2009) [244].

1.5.7 Сопоставление эндоскопического и антеградного методов билиарного стентирования.

И все же, несмотря на более чем 30-летнюю историю, вопрос выбора оптимального миниинвазивного метода билиарного эндопротезирования остается предметом дискуссии. В тоже время исследования, которые непосредственно сравнивают возможности антеградного и ретроградного методов билиарного эндопротезирования, носят единичный, спорадический характер [85, 179, 186, 200, 217]. При этом, если в более ранних исследованиях (1987-1988 гг.) эндоскопический метод демонстрировал однозначно сравнению с антеградным, то результаты более поздних исследований оказались более противоречивы. Так, в исследовании V. Piñol с соавт. (2002 г.) антеградный метод билиарного эндопротезирования с применением СМС обладал преимуществами перед эндоскопическим по частоте технического и терапевтического успеха (75% против 58% и 71% и 42% соответственно, а также уровню средней продолжительности жизни (3,7 мес. против 2,0 мес) [186]. Аналогичные результаты были получены W. Paik с соавт. (2009), показавшие преимущество антеградного метода при опухоли Клатскина III-IV типов по классификации Bismuth-Corlette: частота успешного дренирования составила 92,7% против 77,3%, в то время как уровень послеоперационных осложнений и средняя продолжительность жизни существенно не различались при обоих методах дренирования [179]. В тоже время, исследование J. Choi с со

(82

дня против 37 дней) [85].

В целом, большинством авторов отмечается, что выбор миниинвазивного способа билиарного дренирования зависит прежде всего от степени развития того

или иного метода в конкретном медицинском учреждении, техническом обеспечении и кадровом составе [28].

1.6 Заключение

Таким образом, опухолевые заболевания органов БПДЗ остаются одной из сложнейших проблем современной медицинской науки. Низкая выявляемость онкологического процесса этой локализации в курабельной стадии, пожилой контингент, нередко тяжелая сопутствующая патология делают особенно актуальной проблему паллиативной помощи, направленной на поддержания удовлетворительного качества жизни пациентов. И в этой связи на первый план выходят миниинвазивные технологии, направленные на поддержание нормального желчеоттока, - как наименее травматичные, относительно безопасные и, в тоже время, высокоэффективные.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению методов билиарного эндопротезирования, не вполне определены критерии выбора того или иного типа стента в зависимости от стадии опухолевого процесса и тяжести механической желтухи.

Также, представляется нерешенным вопрос выбора оптимального метода билиарного эндопротезирования при оказании паллиативной помощи пациентам с нерезектабельными опухолями органов БПДЗ: обладает ли один из методов явными преимуществами перед другим и, потому, может быть методом выбора, либо оба мининвазивных метода, антеградный и эндоскопический, обладают равными возможностями в паллиативном лечении таких пациентов, или, наконец, имеющиеся различия предполагают возможность дифференцированного подхода при выборе той или иной миниинвазивной технологии, обеспечивающего лучшие результаты?

Таким образом, анализ специализированной литературы показал, что

Глава 2. Клинический материал и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Данная работа представляет собой ретроспективное исследование, основанное на анализе историй болезни пациентов с нерезектабельными опухолевыми заболеваниями билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненными обструкцией желчевыводящих протоков, которым в качестве основного этапа паллиативного лечения было выполнено билиарное эндопротезирование СМС. Сбор и обработка данных о результатах лечения проводились в соответствии с разработанным автором протоколом исследования. Были использованы клинические, инструментальные, лабораторные, морфологические и статистические методы исследования.

В НМХЦ им. Н.И. Пирогова с февраля 2010 года по февраль 2016 года пролечено 350 больных с опухолевыми поражениями органов БПДЗ, осложненными механической желтухой. Из них 144 пациента перенесли различные виды хирургических вмешательств: 59 больным выполнена панкреатодуоденальная резекция, 49 – корпоро-каудальная резекция ПЖ, 4 – медиальная резекция ПЖ, 32 больным выполнены различные паллиативные вмешательства (билиодигестивные анастомозы и гастроэнтероанастомозы, циторедуктивные операции). Еще 206 пациентов подвергнуты миниинвазивному паллиативному лечению: 91 – эндоскопическое билиарное эндопротезирование пластиковым стентом, 25 – чрескожная чреспеченочная холангиостомия, 90 – билиарное эндопротезирование при помощи СМС при эндоскопическом или чрескожном чреспеченочном доступе.

Большая часть пациентов госпитализировалась в плановом порядке для выполнения билиарного эндопротезирования с разрешающейся или уже купированной желтухой после выполненных ранее различных вариантов

миниинвазивного билиарного дренирования (транспапиллярное, антеградное наружное или наружно-внутреннее, чрескожная чреспеченочная холецистостомия). Другой части имплантация билиарного СМС выполнялась на высоте механической желтухи в качестве основного и единственного этапа паллиативного лечения.

Алгоритм выбора лечебной тактики у пациентов, поступающих на высоте опухолевой механической желтухи, является общепринятым и базируется на принципах современной онкологии и хирургической гепатологии. Одним из главных принципов является этапное ведение пациентов с опухолями БПДЗ, осложненной МЖ. Выбор лечения зависит от стадии и локализации опухолевого процесса, возраста и общесоматического статуса пациентов и, в случае нерезектабельной опухоли, основывается на приблизительной оценке ожидаемой продолжительности жизни пациентов (рисунок 3).

Важно отметить, что предметом исследования данной работы не являлось изучение диагностических и лечебных подходов, применяемых на первом этапе лечения, то есть при выполнении начальной билиарной декомпрессии. В соответствии с целями и задачами настоящего диссертационного исследования, предметом изучения данной работы были результаты лечения 90 пациентов, подвергнутых билиарному эндопротезированию СМС как основному этапу паллиативного лечения.

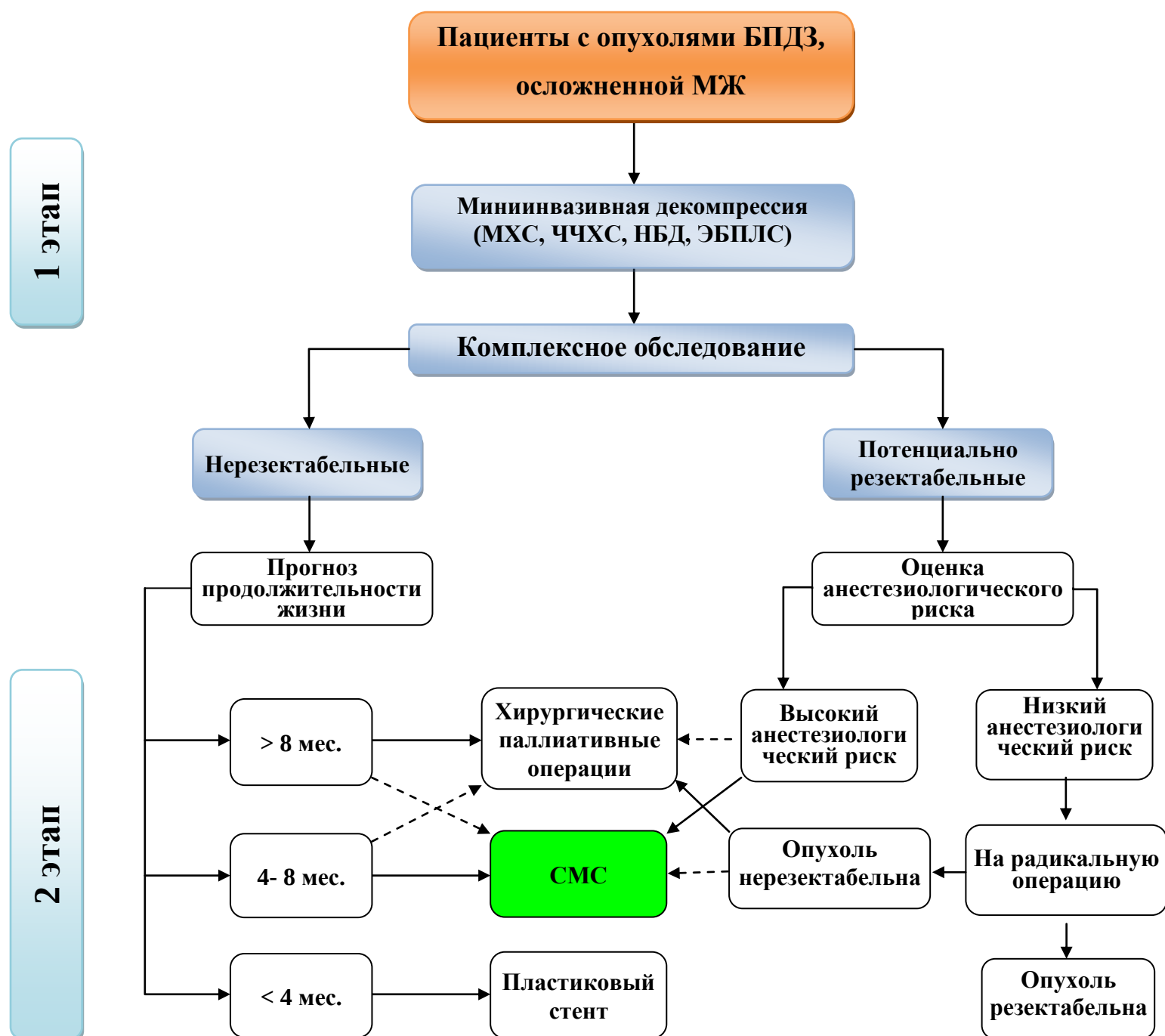


Рисунок 3. Алгоритм выбора лечебной тактики в зависимости от стадии опухолевого процесса и ожидаемой продолжительности жизни

2.1 Клиническая характеристика пациентов

За указанный выше период в НМХЦ им. Н.И. Пирогова билиарное эндопротезирование с использованием СМС произведено 90 пациентов с опухолевыми заболеваниями органов БПДЗ. Из них 46 пациентам эндопротезирование выполнено эндоскопическим (ретроградным) методом, а 44 пациентам - чрескожным чреспеченочным (антеградным) методом под контролем УЗИ и рентген-ТВ. В дальнейшем, для удобства изложения и представления клинического материала пациентов с эндоскопическим методом установки СМС будем относить к ретроградской группе, а пациентов, эндопротезирование СМС которым осуществлено чрескожным чреспеченочным доступом, - к антеградской группе.

Распределение пациентов и полу и возрасту в обеих группах представлено в таблице 7.

Таблица 7. Клиническая характеристика больных

	Ретроградная группа (n=46)		Антеградная группа (n=44)	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Мужчины	21	46%	27	61%
Женщины	25	54%	17	39%
Средний возраст	65,0±12,8		58,6±13,7	
Возрастная группа				
<30	–	–	3	6,8%
31-40	2	4,4%	2	4,5%
41-50	4	8,7%	5	11,4%
51-60	11	23,9%	13	29,5%
61-70	12	26,1%	12	27,3%

71-80	12	26,1%	8	18,2%
81-90	5	10,87%	1	2,3%
>90	—	—	—	—

Как следует из представленных в таблице данных, средний возраст заболевших превышал 58 лет, при этом имело место статистически значимое различие по возрасту между ретроградной и антеградной группами. На рисунке 4 представлена диаграмма распределения пациентов ретроградной и антеградной групп по возрасту.

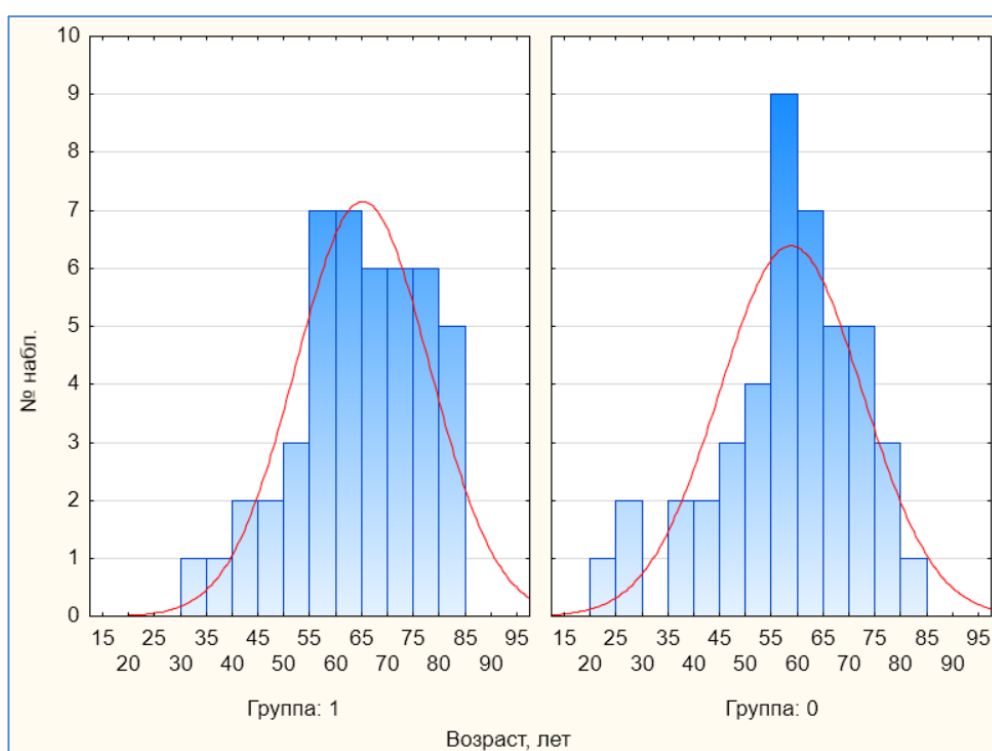


Рисунок 4. Гистограмма распределения пациентов ретроградной (1) и антеградной (2) групп по возрасту

Соотношение мужчин и женщин в обеих группах существенно различалось: среди пациентов ретроградной группы преобладали женщины (54%), в то время как в антеградной группе перевес был на стороне мужчин (59%). На рисунке 5 представленная гистограмма распределения мужчин и женщин в обеих группах.

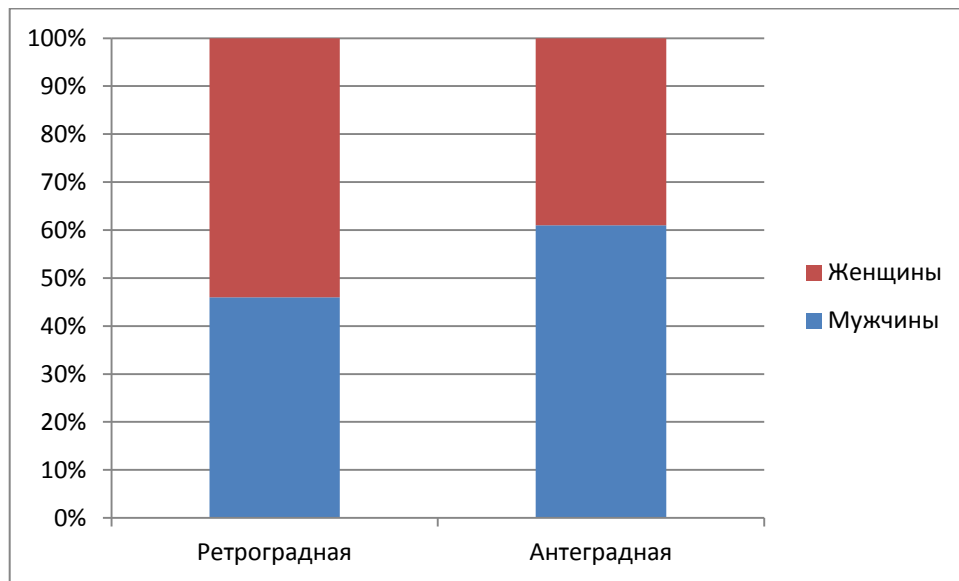


Рисунок 5. Гистограмма соотношения мужчин и женщин в ретроградной и антеградной группах (N=90)

Следствием того, что пациенты относились, главным образом, к старшей возрастной группе, было то, что большинство пациентов имели различные сопутствующие хронические заболевания той или иной степени выраженности. При этом у 49 (54,4%) пациентов имелось по два, а у 18 (20%) – три и более коморбидных заболевания. Перечень сопутствующих заболеваний и частота их выявления у пациентов обеих групп представлена в таблице 8.

Таблица 8. Сопутствующая патология (N=90)

Сопутствующая патология	Ретроградная группа (n=46)		Антеградная группа (n=44)	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Сердечно-сосудистые заболевания	23	50%	19	43,2%
Бронхо-легочные заболевания	4	8,7%	6	13,6%
ЖКБ и другие добро/кач заболевания БПДЗ	3	6,5%	5	11,4%
Заболевания ЖКТ	10	21,7%	5	11,4%
Болезни почек и хр. почечная недостаточность	2	4,3%	2	4,5%

Неврологические заболевания	3	6,5%	4	9,1%
Сахарный диабет	10	21,7%	8	18,2%
Другие заболевания	11	23,9%	7	15,9%

Оценка физического статуса больного и тяжести сопутствующей патологии проводится по шкале Американской ассоциации анестезиологов (Americal Society of Anaesthesiologists (ASA) [27]:

Класс 1 - пациенты, которые не имеют системных заболеваний.

Класс 2 – пациенты с компенсированным системным заболеванием, существенно не ограничивающим физическую и социальную активность.

Класс 3 - пациенты с серьезным системным заболеванием, ограничивающим физическую и (или) социальную активность, которое, однако, может быть компенсировано в результате лечения.

Класс 4 - пациенты с декомпенсированным заболеванием, требующим постоянного приема лекарственных препаратов.

Класс 5 – группа тяжелых пациентов, которые могут погибнуть в течение 24 часов вне зависимости от того будет или не будет оказана им медицинская помощь.

В том случае, если пациенту выполняется экстренная операция, к названию соответствующего класса добавляется буква "е" (экстренная).

При поступлении пациента с желтухой выполнялось комплексное обследование, целью которого было установление природы желтухи, причины и уровня обтурации желчевыводящих протоков.

2.2 Методы обследования больных

Диагностический алгоритм включал в себя общеклиническое обследование больного, различные методы лабораторной и инструментальной диагностики. Поиск этиологии механической желтухи, определение уровня опухолевого блока

внепеченочных желчных протоков и стадии онкологического заболевания, и, соответственно, выработка лечебной тактики осуществлялись в срочном порядке, занимая, как правило, не более 24-72 часов от момента госпитализации пациента в стационар. При обследовании пациентов применялись следующие диагностические методы (Таблица 9).

Таблица 9. Методы обследования больных (N=90)

МЕТОД ОБСЛЕДОВАНИЯ	Частота применения, п
Клинический осмотр, сбор анамнеза и физикальных данных	90 (100%)
Общеклинические анализы крови и мочи	90 (100%)
Биохимический анализ крови	90 (100%)
Биохимические тесты на онкомаркеры (СА-19-9, РЭА)	59 (65,6%)
Трансабдоминальное ультразвуковое исследование брюшной полости (УЗИ)	90 (100%)
Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)	64 (71,1%)
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)	48 (53,3%)
Мультиспиральная компьютерная томография (СКТ)	72 (80%)
Магнитно-резонансная холангиопанкреатография с протоковой реконструкцией (МРХПГ)	46 (51,1%)
Эндоскопическая ультрасонография	51 (56,7%)
Фистулография	48 (53,3%)

Большинство пациентов с опухолевыми заболеваниями органов БПДЗ, поступающих в стационар на высоте желтухи, имели жалобы на слабость, желтушность кожных покровов и склер, кожный зуд, быструю потерю в весе, реже боли в верхних отделах живота, а при присоединении острого гнойного холангита – на лихорадку с ознобами. Нередкими также были различные диспепсические расстройства: потеря аппетита, тошнота или рвота, диарея.

Пациенты, которые госпитализировались в Пироговский Центр после различных вариантов наружного желчеотведения, дополнительно жаловались на наличие наружного дренажа, необходимость восполнения теряемой желчи. Соответствующие данные представлены в таблице 10.

Таблица 10. Жалобы пациентов ретроградной и антеградной групп сравнения (N=90)

Жалобы	Ретроградная группа (n=46)		Антеградная группа (n=44)	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Желтушность кожных покровов и склер	23	50,0%	17	38,6%
Слабость	18	39,1%	13	29,5%
Кожный зуд	16	34,8%	4	9,1%
Быстрое снижение массы тела	34	73,9%	23	52,3%
Потеря аппетита	31	67,4%	8	18,2%
Тошнота, рвота, диарея	16	34,8%	10	22,7%
Лихорадка, ознобы	3	6,5%	3	6,8%
Боли в верхнем этаже брюшной полости	17	36,9%	8	18,2%
Наличие наружного дренажа и необходимость восполнения отделяемой желчи	8	17,4%	42	95,5%

Длительность желтухи варьировала от 3 до 62 дней. Как правило, большая длительность желтухи была обусловлена тем, что пациенты с этим синдромом нередко ошибочно госпитализируются в различные терапевтические и инфекционные стационары с подозрением на инфекционный или хронический гепатит, цирроз печени и переводятся в специализированные хирургические стационары лишь после установления истинной природы желтухи. МЖ имела место у половины пациентов ретроградной группы (23 пациента) и у 17 пациентов

антеградной группы. Сведения о длительности желтушного периода у пациентов обеих групп представлены в таблице 11.

Таблица 11. Длительность желтушного периода перед выполнением основного этапа билиарного дренирования

	Ретроградная группа (n=23)		Антеградная группа (n=17)	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
< 7 суток	8	34,8%	8	47,1%
7-14 суток	5	21,7%	6	35,3%
> 14 суток	10	43,5%	3	17,7%

Таким образом, 16 (40%) пациентов длительность желтухи не превышала неделю, у 11 (27,5%) – от 1 до 2 недель, и у 13 (32,5%) длилась более 2 недель.

2.2.1 Лабораторная диагностика

Стандартный комплекс лабораторной диагностики включал общеклинические анализы крови и мочи, биохимические и серологические исследования крови. Биохимический анализ крови играет ключевую роль в определении характера желтухи и функционального состояния печени. К числу основных биохимических маркеров относят уровни общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтрансферазы, отражающие выраженность холестатического синдрома, и уровни сывороточных трансаминаз и общего белка, альбумин-глобулиновый коэффициент, характеризующие тяжесть печеночно-клеточной недостаточности (ПКН).

Среди пациентов обеих групп уровень билирубинемии колебался в широких пределах: от нормального у пациентов, поступающих для выполнения билиарного эндопротезирования СМС после ранее выполненных дренирующих вмешательств, до высочайших значений, превышающих нормальные показатели в 10 и более раз. Сведения об уровне билирубинемии среди пациентов обеих групп представлены в таблице 12.

Таблица 12. Уровень билирубинемии у пациентов ретроградной и антеградной групп перед имплантацией СМС (N=90)

Уровень билирубинемии	Ретроградная группа (n=46)		Антеградная группа (n=44)	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
< 20 мкмоль/л (нормальный)	16	34,8%	12	27,3%
От 20 до 100 мкмоль/л	17	36,9%	18	40,9%
От 101 до 200 мкмоль/л	8	17,4%	10	22,7%
> 200 мкмоль/л	5	10,9%	4	9,1%

Представленные в таблице данные свидетельствуют, что около трети пациентов имели выраженную МЖ с уровнем билирубинемии от 100 мкмоль/л и выше.

Степень выраженности ПЖН у пациентов с МЖ оценивали с помощью балльной шкалы, предложенной В.А. Вишневым и соавт. [9]. Она определяется уровнем билирубинемии, длительностью желтушного периода, степенью диспротеинемии, а также наличием или отсутствием неврологической симптоматики (таблица 13).

Таблица 13. Балльная шкала печеночной недостаточности при механической желтухе

Баллы	1	2	3
Длительность желтухи в днях	< 7	7-14	> 14
Общий билирубин, мкмоль/л	< 100	100-200	> 200
Альбумин/глобулиновый коэффициент	> 1.2	1.2-0.9	< 0.9
Наличие неврологической симптоматики	0	Слегка Выражены	Выраженная (пресопорозное состояние)

На основании данной шкалы оценивается степень тяжести МЖ и прогнозируется течение заболевания (таблица 14).

Таблица 14. Степень тяжести механической желтухи и вероятность неблагоприятного исхода заболевания

Степень тяжести желтухи	Количество баллов	Общая летальность
Легкая	4-5	0
Средняя	6-8	10,5%
Тяжелая	9-12	42,9%

Соответствующая оценка ПЖН у пациентов двух сравниваемых групп представлена в таблице 15.

Таблица 15. Степень тяжести печечно-клеточной недостаточности у больных с механической желтухой перед имплантацией СМС

Степень тяжести печечно-клеточной недостаточности	Ретроградная группа (n=30)		Антеградная группа (n=32)	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Легкая	20	66,7%	26	81,3%
Средняя	7	23,3%	5	15,6%
Тяжелая	3	10%	1	3,1%

Существенное преобладание легкой степени ПЖН объясняется тем, что к моменту имплантации СМС большинство пациентов с МЖ в обеих группах уже были подвергнуты предварительному билиарному дренированию и имели картину разрешающейся МЖ.

2.2.2 Абдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ)

Транскаутанное ультразвуковое исследование занимает важное место в диагностике опухолевых заболеваний органов БПДЗ. УЗИ позволяет быстро оценить состояние печени и желчного пузыря, ПЖ у большинства пациентов,

выявить степень расширения желчных путей и уровень билиарной обструкции, наличие или отсутствие панкреатической гипертензии, вторичных опухолевых очагов, а также холецисто- и холедохолитиаза.

Пациентам, которые поступали в Центр с МЖ, УЗИ выполнялось в первые сутки. Для этого использовались УЗ-сканеры GE Medical Systems Voluson 730 Pro/Expert и ALOKA Alpha10 при помощи абдоминальных конвексных датчиков с частотой УЗ-волны 3,5-7,5 МГц. Исследование проводили в положении пациента лежа на спине и на левом боку в различные фазы вдоха и выдоха. Задачей УЗИ было выявление первичного опухолевого очага, определение его локализации и размеров, признаков сосудистой инвазии, наличия локорегиональных и отдаленных метастазов. У тех пациентов, которые поступали для выполнения основного этапа паллиативного лечения – выполнения билиарного эндопротезирования СМС после ранее выполненных билиарных дренирующих вмешательств, оценивали полноту дренирования и степень декомпрессии желчных протоков, динамику основного заболевания (возможное увеличение размеров опухолевого очага, вторичные очаговые изменения и пр.).

2.2.3 Мультидетекторная спиральная компьютерная томография (МСКТ)

МСКТ применялась для уточнения характера патологии, локализации и размеров опухоли, ее местного распространения, выявления отдаленных метастазов. Исследования проводили на 64-срезовой КТ-системе Diamond Select Brilliance CT (Нидерланды) и новейшей 128-срезовой КТ-системе Siemens Somatom Definition Flash (Германия) с самой высокой на сегодняшний день скоростью КТ-сканирования (45 см/с). Шаг среза томографа составлял 1,0-2,0 мм. Исследование выполнялось в 3-х фазовом режиме с внутривенным болюсным контрастированием (80-120 мл «Омнипака 350», «Оптирей 350» или «Ультравист 370»). При контрастном усилении МСКТ позволяла выявить опухолевую инвазию в прилежащие сосудистые структуры: чревный ствол и верхнюю брыжеечную

артерию, воротную вену и ее притоки – верхнюю брыжеечную и селезеночную вены.

2.2.4 Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ)

Исследование выполнялось на МР-томографах экспертного класса Siemens MAGNETOM Skyra 3T (Германия) и General Electric HDX 1.5T» с шагом среза 1,0 - 1,5 мм. Исследование выполнялось натощак. Накануне пациентам выполнялась очистительная клизма. Данный метод применяли с целью дифференциальной диагностики и уточнения показаний к выполнению инвазивных вмешательств у пациентов с неоднозначной клинической и лабораторно-инструментальной картиной.

2.2.5 Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)

ЭГДС выполнялось на цифровой видеосистеме EVIS EXERA II серии 180 с применением видеогастроскопов с торцевой оптикой GIF-N180 высокого разрешения и функцией узкоспектральной эндоскопии, имеющими инструментальный канал диаметром 2,8 мм. Исследование выполнялась пациентам натощак для диагностики патологии верхних отделов ЖКТ перед оперативными вмешательствами, осмотра БДС с целью выявления опухолевых и неопухолевых изменений папиллярной области (вклинения конкрементов, наличия парапапиллярных дивертикулов, признаков выполнения ЭПСТ и определения функционального состояния ранее установленных билиарных эндопротезов и т.п.). Также эндоскопическое исследование позволяет выявить возможную инвазию опухоли в стенку ДПК с ее компрессией и нарушением проходимости, что может затруднить или сделать невозможным выполнение в последующем эндоскопического ретроградного вмешательства. И, наконец, при наличии субстрата ЭГДС позволяет получить материал для цитологического и гистологического исследований.

2.2.6 Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС)

В НМХЦ им. Н.И. Пирогова ЭУС выполняется с 2011 года. Исследование выполняется на ультразвуковом сканере экспертного класса ALOKA α -10 с цифровой видеосистемой EVIS EXERA II серии 180 (Япония) и электронными эхоэндоскопами с радиальным УЗ-датчиком (GF-EU160) и линейным УЗ-датчиком (GF-UCT140) и частотой 5,0-10,0 МГц. Эхоэндоскоп с линейным датчиком имеет инструментальный канал диаметром 3,7 мм, также подъемник, и, наряду с диагностическими, позволяет выполнять интервенционные вмешательства: тонкоигольные пункции солидных и кистозных образований органов БПДЗ, трансмуральное дренирование жидкостных скоплений поджелудочной железы, а также пункционной билиарное дренирование (ЭУС-ХДС, ЭУС-ГГС).

Исследование выполнялось строго натощак, в положении пациента на левом боку. Учитывая длительность исследования (30-40 мин.) у подавляющего числа пациентов оно было выполнено в условиях в/в седации с сохранением спонтанного дыхания (диприван/пропофол в виде постоянной в/в инфузии или повторяющихся болюсных инъекций).

ЭУС позволяет уточнить локализацию опухоли, наличие инвазии в окружающие органы и сосуды, выявить наличие локорегионарного метастазирования, т.е. определения Т- и N- критерии опухолевого заболевания. Так же метод позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить или опровергнуть наличие холецисто- и холедохолитиаза. У некоторых пациентов (n=8) под контролем ЭУС выполнялись тонкоигольные пункции (ЭУС-ТИП) с целью получения материала для морфологического подтверждения диагноза. Как правило, ЭУС-ТИП применялась в тех случаях, когда не удавалось найти безопасного акустического «окна» для тонкоигольной пункции под контролем традиционного УЗИ.

ЭУС-ТИП выполнялось при помощи эхоэндоскопа с линейным датчиком Olympus UCT-140 и пункционных игл различных диаметров (19G, 22G) производства Olympus, Cook-Medical и Boston Scientific. Все пункции также

выполнялись в условиях в/в седации с сохранением спонтанного дыхания. При ЭУС-сканировании определялась наиболее короткая трасса в бессосудистой зоне и далее коротким толчком игла вводилась в толщу опухолевого очага. В зависимости от плотности тканей последнего применялись как аспирационная техника, так и «толчковая» техника с изменением направления хода иглы при помощи подъемника.

С целью купирования болевого синдрома 3 пациентам с неоперабельными опухолевыми заболеваниями выполнен нейролизис чревного сплетения под контролем ЭУС. Для этого применяли специализированную иглу с заглушенным концом и множественными боковыми отверстиями диаметром 20G (ЕСНО-20-CPN, Cook-Medical). Под ЭУС-контролем детектировались узлы чревного сплетения, выполнялась инъекция 10 мл 0,25% бупивакаина в пространство между чревным стволом и аортой, а затем вводили 20-40 мл 96% этилового спирта. Затем, перед извлечением иглы, вводили еще 5 мл физиологического раствора. Положительный эффект в виде длительного купирования болевого синдрома достигнут у 2 пациентов. У одной больной раком желудка с инвазией в тело и головку поджелудочной железы положительный эффект оказался непродолжительным, что потребовало повторения процедуры уже через 2 недели. Однако и в этом случае длительного облегчения болевого синдрома достигнуть не удалось. По-видимому, это связано с обширным местным распространением опухоли с широким вовлечением в опухолевый процесс нервных ганглиев и окончаний.

2.2.7 Фистулография

Фистулография выполнялась всем пациентам с наличием функционирующего наружного свища после хирургических или чрескожных антеградных вмешательств, либо ранее установленного назобилиарного зонда.

2.2.8 Результаты инструментальных методов исследования

В ходе комплексного обследования у пациентов обеих групп получены следующие данные о локализации опухолевого процесса и уровне опухолевого блока (таблице 16).

Таблица 16. Локализация опухолей БПДЗ у пациентов обеих групп

Уровень опухолевого блока	Локализация опухоли	Ретроградная Группа (n=46)			Антеградная Группа (n=44)			ВСЕГО (n=90)	
		Абс.	Отн.	Итого	Абс.	Отн.	Итого	Абс.	Отн.
Проксимальный	ОК	2	4,3%	26,1%	6	4,5%	50,0%	8	8,9%
	ОПП	5	10,9%		9	20,5%		14	15,6%
	Желчный пузырь	2	4,3%		2	4,5%		4	4,4%
	МТС в воротах печени и ГДС	3	6,6%		5	11,4%		8	8,9%
Дистальный	ГПЖ	26	56,5%	73,9%	13	29,6%	50,0%	39	43,3%
	ОЖП	5	10,9%		3	6,8%		8	8,9%
	БДС	2	4,3%		2	4,5%		4	4,4%
	Рак желудка	1	2,2%		4	9,1%		5	5,6%

Из представленных в таблице данных следует, что наиболее часто встречающейся локализацией опухоли была головка поджелудочной железы (ГПЖ) – 39 наблюдений (43,3%), на втором месте оказались опухолевые поражения общего печеночного протока 14 (15,6%) и далее – опухоли общего желчного протока и опухоль Клатскина - по 8 (8,9%) наблюдений соответственно. Дистальный уровень опухолевого блока преобладал в ретроградной группе пациентов – 34 наблюдения (73,9%) против 12 (26,1%). А вот в антеградной группе соотношение числа пациентов с проксимальным типом опухолевого блока к числу пациентов с дистальным блоком оказалось одинаковым – по 22 (50%) наблюдения.

При определении стадии опухолевого процесса руководствовались 7-м изданием TNM-классификации злокачественных опухолей (2009 г.) [38]. Распределение пациентов по стадии онкологического заболевания в обеих группах представлено в таблице 17.

Таблица 17. Распределение пациентов обеих групп сравнения по стадии онкологического заболевания (TNM-классификация, 7-е издание, 2009г.)

Группа	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
Ретроградная	1 (2,2%)	4 (8,7%)	19 (41,3%)	22 (47,8%)
Антеградная	1 (2,3%)	9 (20,5%)	10 (22,7%)	24 (54,5%)

Из представленных в таблице данных следует, что подавляющее число пациентов в обеих группах имели III и IV стадии заболевания.

Для описания локализации рака проксимальных отделов внепеченочных желчных протоков (опухоли Клатскина) применяли классификацию Bismuth-Corlette [73]. Соответствующее распределение пациентов с опухолью Клатскина представлено в таблице 18.

Таблица 18. Распределение пациентов с опухолью Клатскина (по Bismuth-Corlette)

Группа	I типа	II типа	IIIa типа	IIIb тип	IV типа
Ретроградная	-	1	1	-	-
Антеградная	-	1	1	3	-

У 6 больных раком головки ПЖ при ЭГДС был диагностирован дуоденальный стеноз той или иной степени выраженности вследствие прогрессии заболевания.

2.3 Методика эндоскопических ретроградных эндобилиарных вмешательств

2.3.1 Оборудование и инструментарий

Эндоскопические ретроградные вмешательства выполнялись в эндоскопической рентген-операционной, имеющей необходимый класс защиты от ионизирующего облучения рентгеновского аппарата. В качестве рентген-установки применялась С-дуга Philips BV Endura (Нидерланды), а эндоскопический этап вмешательства выполнен с использованием видеосистемы высокого разрешения EVIS EXERA II серии 180 (Япония) с видеодуоденоскопом TJF-160VR или фиброволоконным дуоденоскопом Olympus JF-1T40. Для выполнения эндоскопических вмешательств применяли электрохирургические блоки ERBE VIO 200D (Германия) и Olympus ESG-100 (Япония), обладающие функцией микропроцессорного управления мощностью на основе принципа обратной связи.

В ходе вмешательств применяли эндоскопический инструментарий разных производителей (Olympus Endotherapy, Cook Medical, Boston Scientific, Endoflex, MTW): катетеры с канюлями на дистальном кончике различных форм, нитиновые струны-проводники диаметрами 0,021, 0,025 и 0,035 дюйма с атравматическим кончиком, имеющим гидрофильное покрытие, позволяющим преодолевать выраженные и протяженные опухолевые стриктуры, одно- и двухканальные папиллотомы, торцевые папиллотомы, корзинки Дормиа различных размеров и плетения, бужы и системы доставки (направители, толкатели), щетки для браш-биопсии и щипцы для биопсии. Для извлечения ранее установленных ПЛС применяли полипэктомические петли.

Эндопротезирование желчных протоков выполняли пластиковыми рентген-контрастными стентами различных форм, длин и диаметров (8,5Fr, 10Fr и 11,5Fr), а также с помощью СМС различных модификаций (покрытые, непокрытые и частично покрытые), имеющих также различную длину 40-100 мм и диаметр в

раскрытом состоянии 8-10 мм. При наличии гнойного холангита для возможности осуществления постоянной ирригации выполняли НБД при помощи назобилиарного зонда диаметром 7Fr с фиксированным изгибом (α -петля) или без него, а также с дистальным кончиком, закрученным в виде «пороссячьего хвостика» (рисунок 4).

Для стентирования панкреатического протока применяли пластиковые стенты диаметрами 5-7Fr различной длины, имеющие множественные боковые отверстия. Если стентирование выполнялось в качестве меры профилактики острого постманипуляционного панкреатита, то использовали короткие прямые стенты диаметром 5Fr без фиксаторов на внутрипротоковом кончике стента. Если же выполнялось эндопротезирование панкреатического протока с целью восстановления пассажа панкреатического сока, нарушенного опухолевым процессом, то применяли, как правило, более длинные стенты диаметром 7Fr с фиксаторами на обоих концах.

Для ретроградного контрастирования желчных протоков применяли иод-содержащие препараты «ультравист» и «урографин» 2:1 с физиологическим раствором. Санацию желчных протоков проводили физиологическим раствором в чистом виде, либо с добавлением 1% раствора диоксидина (4:1).

2.3.2 Техника эндоскопических вмешательств

2.3.2.1 Эндоскопические ретроградные эндобилиарные вмешательства

Абсолютное большинство вмешательств выполнялось в условиях в/в седации с сохранением спонтанного дыхания (диприван/пропофол в виде постоянной в/в инфузии или повторяющихся болюсных инъекций). Единичные эндоскопические вмешательства были выполнены под местной аппликационной анестезией (10% раствор лидокаина) после премедикации (промедол, атропин, реланиум). В соответствии с рекомендациями Европейского Общества Гастроинтестинальной Эндоскопии (ESGE) для профилактики постманипуляционного панкреатита применяли суппозитории «Индометацин» или «Диклофенак» в дозировке 100мг ректально перед вмешательством [94].

Дуоденоскоп проводился в вертикальный отдел ДПК, устанавливался в «короткую» позицию. При оценке папиллярной области учитывались наличие или отсутствие парапапиллярных дивертикулов, размеры, форма БДС и состояние его слизистой оболочки, признаки ранее перенесенных вмешательств на БДС, длина и ширина продольной складки, наличие желчи в просвете кишки.

Если ранее пациенту выполнялось билиарное стентирование пластиковым стентом для купирования МЖ, то перед имплантацией СМС пластиковый стент извлекали при помощи полипэктомической петли.

Для снижения риска развития острого постманипуляционного панкреатита стремились выполнять селективную канюляцию желчного протока. Исключение составляли случаи необходимости выполнения панкреатикографии с диагностической целью при низком опухолевом блоке, либо перед эндоскопическим вмешательством на протоке поджелудочной железы. Канюляция осуществлялась катетером, либо сразу канюлетомом.

После канюляции выполнялось контрастирование желчных протоков в направлении от проксимальных отделов к дистальным. Без необходимости старались избегать тугого контрастирования желчных протоков для предотвращения попадания контрастного вещества в полость желчного пузыря, а также для предупреждения развития или усугубления холангита. При рентгенологическом исследовании оценивались диаметр, наличие и форма деформации желчных протоков, дефектов наполнения и «немых» зон, скорость эвакуации контрастного вещества.

В случаях, когда в ходе нескольких попыток селективная канюляция не удавалась, применяли нитиновые струны-проводники с пластиковым покрытием и гибким гидрофильным кончиком диаметрами 0,021, 0,025 и 0,035 дюйма. В ряде случаев применяли предварительное контрастирование, заключающееся в введении минимального количества контрастного препарата из ампулы БДС. Данный прием маркирует начальные отделы желчного и/или панкреатического протоков, позволяя скорректировать направление канюляции. Однако чаще прибегали к атипичной (надсекающей) папиллотомии, при которой

осуществляли послойное рассечение БДС торцевым игольчатым ножом с достижением доступа в желчный проток.

После завершения диагностического этапа определялись в дальнейшей тактике: необходимость ЭПСТ, выбор типа билиарного дренирования (НБД или стентирование), типа эндопротеза (ПЛС или СМС).

ЭПСТ стремились выполнять в субтотальном объеме, избегая достижения разрезом первой поперечной складки для профилактики кровотечения и острого панкреатита вследствие компрессии устья панкреатического протока отечными тканями БДС при разрезе малой длины. Также считаем обоснованным применение режима «резание» при начальном разрезе, избегая электро- и термотравмы зоны устья панкреатического протока.

В случае доступа в желчные протоки методом надсекающей папиллотомии начальный разрез продолжали канюляционным способом.

Если после получения доступа определялись признаки острого холангита (выделение мутной желчи с хлопьями), то прибегали к НБД изолированно, либо в сочетании с билиарным эндопротезированием.

При опухоли БДС доступ к желчному и панкреатическому протоку может быть ограничен и канюляция желчного протока может осуществляться при помощи более жесткого катетера непосредственно через ткань опухоли, либо, при небольших поражениях, методом супрапапиллярной холедоходуоденостомии – выполнения надреза при помощи игольчатого ножка в продольной складке, соответствующей терминальному отделу желчного протока.

При выраженных нарушениях свертываемости крови от выполнения ЭПСТ воздерживались, предпочитая баллонную дилатацию БДС (n=2), либо выполнение билиарного эндопротезирования без ЭПСТ (n=3).

2.3.2.2 Эндоскопическое ретроградное билиарное эндопротезирование

После завершения диагностического этапа эндоскопического ретроградного вмешательства, подтверждения необходимости билиарного дренирования и выбора типа стента и определения необходимых диаметра и длины, выполнения ЭПСТ непосредственно переходили к этапу эндопротезирования. В желчные

протоки выше опухолевой стриктуры через катетер заводилась струна-проводник. Старались, что кончик струны находился в одном из сегментарных протоков. Далее, по струне-проводнику проводили систему доставки стента: внешнюю, с использованием направляющего катетера и толкателя в случае установки ПЛС, либо собственную – при установке саморасширяющегося металлического эндопротеза. Для адекватного позиционирования стента проксимальный его конец располагали на 1,5-2,0 см выше опухолевой стриктуры, в то время как дистальный конец выступал в ДПК на 1,0-2,0 см. Положение стента оценивали при эндоскопическом и рентгенологическом контроле.

При установке СМС не стремились добиваться мгновенного расправления эндопротеза, применяя баллонную дилатацию, так как благодаря использованию сплава с памятью формы стент расправляется самостоятельно в течении 72 ч. после установки.

В случае выраженной опухолевой стриктуры перед этапом стентирования выполняли механическую дилатацию при помощи специальных жестких конических катетеров различного диаметра (n=5).

При выполнении НБД по предварительно заведенной в желчные протоки струне-проводнику низводили назобилиарный зонд. После проведения его в желчные протоки проксимальнее стриктуры и фиксации благодаря кончику, сворачивающегося в виде «поросычьего хвостика», струна-проводник извлекалась, а назобилиарный зонд выводился через инструментальный канал в просвет верхних отделов ЖКТ при постепенном извлечении аппарата. Далее при помощи назального катетера подходящего диаметра зонд переводился из орального в назальное положение с последующее лигатурной или пластырной фиксацией.

Еще одним вариантом эндоскопического билиарного дренирования является формирование пункционного билиодигестивного соустья под контролем ЭУС. Показания к выполнению таких вмешательств возникают тогда, когда выполнение традиционных миниинвазивных вмешательств, направленных на билиарное дренирование, невозможно, либо сопряжено с высокими рисками:

выраженный дуоденальный стеноз или полная опухолевая обструкция желчного протока в сочетании с тяжелым асцитом и серьезными нарушениями гемостаза. В НМХЦ им. Н.И. Пирогова применяли один из вариантов пункционного билиодигестивного соустья – холедоходуоденостомию. Операцию выполняли в условиях рентген-операционной под общим обезболиванием. Применяли электронный эхоэндоскоп с линейным датчиком (GF-UCT140). При ЭУС в режиме ЦДК определяли бессосудистый участок в зоне непосредственного прилегания задней стенки луковицы ДПК к расширенному общему желчному протоку и выполняли его пункцию иглой диаметром 19G. В желчные протоки вводили контрастное вещество и выполняли холангиографию, определяя взаиморасположение проксимального края опухолевой стриктуры, устья пузырного протока и конфлюэнса. Затем через просвет иглы в проксимальные отделы желчных протоков вводили струну-проводник диаметром 0,035 дюйма. После извлечения иглы по струне-проводнику последовательно вводили бужи диаметрами 6-7-8,5-10Fr, расширяя пункционное отверстие до необходимых 2,5-3,0 мм, обеспечивающих беспрепятственное проведение доставочного устройства короткого (длиной 40-50мм) покрытого СМС. Под рентгенологическим и эндоскопическим контролем осуществляли позиционирование и раскрытие СМС.

2.3.3 Критерии эффективности билиарного дренирования

При оценке адекватности выполненного билиарного дренирования учитывали непосредственные (интраоперационные) признаки, и отсроченные (полученные в ходе клинико-инструментального обследования в послеоперационном периоде).

Интраоперационная оценка адекватности билиарного дренирования:

1. На рентгенологической картине проксимальный кончик стента располагается выше уровня опухолевой стриктуры на 1,5-2,0 см.
2. При эндоскопической картине дистальный кончик стента выступает в двенадцатиперстную кишку на 1,0-2,0 см.

3. По стенту отмечается свободное поступление желчи и введенного контрастного вещества.

4. Рентгенологически отмечается быстрая (в течении 1-10 мин.) полная эвакуация контрастного препарата.

Послеоперационная оценка:

1. Клиническая оценка по снижению интенсивности желтушности кожных покровов и склер, температуры тела (при остром холангите).

2. Падение уровней общего и прямого билирубина в сыворотке крови, уровня лейкоцитоза (при остром холангите).

3. При ультразвуковом контроле – отсутствие признаков билиарной гипертензии.

4. При рентгенологическом контроле – полное или почти полное раскрытие СМС в опухолевой стриктуре, отсутствие признаков миграции стента.

2.4 Методика антеградных чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств.

Антеградные миниинвазивные вмешательства при опухолевой МЖ в подавляющем выполняли в 2 этапа. Первым этапом проводили билиарную декомпрессию желчных протоков посредством чрескожного чреспеченочного наружного или наружно-внутреннего дренирования. Вторым этапом – непосредственно билиарное эндопротезирование СМС, - проводили после купирования или существенного снижения уровня желтухи и нормализации основных биохимических показателей, водно-электролитного баланса и показателей свертываемости крови. Несмотря на то, что в специализированной литературе имеются сообщения об одномоментном дренировании и стентировании желчных протоков на высоте МЖ [22, 107, 123, 151], в своей работе отдаем предпочтение двухэтапному подходу. Во-первых, после этапа предварительного билиарного дренирования выигрывается время для

всестороннего обследования пациента с выяснением характера и распространенности опухолевого процесса, определения ожидаемой продолжительности жизни, тем самым уточняются показания к паллиативному лечению в объеме билиарного эндопротезирования СМС. Во-вторых, двухэтапный подход является более безопасным в плане риска интра- и послеоперационных осложнений.

2.4.1 Оборудование и инструментарий

Антеградные миниинвазивные вмешательства выполняли в специально оборудованной операционной, имеющей необходимый класс защиты от ионизирующего излучения рентгеновского аппарата.

Ультразвуковой контроль осуществляли при помощи УЗ-системы SonoSite M-Turbo® с конвексным УЗ-датчиком 3,5МГц, оснащенного специальными пункционными насадками, обеспечивающими заданное направление для иглы.

Рентгеноскопический контроль осуществляли при помощи цифровой мобильной С-дуги General Electric OEC 9900 Elite.

Для пункции желчных протоков применяли комплекс Коупа, состоящий из иглы 22G, гибкой струны-проводника и стилет-катетера. Для преодоления стриктур желчных протоков применяли манипуляционный катетер, гидрофильные проводники и проводники повышенной жесткости. При дилатации стриктур использовали бужи и баллонные дилататоры различных диаметров (7 и 8Fr). Для наружного или наружно-внутреннего желчеотведения применяли соответствующие дренажи диаметром 7-8,5Fr.

Для контрастирования желчных протоков использовали контрастные препараты «Омнипак 350» и «Оптирей 350».

2.4.2 Техника антеградных чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств

2.4.2.1 Антеградное чрескожное чреспеченочное дренирование

Антеградные чрескожные чреспеченочные вмешательства на желчных протоках выполняли в условиях общей анестезии в положении пациента на спине.

При этом предпочитали эндотрахеальный наркоз, как более стабильный с возможностью контроля дыхательной экскурсии.

Пункцию желчных протоков осуществляли по методике Сельдингера с помощью комплекса Коупа. Подтверждением успешной пункции являлось поступление желчи по каналу иглы после удаления мандрена. Образец желчи направляли на микробиологическое исследование.

Процесс заполнения протоков контрастным препаратом осуществляли при рентгеноскопическом контроле. При этом старались избегать тугого контрастирования желчных протоков для предотвращения билиовенозного и билиолимфатического рефлюксов. Полученная таким образом холангиограмма оценивалась и принималось решение о необходимости выполнения наружного или наружно-внутреннего билиарного дренирования. Несмотря на то, что наружно-внутреннее дренирование является более физиологичным методом желчеотведения, в большинстве случаев предпочтение отдавали наружному варианту, как более безопасном в плане риска развития постманипуляционного панкреатита, и контролируемому, в плане профилактики синдрома «быстрой декомпрессии» желчных протоков. Кроме того, при наружно-внутреннем дренировании темп снижения уровня билирубина, как правило, ниже, чем при наружном желчеотведении [22, 26].

При наружном дренировании через ранее установленный в желчные протоки катетер проводили гибкий проводник, по которому, после извлечения катетера, низводили наружный дренаж диаметром 7-8,5 Fr. При наружно-внутреннем дренировании дренаж диаметром 8,5 Fr низводили по проводнику в ДПК. Установленный дренаж закрепляли на коже методом лигатурой фиксации.

2.4.2.2 Антеградное чрескожное чреспеченочное билиарное эндопротезирование СМС.

Антеградное чрескожное чреспеченочное билиарное эндопротезирование СМС выполняли в качестве второго этапа лечения после полного или частичного разрешения МЖ. Возможность перехода ко второму этапу оценивали по следующим критериям: общее состояние пациента, количество отделяемой

наружу желчи и динамика билирубинемии, спектр микробного обсеменения желчи, выраженность и наличие гнойных осложнений (холангита, холангиогенных абсцессов печени), функциональное состояние печени, проявления полиорганной недостаточности. Как правило, антеградное билиарное эндопротезирование выполняли после снижения уровня общего билирубина ниже 60 мкмоль/л и не ранее 5 суток после выполнения первичного дренирования желчных протоков. Все перечисленные критерии оценивали комплексно, считая малооправданным и рискованным ориентироваться на динамику лишь одного из них.

Через ранее установленный дренаж выполняли холангиографию, при которой оценивали уровень и верхнюю границу опухолевой стриктуры. В желчные протоки проводили гибкий гидрофильный проводник. Затем дренаж удаляли, а по проводнику устанавливали манипуляционный катетер. Далее при помощи катетера и проводника проходили через опухолевую стриктуру в неизмененную часть желчного протока или ДПК и вновь выполняли контрастирование для оценки протяженности и нижней границы стриктуры, а также исключения наличия дополнительных стриктур.

При определении длины устанавливаемого стента исходили из того, что он должен перекрывать стриктуру на 1-2 см с каждого конца. Использовали стенты диаметром 8-10 мм. Для эндопротезирования общего желчного и печеночного протоков при препиллярной установке использовали стенты с полимерным покрытием, в то время как при локализации опухоли в области конfluence и при транспиллярной установке - непокрытые или частично покрытые СМС.

После того, как тип и размер будущего СМС были определены, переходили непосредственно к его установке. Гибкий гидрофильный проводник заменяли на проводник повышенной жесткости, а манипуляционный катетер извлекали. По жесткому проводнику в область стриктуры проводили доставочное устройство СМС и под рентгенологическим контролем осуществляли его позиционирование и раскрытие, ориентируясь на положение рентгеноконтрастных меток на обоих концах и в центральной части стента. Затем доставочное устройство извлекали, а

по оставшемуся в желчных протоках проводнику устанавливали страховочный наружный дренаж.

При разобщении долевых протоков печени выполняли их раздельное стентирование. Для этого доставочные устройства проводили через стриктуры долевых протоков при билобарном доступе, осуществляя их позиционирование и последовательное раскрытие. Билобарное стентирование завершалось установкой двух страховочных дренажей.

На 2-3 сутки выполняли холангиографию через страховочный дренаж и оценивали степень раскрытия стента. При условии свободного поступления контрастного вещества в просвет двенадцатиперстной кишки страховочный дренаж удаляли. Если раскрытия стента не происходило, то выполняли баллонную дилатацию суженного участка, добиваясь практически полного расправления эндопротеза.

2.5 Статические методы обработки результатов

В диссертационном исследовании применены методы описательной (показатели центра распределения, рассеяния, ошибки параметров, частоты) и вариационной статистики.

При сравнении распределений использовались метод дисперсионного анализа, метод Манна-Уитни (в случае распределений, далеких от нормального закона и малых выборок) и сравнение по критерию χ^2 (в случае сравнения частот или долей).

Анализ выживаемости проводился по методу Каплан-Мейера. Статистически значимыми признавались различия, если вероятность возможной ошибки составляла менее 5 % ($p < 0,05$).

Глава 3. Результаты миниинвазивных эндобилиарных вмешательств с установкой СМС как основного этапа паллиативного лечения пациентов с механической желтухой опухолевого генеза.

3.1 Результаты эндоскопического (ретроградного) билиарного эндопротезирования с использованием СМС

Всего эндоскопическая (ретроградная) установка СМС выполнена 46 пациентам. У 12 из них СМС были установлены на высоте МЖ в качестве основного и единственного этапа паллиативного лечения. 18 пациентам имплантация СМС выполнена на фоне разрешающейся МЖ в результате предшествующего билиарного дренирования, а 13 пациентам СМС устанавливался с существенной отсрочкой (1-5 месяцев) после первичного дренирования на фоне уже восстановившегося нормального уровня билирубина. У 3 пациентов эндопротезирование СМС было выполнено без предшествующих приступов МЖ (у одной пациентки эндопротезирование выполнено перед проведением HIFU-абляции МТС рака молочной железы в области ворот печени; еще у 2 пациентов показаниями к стентированию были периампулярные опухоли, диагностированные на «дожелтушной» стадии заболевания).

У 43 пациентов СМС установлен в ходе эндоскопического транспапиллярного вмешательства; 3 пациентам выполнено наложение холедоходуоденального соустья под ЭУС-контролем: одной пациентке на высоте МЖ, двум другим – после предварительного билиарного дренирования путем чрескожной чреспеченочной холецистостомии.

Перечисленные выше условия эндоскопической установки СМС по отношению к стадии МЖ представлены в таблице 19.

Таблица 19. Условия имплантации СМС по отношению к стадии МЖ (N=46)

Условия имплантации СМС	Абс.	Отн.
Без предшествующего билиарного дренирования, в том числе 1 ЭУС-ХДС	12	28,3%
На фоне разрешающейся МЖ после предварительного дренирования, в том числе 2 ЭУС-ХДС	18	21,7%
На фоне нормального уровня билирубина с существенной отсрочкой после первичного дренирования	13	43,5%
Без развития МЖ	3	6,5%
Итого	46	100%

Методы первичной билиарной декомпрессии, которые выполнялись пациентам перед имплантацией СМС, представлены в таблице 20.

Таблица 20. Методы предварительной билиарной декомпрессии перед имплантацией СМС (n=31)

Методы предварительного билиарного дренирования	Абс.	Отн.
НБД	2	6,5%
Эндоскопическая установка ПЛС	18	58,1%
Чрескожная чреспеченочная холецистостомия (ЧЧХ)	6	19,3%
Чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС)	2	6,5%
Хирургические методы:		
Дренирование по Холстеду	1	3,2%
Дренирование по Пиковскому	1	3,2%
Холецистостомия из минидоступа	1	3,2%

3.1.1 Непосредственные результаты эндоскопического (ретроградного) билиарного эндопротезирования СМС

Технический успех эндоскопического билиарного эндопротезирования СМС достигнут у всех 46 пациентов (100%). 20 пациентов (43,5%) ранее были оперированы эндоскопически: у 18 было выполнено эндоскопическое билиарное

эндопротезирование ПЛС и у 2 – НБД. В обоих наблюдениях причиной выполнения НБД явилась выраженная клиническая картина острого гнойного холангита и необходимость регулярной санации желчных протоков. На фоне антибактериальной терапии и санации желчных протоков через явления холангита были купированы. На 12 и 16 сутки после первичного дренирования обоим пациентам выполнено билиарное эндопротезирование СМС. Еще у одной пациентки после наружно-внутреннего дренирования имелась сформированная супрапапиллярная холедоходуоденальная фистула. Во всех перечисленных случаях эндоскопическая имплантация СМС не представляла больших затруднений, так как имел место сформированный ретроградный эндобилиарный доступ.

Напротив, у пациентов, ранее не подвергавшихся эндоскопическим ретроградным вмешательствам, транспапиллярный эндобилиарный доступ зачастую сопровождался существенными трудностями. Так, из 12 пациентов, которым билиарный СМС устанавливался в ходе первичного вмешательства на высоте МЖ, у 6 имелся дуоденальный стеноз той или иной степени выраженности за счет компрессии опухолевым процессом или инвазии. Еще у 3 пациентов эндоскопический ретроградный доступ был существенно затруднен из-за выраженности и протяженности опухолевой стриктуры.

В 3 наблюдениях эндоскопический ретроградный доступ оказался неосуществим. У одной пациентки 73 лет с раком ГПЖ, поступившей на высоте 5-ти недельной МЖ, предпринятые дважды попытки выполнения традиционного эндоскопического вмешательства оказались безуспешными из-за полной опухолевой окклюзии интрапанкреатической части желчного протока.

У двух других больных МЖ уже была разрешена путем чрескожной чреспеченочной холецистостомии под УЗ-контролем. Однако при попытке выполнения основного этапа паллиативного лечения в объеме эндоскопического транспапиллярного эндопротезирования СМС у одной из них интрапанкреатическая часть желчного протока оказалась полностью непроходимой из-за протяженной опухолевой стриктуры, а у другого пациента

имелся выраженный дуоденальный опухолевый стеноз, не позволивший провести дуоденоскоп в нисходящую часть ДПК для осуществления транспапиллярного эндобилиарного доступа.

От выполнения антеградного билиарного дренирования было решено отказаться у всех 3 пациентов: у первой пациентки – из-за тяжелого асцита и значимой коагулопатии; у остальных – из-за высоких рисков, связанных с пункцией нерасширенных внутрипеченочных желчных протоков (оба пациента имели функционирующие ЧЧХ).

Во всех трех наблюдениях оптимальной тактикой посчитали создание холедоходуоденального соустья под ЭУС-контролем (ЭУС-ХДС). У пациента с дуоденальным стенозом предварительно выполнили дуоденальное эндопротезирование непокрытым пилорoduоденальным СМС.

Описание данного вмешательства будет представлено в следующем клиническом наблюдении:

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Ц., 73 лет госпитализирована в Пироговский Центр в феврале 2012 г. с жалобами на желтушность кожных покров и склер, общую слабость, похудание на 13 кг за 4 месяца. Из анамнеза известно, что дважды, в августе и декабре 2011 г., пациентка проходила обследование по месту жительства, однако патологии выявлено не было. Пожелтение кожных покровов и склер, потемнение мочи появились за 3 недели до поступления.

Уровень общего билирубина при поступлении составил 339 мкмоль/л.

По данным проведенного инструментального обследования в объеме УЗИ, МСКТ и МРХПГ у пациентки выявлена опухоль головки поджелудочной железы IV стадии с компрессией дистальных отделов общего желчного протока (ОЖП), развитием выраженной панкреатической и билиарной гипертензии, механической желтухи, метастатическое поражение печени, асцит (Рисунок 6).

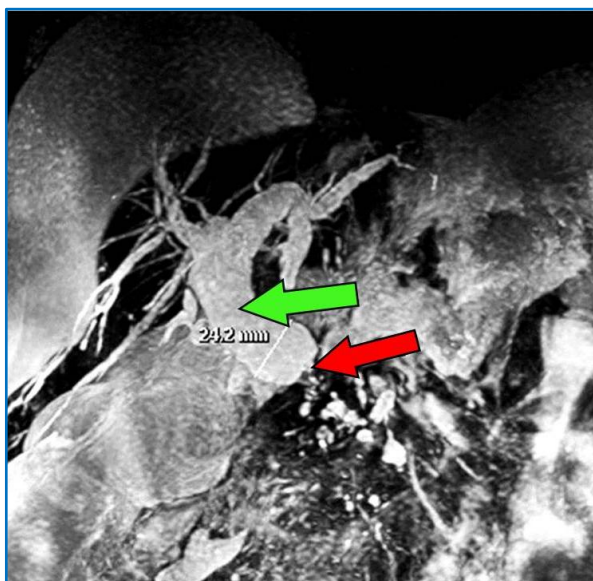


Рисунок 6. Магнитно-резонансная холангиопанкреатикография (МРХПГ).

(Красная стрелка - опухолевая окклюзия интрапанкреатической части ОЖП;
зеленая стрелка - супрастенотическое расширение ОЖП)

При эндоскопической ультрасонографии установлено, что также имеется опухолевая инвазия воротной вены и панкреатодуоденальной артерии(рисунок 7).



Рисунок 7. Эндосонографическая картина (комментарии в тексте)

По экстренным показаниям, дважды с разницей в 2 суток, были предприняты попытки выполнения ЭРХПГ с целью ретроградного билиарного

дренирования, которые не удалось из-за полной опухолевой окклюзии дистального отдела ОЖП. Выполнение антеградного вмешательства было сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений ввиду наличия тяжелого асцита и выраженных нарушений свертывающей системы крови. Учитывая выраженную билиарную гипертензию, невозможность эндоскопического транспапиллярного билиарного дренирования и высокий риск развития осложнений при антеградном дренировании принято решение о наложении холедоходуоденального соустья под ЭУС – и рентгенологическим контролем.

При ЭУС на задненижней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки определена зона наближайшего прилегания ретродуоденального отдела ОЖП. В режиме цветового доплеровского картирования выбрано акустическое окно без значимых сосудистых структур и намечена оптимальная пункционная трасса. Иглой 19 G под контролем ЭУС выполнена пункция ОЖП, в его просвет введено контрастное вещество и произведена холангиография (рисунки 8,9).

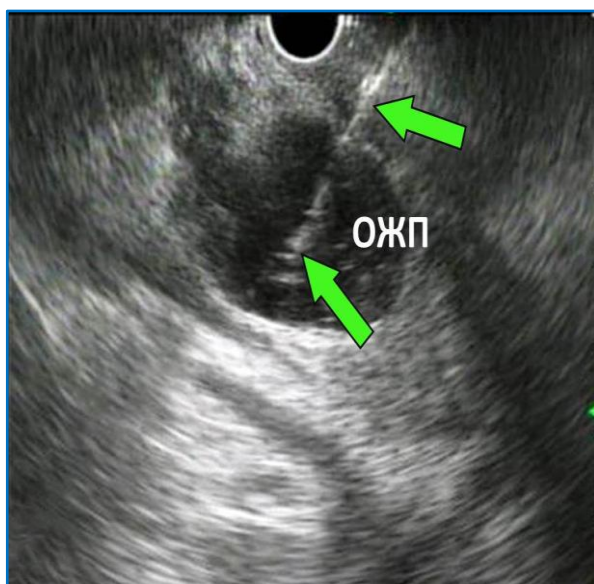


Рисунок 8. Пункция ОЖП под контролем ЭУС
(стрелки указывают на иглу в просвете расширенного ОЖП)

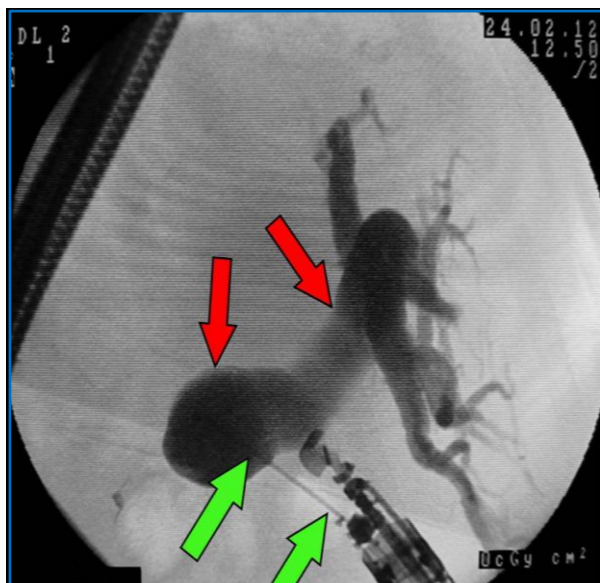


Рисунок 9. Рентгеновская холангиография под контролем ЭУС
(Красные стрелки – расширенные ОЖП и ОПП; зеленые стрелки – пункционная игла)

Через просвет иглы в желчные протоки установлена нитиоловая струна-проводник диаметром 0,035 дюйма, после чего игла извлечена (рисунок 10).

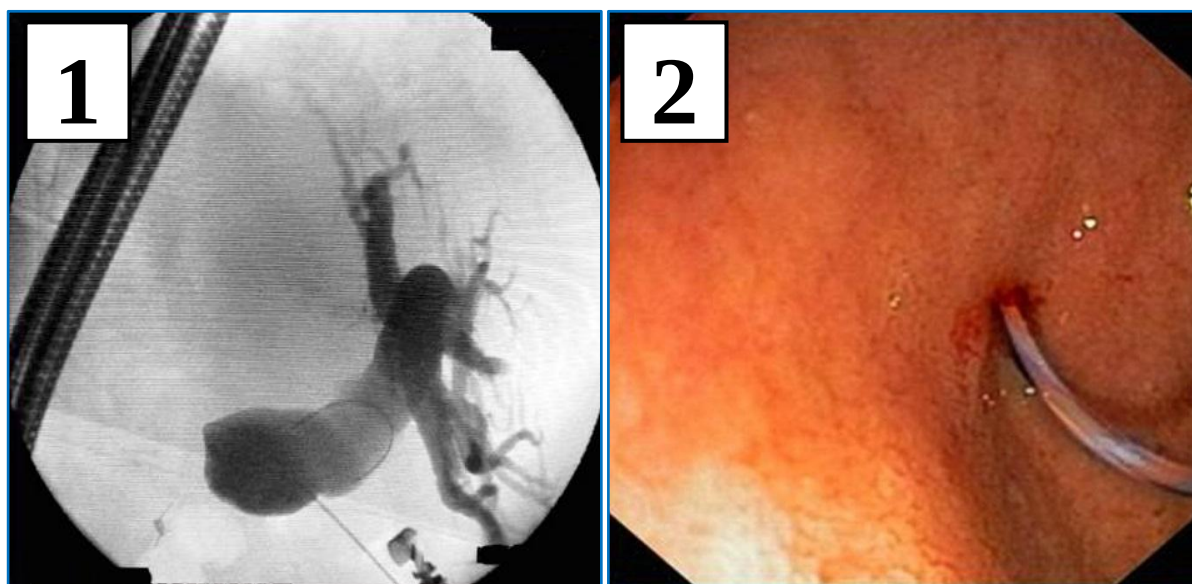


Рисунок 10. Проведение нитиоловой струны-проводника
(1 - рентгенологическая картина;
2 – эндоскопическая картина после извлечения иглы)

Пункционное соустье расширено последовательно проведенными по струне-проводнику пластиковыми коническими дилататорами Soehendra до диаметра 3 мм (рисунок 11).



Рисунок 11. Расширение пункционного отверстия дилататором Soehendra.

Затем, по струне-проводнику в просвет ОЖП низведена система доставки покрытого саморасширяющегося нитинолового стента и осуществлено его раскрытие (рисунок 12).



Рисунок 12. Эндоскопическая картина сформированного холедоходуodenального соустья на покрытом СМС

Время оперативного вмешательства составило 75 мин. Интра- и послеоперационных осложнений не возникло.

Ближайший послеоперационный период также протекал гладко. Клинически отмечено постепенное разрешение желтухи, при контрольном биохимическом анализе крови на 4 сутки констатировано снижение уровня общего билирубина до 80 мкмоль/л. На 7 сутки после вмешательства пациентка выписана из стационара в относительно удовлетворительном состоянии.

У 43 пациентов эндоскопический эндобилиарный доступ осуществлялся транспапиллярно. Перед имплантацией СМС считали необходимым выполнение рассечения БДС (ЭПСТ) для профилактики постманипуляционного панкреатита. У пациентов с предшествующей эндоскопической билиарной декомпрессией (n=18) перед имплантацией СМС оценивали протяженность ранее выполненного рассечения БДС и, при необходимости, имеющийся разрез расширяли канюляционным способом. Двум пациентам с выраженными нарушениями гемостаза на фоне желтухи выполнили баллонную дилатацию.

Все варианты эндоскопического эндобилиарного доступа перед эндопротезированием СМС представлены в таблице 21.

Таблица 21. Варианты эндобилиарного доступа при эндопротезировании СМС (N=46)

Вариант эндобилиарного доступа	Абс.	Отн.
Канюляционная ЭПСТ	13	28,2%
Надсекающая + канюляционная ЭПСТ	6	13%
Предшествующая ЭПСТ:		
протяженность достаточна	14	30,4%
дополнительная ЭПСТ	6	13%
Без ЭПСТ	2	4,4%
Баллонная дилатация	2	4,4%
ЭУС-ХДС	3	6,6%

3.1.2 Осложнения эндоскопического (ретроградного) билиарного эндопротезирования саморасширяющимися металлическими стентами.

Из 46 пациентов, которым было выполнено эндоскопическое билиарное эндопротезирование СМС, осложнения развились у 8 пациентов (17,4%). К интраоперационным осложнениям относили кровотечение из краев папиллотомического разреза и различного рода перфорации ДПК, желчного или панкреатического протоков, возникающие в ходе манипуляций дуоденоскопом или различными инструментами (I-IV типы по классификации Stapfer [185]). К послеоперационным осложнениям относили развитие острого постманипуляционного панкреатита, а также таких инфекционных осложнений как острый гнойный холангит и острый холецистит. У одного из восьми пациентов имели место сразу 2 осложнения: интраоперационное кровотечение из рассеченного БДС и острый постманипуляционный панкреатит.

3.1.2.1 Интраоперационные осложнения

Следует отметить, что таких грозных осложнений как ретродуоденальная перфорация при эндоскопическом билиарном эндопротезировании СМС в наших наблюдениях не встречалось.

У 2 пациентов при выполнении ЭПСТ развилось кровотечение из краев разреза. У одного из них ЭПСТ производилась типичным (канюляционным) способом, у другого - после нескольких неудачных попыток - атипичным. В первом случае гемостаз достигнут после инфильтрации тканей БДС физиологическим раствором с добавлением 0,1% раствора адреналина в разведении (10:1). Во втором случае кровотечение носило более интенсивный характер и остановилось только после установки СМС в результате механической компрессии зоны кровотока стенками стента.

В обоих случаях СМС устанавливался на высоте МЖ в качестве первого и единственного этап паллиативного лечения, без предшествующего билиарного дренирования.

3.1.2.2 Послеоперационные осложнения

Острый постманипуляционный панкреатит развился у 6 пациентов после имплантации СМС. У 4 пациентов билиарное эндопротезирование СМС выполнялось за один этап, на высоте МЖ. При этом у одного из них установка СМС осложнилась интраоперационным кровотечением из краев папиллотомического разреза с последующим эндоскопическим гемостазом. Еще в 2-х наблюдениях острый панкреатит развился после замены пластикового эндопротеза на СМС.

В двух наблюдениях острый постманипуляционный панкреатит развивался после билиарного эндопротезирования СМС по поводу опухолевого поражения общего желчного протока, еще в трех – по поводу опухоли общего печеночного протока. У одного пациента имелись метастазы колоректального рака с поражением области ворот печени и компрессией внепеченочных желчных протоков.

В соответствии с современными принципами профилактики постманипуляционного панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств, в Пироговском Центре в первые сутки все пациенты подлежали активному наблюдению с контролем уровня сывороточной α -амилазы через 3, 6 и 12 часов после операции. При 3-х кратном превышении данным показателем верхней границы нормы ситуация расценивается как угрожающая по риску развития острого постманипуляционного панкреатита. Такие пациенты подлежат переводу в палату интенсивной терапии для проведения так называемой «терапии обрыва». При выраженном болевом синдроме и резком повышении уровней α -амилазы и липазы сыворотки крови выполняется стентирование панкреатического протока.

Следует отметить, что при остром постманипуляционном панкреатите стентирование панкреатического протока направлено на восстановление проходимости терминального отдела и устья протока, нарушенной вследствие отека или компрессии транспапиллярно установленным билиарным СМС, и эффективно лишь в течение 1-2 сут. от развития этого осложнения. В более

поздние сроки, когда развивается активное воспаление поджелудочной железы с внутриорганной активацией протео- и липолитических ферментов, панкреатическое стентирование уже неэффективно.

В одном наблюдении имела место лишь изолированная амилаземия с подъемом уровня сывороточной амилазы до 850 Ед/л без болевого синдрома и признаков воспалительных изменений при УЗИ. В трех других наблюдениях имел место острый отечный панкреатит легкой степени выраженности с повышениями уровней сывороточных α -амилазы и липазы в пределах 450-950 Ед/л и 900-2500 Ед/л соответственно. У всех 4 пациентов острый панкреатит удалось разрешить консервативными методами с проведением так называемой терапии «обрыва».

В двух наблюдениях повышение α -амилазы и липазы сыворотки крови носило более выраженный характер, достигая значений 2000-6000 Ед/л, при УЗИ обследовании констатирован острый отечный панкреатит с умеренной панкреатической гипертензией. С целью декомпрессии выполнено стентирование панкреатического протока прямым коротким (40 мм) пластиковым эндопротезом диаметром 5 Fr, проводилась терапия «обрыва» с положительным эффектом в виде быстрого регресса клинической и лабораторной картины.

Следует отметить, что стентирование панкреатического протока при остром постманипуляционном панкреатите направлено на восстановление проходимости терминального отдела и устья протока, нарушенной вследствие отека или компрессии транспапиллярно установленным билиарным СМС, и эффективно лишь в течение 1-2 сут. от развития этого осложнения. В более поздние сроки, когда развивается активное воспаление поджелудочной железы с запуском внутриорганной активации протео- и липолитических ферментов, приводящее к каскадному высвобождению кининов и цитокинов с резким повышением сосудистой проницаемости и отеком стромы железы, панкреатическое стентирование неэффективно.

Острый холецистит развивался в одном наблюдении у пациентки с опухолью общего печеночного протока, которой имплантированный покрытый СМС перекрыл аномально низко расположенное устье пузырного протока, нарушив

отток желчи из желчного пузыря. Пациентке выполнено чрескожное чреспеченочное наружное дренирование желчного пузыря (ЧЧХ) под контролем УЗИ с последующим разрешением острого холецистита.

Структура осложнений эндоскопического билиарного эндопротезирования СМС в зависимости от локализации опухолевого процесса представлена в таблице 22.

Таблица 22. Виды осложнений эндоскопического билиарного эндопротезирования в зависимости от локализации опухолевого процесса (N=46)

Виды осложнений	Проксимальный опухолевый блок		Дистальный опухолевый блок	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Кровотечение из рассеченного БДС	-	-	2	4,4%
Острый постманипуляционный панкреатит	3	6,6%	3	6,6%
Острый холецистит	-	-	1	2,2%
ВСЕГО	3	6,6%	6	13,2%

Из представленных в таблице данных следует, что доли осложнений у пациентов с дистальным уровнем опухолевого блока в 2 раза превышала уровень осложнений при проксимальном уровне: 13,2% против 6,6%. Однако расчет относительной частоты развития осложнений в зависимости от уровня опухолевого блока выявил противоположную тенденцию (таблица 23).

Таблица 23. Относительная частота осложнений эндоскопического билиарного эндопротезирования в зависимости от уровня опухолевого блока (N=46)

	Проксимальный опухолевый блок (n=12)	Дистальный опухолевый блок (n=34)
Число осложнений	5	4
Относительная частота	41,7%	11,8%

То есть, осложнения при проксимальном уровне опухолевого блока развивались почти в 4 раза чаще, чем при дистальном.

Обращает на себя внимание, что несмотря на то, что пациенты с раком ГПЖ были в абсолютном большинстве (56,5%), среди них не было зафиксировано ни одного случая развития острого постманипуляционного панкреатита. Это обстоятельство подтверждается данными многочисленных исследований, упоминаемых в специализированной литературе, и объясняется тем, что при росте опухоли панкреатическая гипертензия нарастает достаточно медленно, постепенно, тем самым как бы «тренируя» железу, повышая ее устойчивость к развитию острого панкреатита.

Лечебная тактика, которая применялась при развитии осложнений билиарного эндопротезирования СМС, представлена в таблице 24.

Таблица 24. Методы лечения осложнений билиарного эндопротезирования СМС

Вид осложнения	Абс.	Отн.	Методы лечения
Кровотечение из рассеченного БДС	2	4,4%	Инфильтрационный гемостаз – 1 Транспапиллярная установка СМС – 1
Постманипуляционный панкреатит:	6	13,2%	} Консервативная терапия – 4 Стентирование ПП – 2
Изолированная амилаземия	1	2,2%	
ОП легкой степени	3	6,6%	
ОП умеренный	2	4,4%	
Тяжелый	-	-	
Острый холецистит	1	2,2%	Микрохолецистостомия – 1
ВСЕГО	9	19,6%	

При анализе структуры послеоперационных осложнений эндоскопического (ретроградного) эндобилиарного протезирования оказалось, что 5 из 9 осложнений развились у пациентов, которым билиарное эндопротезирование выполнялось в один этап на высоте МЖ без предшествующего этапа билиарной декомпрессии. Также обращает на себя внимание, что среди пациентов с

послеоперационными осложнениями не было тех, которым выполнялось наложение билиодигестивного соустья под контролем ЭУС. Однако опыт всего лишь трех наблюдений не позволяет сформировать мнение о безопасности метода и необходимо дальнейшее накопление и обобщение опыта подобных вмешательств.

Таким образом, уровень послеоперационных осложнений эндоскопического (ретроградного) эндопротезирования СМС при опухолевых заболеваниях органов БПДЗ составил 19,6%, что сопоставимо со средними литературными данными – 21% (8-34%) [146, 199, 218].

3.1.3 Послеоперационная летальность

Среди 46 пациентов, которым было выполнено билиарное эндопротезирование СМС, отмечено 2 летальных исхода в раннем послеоперационном периоде. В одном наблюдении смерть наступила на фоне острого нарушения мозгового кровообращения. В другом - на фоне острого инфаркта миокарда. То есть, оба летальных исхода не были связаны с эндоскопическим вмешательством.

Таким образом, общая госпитальная летальность составила 4,3%.

3.1.4 Отдаленные результаты эндоскопического (ретроградного) билиарного эндопротезирования СМС

С 2010 года по февраль 2016 г. эндоскопическое билиарное эндопротезирование СМС выполнено 46 пациентам с опухолевыми заболеваниями органов БПДЗ, осложненных МЖ. Отслежены отдаленные результаты паллиативного эндоскопического лечения с билиарным эндопротезированием СМС у 39 пациентов. Судьба еще 7 (15,2%) больных остается неизвестной по причине смены места жительства, контактных сведений и пр.

По состоянию на апрель 2016 в живых остаются 6 пациентов. При оценке отдалённых результатов билиарного эндопротезирования СМС изучению подлежали такие показатели, как продолжительность функциональной

состоятельности имплантированного эндопротеза, которую оценивали по продолжительности безжелтушного периода после имплантации стента и количеству повторных интервенций для восстановления проходимости желчных протоков, частоту и сроки развития опухолевого дуоденального стеноза, и, наконец, продолжительность жизни пациентов после имплантации СМС.

3.1.4.1 Окклюзия СМС и рецидивы МЖ

При динамическом наблюдении за пациентами после эндоскопического билиарного эндопротезирования СМС рецидив МЖ был отмечен у 5 пациентов из 46 (10,9%), что потребовало их повторной госпитализации для восстановления билиарной проходимости.

Сроки повторных госпитализаций пациентов с рецидивом МЖ после билиарного эндопротезирования СМС представлены в таблице 25.

Таблица 25. Сроки развития рецидива МЖ после имплантации билиарного СМС (N=46)

Сроки развития рецидива МЖ	Число наблюдений	
	Абс.	Отн.
До 6 мес.	-	-
От 6 до 9 мес.	3	6,6%
От 9 до 12 мес.	1	2,2%
Более 12 мес.	1	2,2%
ВСЕГО	5	11%

Таким образом, у большей части пациентов срок функциональной состоятельности СМС находился в пределах 6-12 мес., что в целом соответствует имеющимся в специализированной литературе данным.

При выполнении ЭРХПГ оказалось, что в 3 наблюдениях причиной рецидива МЖ оказалась окклюзия билиарного эндопротеза бактериально-билиарными депозитами, в 1 – разрастание опухоли в зоне проксимального конца стента с перекрытием его просвета, и в еще 1 наблюдении причиной рецидива

МЖ оказалась компрессия правого печеночного протока увеличенным лимфатический узлом, развившаяся через 3 месяца после имплантации СМС при сохранении функции последнего. Во всех наблюдениях восстановить проходимость желчных протоков удалось миниинвазивным путем в ходе эндоскопического ретроградного вмешательства. Причины рецидива МЖ и методы восстановления билиарной проходимости представлены в таблице 26.

Таблица 26. Причины рецидива МЖ и методы восстановления билиарной проходимости (N=46)

Причины рецидива МЖ	Абс.	Отн.	Метод восстановления билиарной проходимости
Окклюзия стента бактериально-билиарными депозитами	3	6,5%	Эндоскопическая механическая санация стента
Разрастание опухоли в области проксимального конца стента с перекрытием его просвета	1	2,2%	Рестенирование СМС «стент в стент»
Компрессия правого печеночного протока увеличенным лимфатическим узлом	1	2,2%	Стентирование правого печеночного протока пластиковым стентом

3.1.4.2 Развитие опухолевого дуоденального стеноза

Развитие дуоденального стеноза, обусловленного компрессией или инвазией опухолевым процессом луковицы ДПК, зоны бульбодуоденального перехода и проксимальной части нисходящей части ДПК, имело место 7 (15,2%) пациентов. Сроки развития нарушения дуоденальной проходимости той или иной степени выраженности колебались от 5 до 12 мес. (в среднем, 8,5 мес.). Соответствующие данные о сроках развития дуоденального стеноза представлены в таблице 27.

Таблица 27. Сроки развития дуоденального стеноза у пациентов с опухолевыми заболеваниями органов БПДЗ после ретроградной установки СМС (N=46)

Сроки развития дуоденального стеноза	Число больных	
	Абс.	Отн.
5 мес.	1	2,2%
7 мес.	2	4,4%
9 мес.	2	4,4%
11 мес.	1	2,2%
12 мес.	1	2,2%
ВСЕГО	7	15,4%

3.1.4.3 Продолжительность жизни пациентов после эндоскопической имплантации билиарного СМС

Из 46 пациентов, которым было выполнено эндоскопическое билиарное эндопротезирование СМС, умерли 33 пациента, остаются в живых 6. Судьба еще 7 пациентов остается неизвестной ввиду потери контакта по разным причинам. Сведения о сроках продолжительности жизни всех 33 пациентов после эндоскопического билиарного эндопротезирования СМС представлены в таблице 28.

Таблица 28. Продолжительность жизни пациентов после эндоскопического билиарного эндопротезирования СМС (n=33)

Срок жизни	Кол-во пациентов
До 1 месяца	2
1-2 месяца	1
2-3 месяца	-
3-4 месяца	-
4-5 месяцев	-
5-6 месяцев	-
6-7 месяцев	7

7-8 месяцев	10
8-9 месяцев	5
9-10 месяцев	4
10-11 месяцев	-
11-12 месяцев	-
12-13 месяцев	2
13-14 месяцев	-
14-15 месяцев	1
15-16 месяцев	-
17-18 месяцев	1
ВСЕГО	33

Из представленных в таблице данных следует, что большинство пациентов (78,8%) умерли в сроки от 6 до 10 месяцев после эндоскопической имплантации билиарного СМС. 1 пациентка скончалась на 34 сутки после наложения холедоходуоденального соустья под контролем ЭУС на фоне быстрого прогрессирования онкологического процесса, раковой кахексии и интоксикации.

Для вычисления медианы продолжительности жизни составлена таблица расчёта показателей (таблица 29):

Таблица 29. Показатели для расчёта медианы продолжительности жизни

Группы	Середина интервала, x_i	Кол-во, f_i	$x_i * f_i$	Накопленная частота, S
0 - 1	0.5	0	0	0
1 - 2	1.5	1	1.5	1
2 - 3	2.5	0	0	1
3 - 4	3.5	1	3.5	2
4 - 5	4.5	1	4.5	3
5 - 6	5.5	0	0	3
6 - 7	6.5	7	45.5	10
7 - 8	7.5	10	75	20
8 - 9	8.5	5	42.5	25
9 - 10	9.5	4	38	29
10 - 11	10.5	0	0	29
11 - 12	11.5	0	0	29
12 - 13	12.5	2	25	31
13 - 14	13.5	0	0	31

14 - 15	14.5	1	14.5	32
15 - 16	15.5	0	0	32
16 - 17	16.5	0	0	32
17 - 18	17.5	1	17.5	33
ИТОГО		33	267.5	

При расчёте медианы продолжительности жизни пациентов была использована следующая формула:

— — , то есть, подставляя полученные показатели, получаем: — — 7,65 мес.

Таким образом, медиана продолжительности жизни пациентов после эндоскопического билиарного эндопротезирования составила 7,65 мес., что, в целом, меньше средней продолжительности функционирования СМС по данным специализированной литературы и нашим. Данное обстоятельство может служить подтверждением адекватности избранной тактики данного типа эндопротезов у этих больных по результатам предоперационного обследования.

Для учета цензурированных наблюдений (7 пациентов) выполнена множительная оценка функции выживаемости пациентов ретроградной группы методом Каплана-Мейера (рисунок 13).

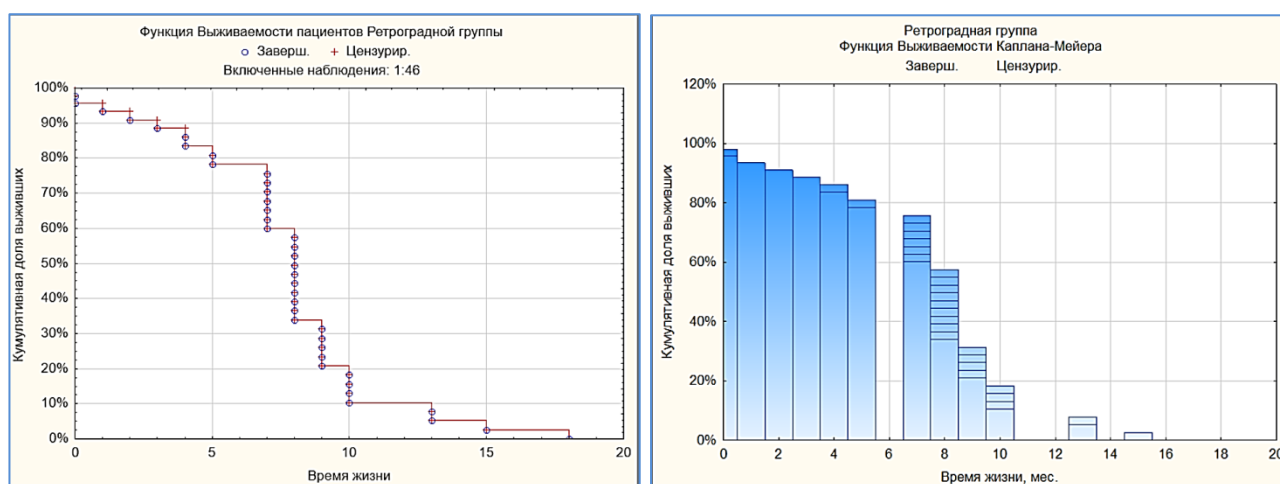


Рисунок 13. Оценка выживаемости пациентов ретроградной группы после имплантации СМС (N=46).

3.2.5 Заключение по подглаве

Таким образом, эндоскопическое билиарное эндопротезирование при помощи СМС является высоко эффективным методом для выполнения основного этапа паллиативного лечения пациентов с опухолевыми заболеваниями органов БПДЗ, осложненными нарушением проходимости внепеченочных желчных протоков. Частота технического успеха установки СМС достигла 100%, что объясняется, прежде всего, тем, что большинству пациентов в различные сроки перед стентированием выполнялась первичная эндоскопическая билиарная декомпрессия желчных протоков, и, таким образом, имелся сформированный транспапиллярный доступ.

Общий уровень осложнений эндоскопического билиарного эндопротезирования составил 19,8%.

При анализе интра- и ранних послеоперационных осложнений выявлены достоверные различия по частоте их развития у пациентов, перенесших первичное билиарное дренирование и пациентами, эндопротезирование которым выполнялось на высоте МЖ без предшествующего билиарного дренирования (5 из 9 осложнений развились у пациентов при одноэтапном эндоскопическом эндопротезировании СМС).

Статистически достоверные различия по относительной частоте послеоперационных осложнений выявлены также при эндоскопическом билиарном эндопротезировании СМС в зависимости от уровня опухолевого блока внепеченочных желчных протоков. При проксимальном уровне опухолевого блока относительная частота осложнений составила 41,7%, а при дистальном уровне – 11,8%. При этом тяжесть развившихся послеоперационных осложнений достоверно не различалась.

Уровень госпитальной летальности составил 4,3%.

Рецидивы МЖ развились у 11% пациентов в сроки от 6 до 12 месяцев.

Частота развития дуоденального стеноза в отдаленном послеоперационном периоде составила 15,4%.

Медина выживаемости пациентов ретроградной группы составила 7,65 мес.

3.2 Результаты антеградного чрескожного чреспеченочного билиарного эндопротезирования СМС

Всего антеградное чрескожное чреспеченочное стентирование выполнено 44 пациентам. За исключением 2 наблюдений, во всех остальных случаях антеградное билиарное эндопротезирование СМС выполнено после предварительного этапа антеградного чрескожного чреспеченочного дренирования в сроки от 5 до 111 суток. Данные сроки были обусловлены различными причинами: необходимостью дообследования больных с уточнением лечебной тактики, стабилизацией состояния и коррекцией метаболических нарушений и возникших осложнений, наконец, личными обстоятельствами некоторых пациентов. Одноэтапное антеградное билиарное эндопротезирование СМС выполнено у 2 пациентов. У одного из них, оперированного годом ранее по поводу рака желудка, имело место прогрессирование заболевания с метастазами в ГПЖ и ворота печени, однако имелись лишь начальные признаки развития билиарной гипертензии и МЖ. Другой пациентке, перенесшей операцию энуклеации инсулиномы ГПЖ, осложнившуюся деструктивным панкреатитом с формированием наружного желчного свища, выполнялась попытка эндоскопического ретроградного эндопротезирования, однако из-за выраженной деформации ОЖП установить стент не удалось. В таблице 30 представлены условия имплантации СМС по отношению к стадии МЖ.

Таблица 30. Условия антеградной имплантации СМС по отношению к стадии МЖ (N=44)

Условия имплантации СМС	Абс.	Отн.
Без предшествующего билиарного дренирования	2	4,5%
На фоне разрешающейся МЖ	31	70,5%
На фоне нормального уровня билирубина с существенной отсрочкой после первичного дренирования	11	25,0%

Сведения о вариантах предварительной антеградной декомпрессии желчных протоков, выполненных пациентам перед этапом билиарного эндопротезирования СМС, представлены в таблице 31.

Таблица 31. Различные варианты предварительного антеградного билиарного дренирования перед эндопротезированием СМС (N=44)

Методы антеградного билиарного дренирования	Абс.	Отн.
ЧЧХ	5	11,4%
ЧЧХ + ЧЧХС наружная	2	4,5%
ЧЧХС наружная	29	65,9%
ЧЧХС наружно-внутренняя	5	11,4%
Эндоскопическое билиарное эндопротезирование пластиковым стентом	1	2,3%
Без предварительного дренирования	2	4,5%

Из представленных в таблице данных следует, что подавляющему большинству пациентов (70,4%) с целью билиарной декомпрессии на этапе предварительного дренирования выполнялось наружное желчеотведение посредством ЧЧХС. Выбор именно этого способа декомпрессии объясняется относительной технической простотой, высокой эффективностью, возможностью осуществления дозированной декомпрессии желчных протоков и безопасностью в плане риска интра- и послеоперационных осложнений.

С функционирующими чрескожными чреспеченочными холецистостомами (ЧЧХ), как правило, поступали пациенты, дренированные в других лечебных учреждениях, имеющих более ограниченную материально-техническую базу и потому не обладающих возможностями выполнения других миниинвазивных вмешательств антеградного билиарного дренирования.

3.2.1 Непосредственные результаты антеградного чрескожного чреспеченочного билиарного эндопротезирования СМС

Технически чрескожное чреспеченочное дренирование удалось выполнить у всех 44 пациентов. У 36 пациентов имел место сформированный в ходе первичного чрескожного чреспеченочного дренирования антеградный доступ.

Из 44 пациентов у 30 (68,2%) пациентов доступ осуществлялся через протоки левой доли печени, у 7 (15,9%) пациентов – через правые печеночные протоки, и наконец, еще у 7 (15,9%) больных, с разобщением долевого протока, – осуществлялся билобарно. У 32 (72,7%) пациентов были установлены полностью покрытые СМС и у 12 (27,3%) - частично покрытые СМС.

У 21 (47,7%) пациента выполнена транспапиллярная установка СМС, у 18 (40,9% - препапиллярная, еще у 5 (11,4%) – Т-образное стентирование. У 4(9,1%) больных в раннем послеоперационном периоде возникала необходимость в коррекции положения стента при неполном или неадекватном дренировании долевого или сегментарного протока.

3.2.2 Осложнения антеградного чрескожного чреспеченочного билиарного эндопротезирования СМС

После антеградного чрескожного чреспеченочного билиарного эндопротезирования СМС различные осложнения развились у 8 (18,2%) пациентов. В 2 наблюдениях имела место гемобилия, проявившаяся поступлением крови и сгустков по катетеру или страховочному дренажу во время или после завершения операции. В обоих случаях кровотечение было остановлено консервативными методами и не рецидивировало.

Еще у 2 больных, которым была выполнена транспапиллярная установка СМС, развился острый постманипуляционный панкреатит умеренного течения, разрешившийся на фоне проведения «терапии обрыва» в условиях палаты интенсивной терапии.

У 1 пациента, которому при антеградном билиарном эндопротезировании дополнительно выполнялась пункция правых печеночных протоков, развилась

эмпиема плевры, повлекшая за собой торакоскопическое дренирование плевральной полости.

Еще у 1 пациента наблюдалось ограниченное подпеченочное скопление желчи без признаков инфицирования, диагностированное на 3-е сутки после эндопротезирования. Была выполнена пункция подпеченочного пространства с аспирацией содержимого под контролем УЗИ.

В 1 наблюдении после стентирования общего печеночного протока развился острый холецистит вследствие компрессии устья пузырного протока стенкой покрытого СМС.

И, наконец, еще у 1 пациента в ходе антеградного стентирования ОПП при холангиографии были выявлены 3 конкремента на уровне конfluence. Два из них удалось извлечь, а третий мигрировал в проксимальном направлении в один из сегментарных протоков левой доли печени. После установки СМС стента на 2 сутки послеоперационного периода было отмечено увеличение количества отделяемой по страховочному дренажу желчи. При фистулографии оказалось, что причиной явилась обструкция просвета установленного СМС вклинившимся конкрементом. Пациенту было выполнено комбинированное миниинвазивное вмешательство из антеградного и эндоскопического (ретроградного) доступов (рандеву) с литотрипсией и экстракцией образовавшихся фрагментов транспапиллярным путем. В дальнейшем препятствий желчеоттоку не наблюдалось и страховочный дренаж был удален.

У одного пациента, которому билиарное эндопротезирование СМС сочеталось с чрескожной чреспеченочной пункцией очагового образования печени, в послеоперационном периоде развилось умеренное внутрибрюшное кровотечение из места пункции, которое удалось остановить в ходе экстренной лапароскопической операции. Однако данное осложнение не было связано непосредственно с антеградной установкой СМС и потому не было включено в статистику осложнений антеградного стентирования.

В таблице 32 представлены данные об осложнениях, возникших после антеградного билиарного эндопротезирования СМС в зависимости от уровня опухолевого блока внепеченочных желчных протоков.

Таблица 32. Осложнения антеградной установки СМС в зависимости от уровня опухолевого блока внепеченочных желчных протоков (N=44)

Виды осложнений	Проксимальный опухолевый блок (n=22)		Дистальный опухолевый блок (n=22)	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Гемобилия	-	-	2	4,5%
Постманипуляционный панкреатит умеренного течения	1	2,3%	1	2,3%
Пункция правого плеврального синуса с развитием эмпиемы плевры	-	-	1	2,3%
Острый холецистит	1	2,3%	-	-
Подпеченочное жидкостное скопление желчи	-	-	1	2,3%
Вклинение конкремента в просвет СМС	1	2,3%		
ВСЕГО	3	6,8%	5	11,4%

Из представленных в таблице данных следует, что развития осложнений после антеградного чрескожного чреспеченочного эндопротезирования СМС при дистальном уровне опухолевого блока оказалась существенно выше, чем при проксимальном: 11,4% против 6,8%. Расчет относительной частоты развития осложнений в зависимости от уровня опухолевого блока представлен в таблице 33

Таблица 33. Относительная частота осложнений антеградного стентирования в зависимости от уровня опухолевого блока

	Проксимальный опухолевый блок (n=22)	Дистальный опухолевый блок (n=22)
Количество осложнений	3	5
Относительная частота	3/22 (13,6%)	5/22 (22,7%)

То есть, при дистальном уровне опухолевого блока относительная частота осложнений была почти в 2 раза выше, чем при проксимальном уровне.

Методы лечения развившихся осложнений после антеградного чрескожного чреспеченочного эндопротезирования СМС отображены в таблице 34.

Таблица 34. Методы лечения осложнений антеградного чрескожного чреспеченочного эндопротезирования СМС (N=44)

Вид осложнения	Абс.	Отн.	Методы лечения
Гемобилия	2	4,5%	Консервативное лечение
Постманипуляционный панкреатит умеренного течения	2	4,5%	Консервативное лечение
Пункция правого плеврального синуса с развитием эмпиемы плевры	1	2,3%	Торакоскопическая санация и дренирование плевральной полости
Острый холецистит	1	2,3%	Чрескожная чреспеченочная холецистостомия под УЗ-контролем
Подпеченочное жидкостное скопление желчи	1	2,3%	Пункция под УЗ-контролем + антибактериальная терапия
Обтурация просвета стента вклиненным конкрементом	1	2,3%	Сочетанное (рандеву) вмешательство с эндоскопической экстракцией конкремента
ВСЕГО	8	18,2%	

При анализе осложнений установлено, что 3 из 8 развились у пациентов без сформированного антеградного эндобилиарного доступа: 2 случая гемобилии при пункции нерасширенных желчных протоков после первичного дренирования методом ЧЧХ и один случай обтурации просвета стента конкрементом. Расчёт частоты развития осложнений по отношению к первичному антеградному билиарному дренированию представлен в таблице 35.

Таблица 35. Относительная частота осложнений в зависимости от наличия сформированного эндобилиарного доступа (N=44)

	Без сформированного эндобилиарного доступа (n=8)	Сформированный эндобилиарный доступ (n=36)
Количество осложнений	3	5
Относительная частота	37,5%	13,9%

3.2.3 Послеоперационная летальность после антеградного чрескожного чреспеченочного билиарного эндопротезирования СМС

Госпитальная летальность составила 4,5% (умерли 2 пациента). У одного из пациентов причиной смерти явился острый инфаркт миокарда. Второй пациент скончался на фоне прогрессирующей печеночно-почечной недостаточности.

Таким образом, летальных исходов, непосредственно связанных с выполнением антеградного чрескожного чреспеченочного стентирования, не зафиксировано.

3.2.4 Отдаленные результаты антеградного чрескожного чреспеченочного билиарного эндопротезирования СМС

С 2010 года антеградным чрескожным чреспеченочным доступом СМС установлены у 44 пациентов с опухолевыми заболеваниями органов БПДЗ. Все пациенты были инкурабельны в силу распространенности и генерализации опухолевого процесса, или выраженности и тяжести сопутствующей патологии, и антеградное чрескожное чреспеченочное дренирование СМС, направленное на длительное поддержание проходимости желчных протоков, явилось основным этапом паллиативного лечения. Умерло 27 пациентов, в живых по состоянию на апрель 2016 года остаются 7. Судьба 10 пациентов оказалась по разным причинам неизвестной.

Нарушения билиарной непроходимости той или иной степени выраженности развилось у 6 (13,6%) пациентов сроки от 1,5 до 16 мес. (6,4 мес. – в среднем) после билиарного эндопротезирования СМС. Проявлялось данное

осложнение, прежде всего, рецидивом МЖ. Пациенты госпитализировались повторно для миниинвазивного восстановления проходимости желчных протоков. При анализе причин нарушения проходимости СМС установлено, что в 2 наблюдениях возникла окклюзия эндопротеза бактериально-билиарными депозитами; у 1 пациента произошла дистальная миграция покрытого стента; и, наконец, у 3 пациентов просвет одного из концов стента оказался перекрыт разрастаниями опухолевой или грануляционной ткани. Сведения о сроках развития рецидива МЖ после антеградного стентирования приведены в таблице 36.

Таблица 36. Сроки развития рецидива МЖ после антеградного билиарного эндопротезирования СМС

Сроки развития рецидива МЖ	Число больных	
	Абс.	Отн.
До 6 мес.	1	2,3%
От 6 до 9 мес.	2	4,5%
От 9 до 12 мес.	2	
Более 12 мес.	1	4,5%
ВСЕГО	6	13,6%

Таким образом, у большей части пациентов срок функциональной состоятельности СМС находился в пределах 6-12 мес., что в целом соответствует имеющимся в специализированной литературе данным о сроках функционирования билиарных СМС.

Методами восстановления проходимости стента были: рестентирование окклюзированного опухолью участка желчного протока по типу «стент в стент» в 3 наблюдениях; в 1 случае покрытый СМС, частично мигрировавший в ДПК, был удален эндоскопическим путем, после чего, не меняя доступа, выполнено ретроградное билиарное эндопротезирование покрытым СМС; у 2 пациентов, окклюзия стента у которых была вызвана билиарными солевыми отложениями, имелась также клиника острого гнойного холангита, поэтому для восстановления желчеоттока выполнялось наружное желчеотведение в объеме чрескожной

чреспеченочной холангиостомии с последующей механической санацией окклюзированного эндопротеза.

У 2 (4,5%) пациентов с опухолью ГПЖ в сроки 4 и 5 месяцев после билиарного эндопротезирования СМС развился дуоденальный опухолевый стеноз вследствие компрессии или инвазии опухолевым процессом. Одному из них проходимость была восстановлена при помощи эндоскопического пилорoduоденального эндопротезирования непокрытым СМС. Другому, находящемуся в терминальной стадии заболевания с развитием раковой кахексии и интоксикации, была произведена установка назоинтестинального зонда. В таблице 37 представлены осложнения позднего послеоперационного периода после антеградного билиарного эндопротезирования СМС.

Таблица 37. Осложнения позднего послеоперационного периода среди пациентов антеградной группы СМС (N=44)

Виды осложнения	Абс.	Отн.	Методы коррекции
<u>Дисфункция СМС и рецидив МЖ:</u>	<u>6</u>	<u>13,6%</u>	
Окклюзия билиарными солевыми отложениями	2	4,5%	Наружная холангиостомия и механическая санация стента
Окклюзия опухолевой или грануляционной тканью	3	6,8%	Антеградное рестентирование «стент в стент»
Дистальная миграция стента	1	2,3%	Эндоскопическая экстракция стента и рестентирование
Дуоденальный опухолевый стеноз	2	4,5%	Эндоскопическое пилорoduоденальное стентирование СМС – 1; Назоинтестинальное зондирование - 1
ВСЕГО	8	18,1%	

Сведения о продолжительности жизни пациентов после антеградного билиарного стентирования представлены в таблице 38.

Таблица 38. Сроки жизни пациентов после антеградного чрескожного чреспеченочного билиарного эндопротезирования СМС (n=27)

Срок жизни	Кол-во пациентов
До 1 месяца	2
1-2 месяца	1
2-3 месяца	-
3-4 месяца	-
4-5 месяцев	3
5-6 месяцев	-
6-7 месяцев	5
7-8 месяцев	8
8-9 месяцев	4
9-10 месяцев	-
10-11 месяцев	1
11-12 месяцев	1
12-13 месяцев	-
13-14 месяцев	-
14-15 месяцев	1
15-16 месяцев	-
17-18 месяцев	1
ВСЕГО	27

Для вычисления медианы продолжительности жизни составлена таблица расчёта показателей (таблица 39):

Таблица 39. Таблица расчёта показателей для вычисления медианы продолжительности жизни пациентов после антеградного эндопротезирования СМС

Группы	Середина интервала, x_i	Кол-во, f_i	$x_i * f_i$	Накопленная частота, S
0 - 1	0.5	0	0	0
1 - 2	1.5	1	1.5	1
2 - 3	2.5	0	0	1
3 - 4	3.5	0	0	1
4 - 5	4.5	1	4.5	2
5 - 6	5.5	0	0	2
6 - 7	6.5	5	32.5	7
7 - 8	7.5	7	52.5	14
8 - 9	8.5	2	17	16

9 - 10	9.5	0	0	16
10 - 11	10.5	1	10.5	17
11 - 12	11.5	0	0	17
12 - 13	12.5	1	12.5	18
13 - 14	13.5	0	0	18
14 - 15	14.5	1	14.5	19
15 - 16	15.5	0	0	19
16 - 17	16.5	1	16.5	20
Итого		20	162	

Для вычисления медианы продолжительности жизни пациентов использована следующая формула:

$$\frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

то есть, подставляя полученные показатели, получаем:

$$\frac{136}{19} = 7,43$$

Таким образом, медиана продолжительности жизни пациентов после антеградного билиарного эндопротезирования составила 7,43 мес., что соответствует в целом литературным данным о продолжительности жизни пациентов с нерезектабельными опухолевыми поражениями органов БПДЗ. Вычисленное значение укладывается в диапазон от 6 до 12 месяцев функциональной состоятельности СМС, определенной в антеградной группе. Как и в ретроградной группе пациентов, данное обстоятельство подтверждает адекватность выбора данного типа эндопротезов у этих больных.

Оценка функции выживаемости выполнена по методу Каплана-Мейера (рисунок 15).

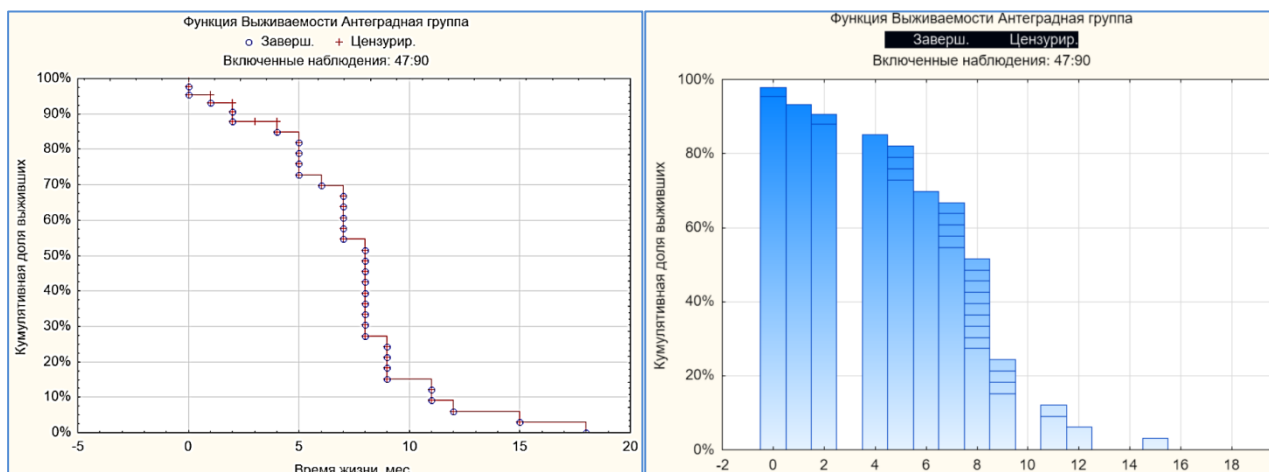


Рисунок 14. Оценка функции выживаемости пациентов антеградной группы по методу Каплана-Мейера

3.2.5 Заключение по подглаве

Таким образом, чрескожное чреспеченочное билиарное эндопротезирование при помощи СМС является высоко эффективным методом для выполнения основного этапа паллиативного лечения пациентов с опухолевыми заболеваниями органов БПДЗ, осложненным нарушением проходимости внепеченочных желчных протоков.

Частота технического успеха установки СМС достигла 100% наблюдений (у 36 пациентов имел место сформированный антеградный доступ в желчные протоки в ходе первичного билиарного дренирования).

Общий уровень осложнений в антеградной группе после билиарного эндопротезирования СМС составил 18,2%.

При анализе интра- и ранних послеоперационных осложнений выявлены достоверные различия по частоте их развития у пациентов без сформированного антеградного доступа и пациентов, имеющих на момент установки билиарного СМС функционирующую ЧЧХС (37,5% против 13,9% соответственно).

Статистически достоверные различия по частоте послеоперационных осложнений выявлены также при чрескожном чреспеченочном билиарном эндопротезировании СМС в зависимости от уровня опухолевого блока внепеченочных желчных протоков. При проксимальном уровне опухолевого

блока частота осложнений составила 6.8%, а при дистальном 11.4%. При этом тяжесть развившихся послеоперационных осложнений достоверно не различалась.

Уровень госпитальной летальности составил 4,5%.

Рецидивы МЖ развились у 13.6% пациентов в сроки от 6 до 12 месяцев.

Частота развития дуоденального стеноза в отдаленном послеоперационном периоде составила 4.5% в сроки от 4 до 5 месяцев.

Медина выживаемости пациентов ретроградной группы составила 7,43 мес.

Глава 4. Сравнительный анализ результатов эндоскопического (ретроградного) и чрескожного чреспеченочного (антеградного) билиарного эндопротезирования СМС при механической желтухе опухолевого генеза.

В соответствии с целями и задачами настоящего диссертационного исследования мы провели сравнительный анализ применения миниинвазивных технологий эндоскопического (ретроградного) и чрескожного чреспеченочного (антеградного) билиарного эндопротезирования СМС у пациентов с опухолевыми заболеваниями органов БПДЗ, осложненными механической желтухой. При сравнении методов учитывали такие критерии, как технический успех операции, уровни интра- и послеоперационных осложнений, госпитальную летальность, осложнения в отдаленном послеоперационном периоде и, наконец, продолжительность жизни пациентов.

Первую группу составили 46 пациентов с эндоскопическим (ретроградным) методом билиарного эндопротезирования СМС. Во вторую группу вошли 44 пациента с чрескожным чреспеченочным (антеградным) методом установки билиарного СМС. Средний возраст больных в ретроградной группе составил $65,0 \pm 12,8$ года. В антеградной группе средний возраст пациентов составлял $58,6 \pm 13,7$ лет. Диаграмма размаха пациентов в ретроградной (1) и антеградной (0) группах представлена на рисунке 15.

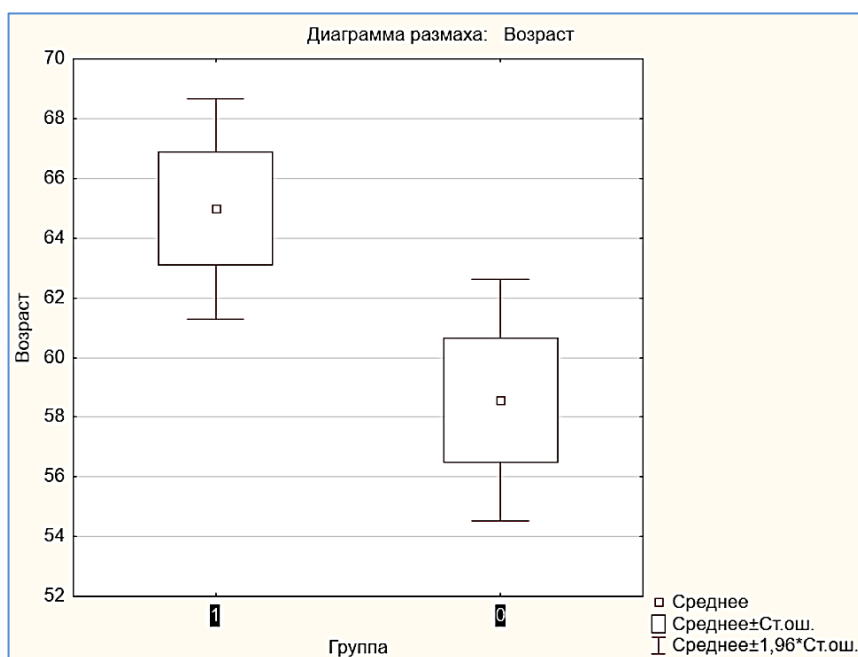


Рисунок 15. Диаграмма размаха пациентов ретроградной (1) и антеградной (2) групп по возрасту.

4.1 Сравнение непосредственных результатов билиарного эндопротезирования СМС при эндоскопическом и чрескожном чреспеченочном доступе.

Технический успех билиарного эндопротезирования СМС был достигнут в 100% наблюдений как в ретроградной, так и антеградной группах сравнения. Почти у половины пациентов ретроградной группы на момент стентирования уже имел место сформированный эндобилиарный доступ в ходе первичной билиарной декомпрессии – эндоскопического стентирования пластиковым стентом или назобилиарного дренирования. Кроме того, при невозможности выполнения традиционного транспапиллярного вмешательства была применена альтернативная эндоскопическая технология – создание холедоходуоденального соустья под контролем ЭУС.

Аналогичная ситуация наблюдалась у пациентов антеградной группы: в абсолютном большинстве наблюдений билиарное стентирование выполнялось

вторым этапом при сформированном чрескожном чреспеченочном доступе В таблице 40 представлены сведения о методах предварительной билиарной декомпрессии в обеих группах больных.

Таблица 40. Методы первичного эндобилиарного дренирования в ретроградной и антеградной группах

Методы предварительного билиарного дренирования	Ретроградная группа	Антеградная группа
Без дренирования	32,6%	4,5%
НБД	4,3%	-
Эндоскопическая установка ПЛС	39,1%	2,3%
Чрескожная чреспеченочная холецистостомия (ЧЧХ)	13,1%	11,4%
Чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) нар/ нар-внутр.	4,3%	81,8%
Хирургические методы	9,6%	-

Непосредственные результаты миниинвазивного билиарного эндопротезирования СМС в ретроградной и антеградной группах представлены в таблице 41.

Таблица 41. Непосредственные результаты ретроградного и антеградного методов билиарного эндопротезирования СМС (N=90)

Критерий	Ретроградная группа (n=46)	Антеградная группа (n=44)
Технический успех вмешательства	100%	100%
Осложнения	19,8%	18,2%
Госпитальная летальность	4,3%	4,5%

Анализ полученных результатов показал, что по своей эффективности, уровням послеоперационных осложнений и госпитальной летальности

миниинвазивные технологии эндоскопического (ретроградного) и чрескожного чреспеченочного (антеградного) эндопротезирования СМС не имели статистически значимых различий.

Однако, при сравнении относительных частот развития послеоперационных осложнений в зависимости от уровня опухолевого блока выявлены принципиальные различия (таблица 42).

Таблица 42. Относительная частота развития осложнений в зависимости от уровня опухолевого блока в ретроградской и антеградской группах

	Ретроградная группа (n=46)	Антеградная группа (n=44)
Проксимальный опухолевый блок	41,7%	13,6%
Дистальный опухолевый блок	11,8%	22,7%

Как видно, при эндоскопическом билиарном эндопротезировании относительная частота послеоперационных осложнений при проксимальном уровне опухолевого блока внепеченочных желчных протоков почти в 4 раза превышала аналогичный показатель при дистальном уровне блока. В группе же пациентов с чрескожным чреспеченочным методом билиарного эндопротезирования выявлена противоположная тенденция - при дистальном уровне опухолевого блока относительная частота развития послеоперационных осложнений была в 2 раза выше, чем при проксимальном уровне.

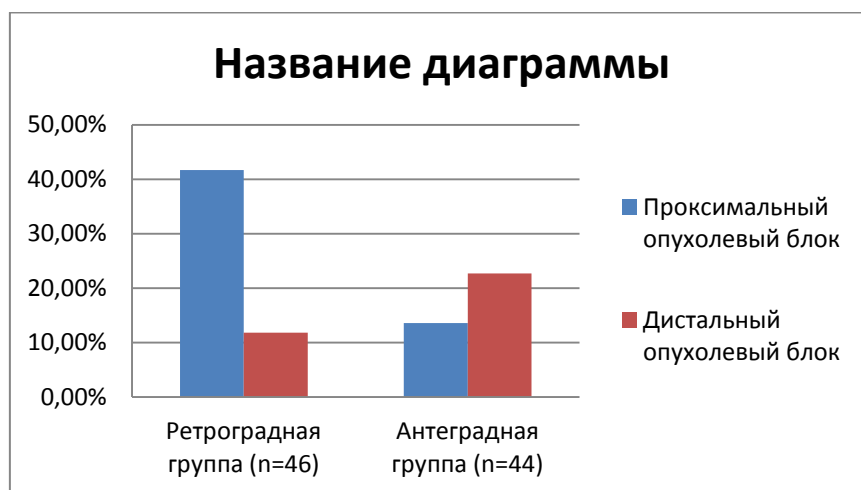


Рисунок 16. Диаграмма относительных частот развития осложнений в ретроградной и антеградной группах в зависимости от уровня опухолевого блока

4.2 Сравнение отдаленных результатов билиарного эндопротезирования СМС при эндоскопическом и чрескожном чреспеченочном доступе.

При сравнении отдаленных результатов использовали такие критерии, как частота и сроки развития рецидивов МЖ, частота и сроки развития дуоденального опухолевого стеноза. В таблице 43 представлены отдаленные результаты миниинвазивного билиарного эндопротезирования в ретроградной и антеградной группах.

Таблица 43. Отдаленные результаты миниинвазивного эндопротезирования в ретроградной и антеградной группах

	Ретроградная группа (n=46)	Антеградная группа (n=44)
Рецидивы МЖ	11 %	13,6%
Дуоденальный опухолевый стеноз	15,4%	4,5%

Как видно, частота рецидивов МЖ в обеих группах существенно не различалась. Сроки развития рецидивов МЖ также не отличались: в среднем

рецидивы МЖ развивались в сроки от 6 до 12 месяцев. В тоже время, у пациентов ретроградной группы достоверно чаще развивался опухолевый дуоденальный стеноз (15,4% против 4,5%). Объяснением данному обстоятельству является существенно бóльшая доля пациентов с локализацией опухолевого процесса в головке ПЖ в ретроградной группе (56,5% против 29,6%).

Оценка функции выживаемости пациентов выполнена методом Каплана-Мейера (рисунок 17). Как видно, выживаемость среди пациентов ретроградной и антеградной групп после миниинвазивного билиарного эндопротезирования не имели статистически значимых различий. Медиана выживаемости в ретроградной группе составила 7.65 мес., а антеградной группе – 7,43 мес.

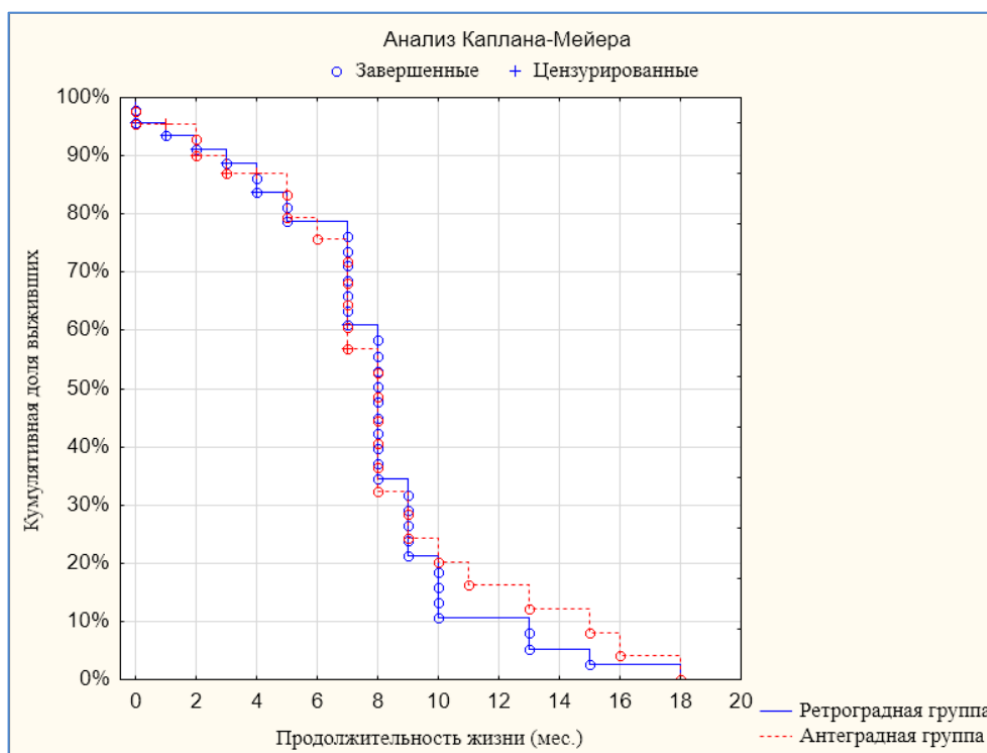


Рисунок 17. Оценка функции выживаемости пациентов по методу Каплана-Мейера

4.1 Заключение по главе

Таким образом, сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов, функции выживаемости пациентов после билиарного эндопротезирования при помощи СМС, как основного этапа паллиативного лечения, не выявил существенных различий между эндоскопическим и чрескожным чреспеченочным методами установки стентов.

В тоже время, выявлены существенные различия по относительной частоте развития осложнений в зависимости от уровня опухолевого блока между ретроградной и антеградной группами. При эндоскопическом методе установки частота осложнений при проксимальной уровне блока оказалась почти в 4 раза, чем при дистальном уровне. В антеградной группе наблюдалась обратная картина: при дистальном уровне опухолевого блока осложнения развивались почти в 2 раза чаще, чем при проксимальном уровне.

Выявленные различия могут являться основанием для дифференцированного подхода к выбору миниинвазивной технологии билиарного эндопротезирования СМС, как основного этапа паллиативного лечения. При наличии сформированного эндобилиарного доступа, при установке СМС предпочтение следует отдавать той миниинвазивной технологии, которая была применена при первичной билиарной декомпрессии. В свою очередь, выбирая миниинвазивную технологию для выполнения первичного дренирования желчных протоков и принимая во внимание высокую вероятность последующего паллиативного лечения, надо сразу ориентироваться на уровень опухолевого блока, установленный при первичной диагностике.

Заключение

Опухолевые заболевания органов БПДЗ остаются одной из сложнейших проблем современной медицинской науки. Низкая выявляемость онкологического процесса этой локализации в курабельной стадии, пожилой контингент пациентов, нередко тяжелая сопутствующая патология делают особенно актуальной проблему паллиативной помощи, направленной на поддержание удовлетворительного качества жизни пациентов. За три последних десятилетия тактические подходы к лечению пациентов с опухолевыми заболеваниями органов БПДЗ, осложненными механической желтухой, претерпели существенные изменения. Во многом эти изменения связаны с появлением высокоточных, информативных методов исследования, однако главные изменения связаны с возникновением и развитием миниинвазивных технологий - эндоскопических и чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств, в том числе, билиарного эндопротезирования саморасширяющимися стентами, направленного на поддержание нормального желчеоттока в течение длительного времени. Применение миниинвазивных технологий билиарного эндопротезирования позволило существенно сократить долю хирургических паллиативных операций, сопровождающихся значительно большим уровнем послеоперационных осложнений и летальности.

Однако до настоящего времени вопрос выбора чрескожного чреспеченочного (антеградного) или эндоскопического (ретроградного) способов декомпрессии желчных протоков является предметом дискуссии. Не менее спорным остается также вопрос выбора миниинвазивного доступа при билиарном эндопротезировании желчных протоков СМС как основного этапа паллиативного лечения пациентов с опухолевыми заболеваниями БПДЗ, осложненными нарушением проходимости внепеченочных желчных протоков.

И в настоящей работе проведен сравнительный анализ результатов применения эндоскопического и чрескожного чреспеченочного билиарного эндопротезирования при проксимальном и дистальном уровнях опухолевого блока внепеченочных желчных протоков как основного этапа паллиативного лечения инкурабельных пациентов.

В исследование включили 90 пациентов с инкурабельными опухолевыми заболеваниями органов БПДЗ, осложненными механической желтухой проходивших лечение в ФГБУ НМХЦ им. Пирогова с 2010 по 2016 г., которым в качестве основного этапа паллиативного лечения было выполнено билиарное эндопротезирование СМС. У 46 из них СМС был установлен при эндоскопическом вмешательстве, а у 44 – путем чрескожного чреспеченочного вмешательства под контролем УЗИ и рентген-телевидения. В соответствии с типом примененного доступа всех пациентов разделили на 2 группы: ретроградную и антеградную.

При анализе исходных данных следует отметить, что все пациенты относились к старшей возрастной группе. Средний возраст пациентов ретроградной группы составил $65 \pm 12,8$ лет, антеградной группы – $58,6 \pm 13,7$ лет.

Обе группы имели существенные различия по половому составу: в ретроградной группе преобладали женщины – 54% против 46%, а в антеградной группе перевес был на стороне мужчин – 61% против 39%.

Пожилым контингентом больных объясняется преобладание в структуре сопутствующей патологии сердечно-сосудистых заболеваний (50% и 43,2% соответственно); далее по убыванию «расположились» сахарный диабет 2 типа (21,7% и 18,2%), заболевания ЖКТ (21,7% и 11,4%) и бронхо-легочной системы (8,7% и 13,6%).

Большинство пациентов перед выполнением основного этапа паллиативного лечения подвергались различным миниинвазивным (эндоскопическое НБД и эндопротезирование пластиковым стентом, чрескожное чреспеченочное наружное и наружно-внутреннее дренирование, чрескожная чреспеченочная холецистостомия) или хирургическим (холецистостомия из

минидоступа, дренирование ОЖП по Холстеду, по Пиковскому и пр.) вмешательствам. Поэтому, на момент имплантации билиарного СМС, большинство пациентов имели разрешающуюся или полностью разрешившуюся желтуху. На высоте МЖ без этапа первичного билиарного дренирования установка СМС была выполнена лишь 12 пациентам ретроградной группы и 2 больным антеградной группы. Причиной отказа от этапа предварительного билиарного дренирования у 11 больных ретроградной группы и 2 пациентов антеградной группы были опухолевые заболевания органов БПДЗ, нерезектабельность которых на момент первичного обследования не вызывала сомнений, а состояние самих пациентов было компенсировано. Еще у 1 пациентки ретроградной группы с раком головки ПЖ было выполнено создание холедоходуodenального соустья под контролем эндоскопической ультрасонографии, так как выполнить эндоскопическое транспапиллярное дренирование не удалось из-за полной опухолевой окклюзии желчного протока, а антеградное вмешательство было сопряжено с высоким риском осложнений из-за тяжелой коагулопатии на фоне МЖ и выраженного асцита.

Билиарное эндопротезирование СМС удалось выполнить в 100% случаев.

Анализ результатов эндоскопического и чрескожного чреспеченочного билиарного эндопротезирования СМС выявил сопоставимые уровни ранних послеоперационных осложнений: 19,8% в ретроградной группе и 18,2% в антеградной группе. Все осложнения носили легкий или умеренный характер и не угрожали жизни пациентов. Однако были выявлены существенные различия по частоте развития интра- и послеоперационных осложнений в обеих группах в зависимости от наличия или отсутствия сформированного эндобилиарного доступа (14,7% против 33,3% в ретроградной группе и 13,9% против 37,5% - в антеградной).

Кроме того, были выявлены статистически достоверные различия по частоте развития послеоперационных осложнений в каждой группе в зависимости от уровня опухолевого блока внепеченочных желчных протоков (таблица 44).

Таблица 44. Частота развития осложнений в обеих группах в зависимости от уровня опухолевого блока (N=90)

	Проксимальный опухолевый блок	Дистальный опухолевый блок
Ретроградная группа (n=46)	5/12 (41,7%)	4/34 (11,8%)
Антеградная группа (n=44)	3/22 (13,6%)	5/22 (22,7%)

То есть, частота развития осложнений в ретроградной группе при проксимальном уровне опухолевого блока вдвое превышала частоту осложнений при дистальном уровне. Напротив, в антеградной группе обнаружены противоположные результаты: частота развития осложнений при дистальном уровне опухолевого блока оказалась почти вдвое выше частоты осложнений при проксимальном опухолевом блоке.

При сравнительном анализе уровней госпитальной летальности, частоте и срокам развития рецидивов МЖ и уровням выживаемости пациентов в обеих группах статистически значимых различий выявлено не было.

У 15,2 % пациентов ретроградной группы в сроки от 5 до 12 месяцев (в среднем, 8,5 мес.) развился опухолевый дуоденальный стеноз, что оказалось существенно выше по сравнению с антеградной группой (4,5% пациентов). Данное

раком головки ПЖ в ретроградной группе по сравнению с антеградной (56,5% против 29,6%).

Таким образом, метод установки билиарного СМС не оказывал влияния на уровни госпитальной летальности, отдаленные результаты паллиативного лечения и сроки выживаемости пациентов.

В то же время, выявленные различия в уровне интра- и послеоперационных осложнений эндоскопического и чрескожного чреспеченочного билиарного эндопротезирования были зависимы от уровня опухолевого блока внепеченочных желчных протоков, что позволило обосновать дифференцированный подход к

выбору той или иной миниинвазивной технологии для выполнения основного этапа паллиативного лечения: при дистальном уровне опухолевого блока следует отдавать предпочтение эндоскопическому (ретроградному) методу эндобилиарного протезирования, а при проксимальном уровне опухолевого блока - выполнять чрескожное чреспеченочное протезирование.

Кроме того, установлено, что вне зависимости от типа применяемой миниинвазивной технологии, на уровень послеоперационных осложнений влияло наличие или отсутствие сформированного в ходе первичного дренирования эндобилиарного доступа. Принимая во внимание данное обстоятельство, при выборе миниинвазивной технологии первичного билиарного дренирования необходимо учитывать высокую вероятность последующего выполнения билиарного эндопротезирования СМС как основного этапа паллиативного лечения. И при первичной билиарной декомпрессии оптимальным будет использование того же метода, что будет избран в дальнейшем при выполнении основного этапа – билиарного эндопротезирования СМС.

На основании выше изложенного, сформулирован лечебно-диагностический алгоритм выбора метода миниинвазивного билиарного эндопротезирования СМС в зависимости от уровня опухолевого блока внепеченочных желчных протоков, выявленного при первичном обследовании (рисунок 16).

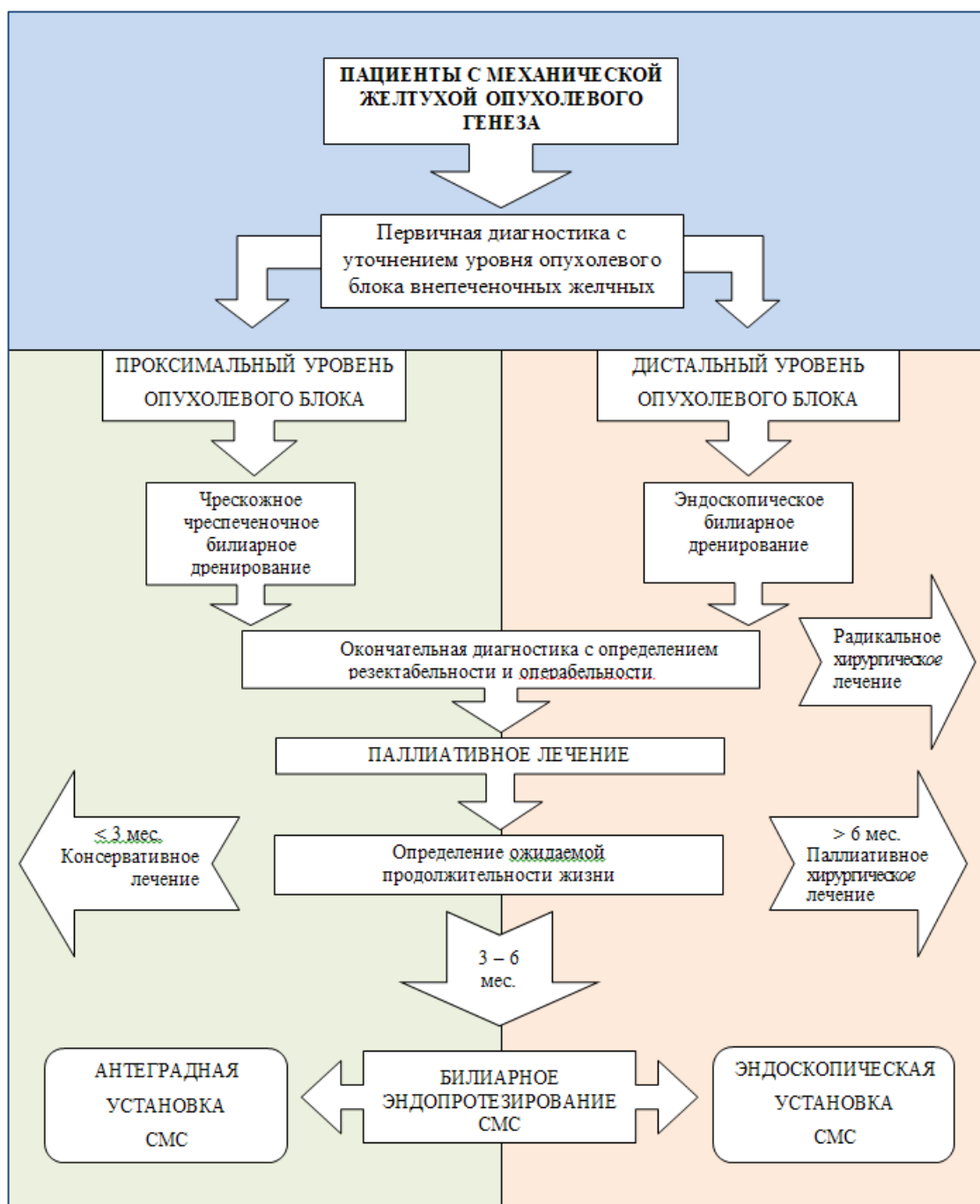


Рисунок 18. Лечебно-диагностический алгоритм выбора метода билиарного эндопротезирования в зависимости от уровня опухолевого блока

Выводы

1. Миниинвазивные технологии эндоскопического и чрескожного чреспеченочного билиарного эндопротезирования с использованием саморасширяющихся металлических стентов являются высокоэффективными при паллиативном лечении инкурабельных пациентов со злокачественными новообразованиями органов БПДЗ, осложненными опухолевой окклюзией внепеченочных желчных протоков.

2. Эндоскопическое (ретроградное) билиарное эндопротезирование саморасширяющимися металлическими стентами оказалось выполнимым в 100% наблюдений. Уровни послеоперационных осложнений и госпитальной летальности составили 19,8% и 4,3% соответственно. Рецидивы МЖ развились у 11% пациентов в сроки от 6 до 12 месяцев. Медиана выживаемости пациентов составила 7,65 месяца.

3. Чрескожное чреспеченочное (антеградное) билиарное эндопротезирование саморасширяющимися металлическими стентами оказалось выполнимым в 100% наблюдений. Уровни послеоперационных осложнений и госпитальной летальности составили 18,2% и 4,5% соответственно. Рецидивы МЖ развились у 13,6% пациентов в сроки от 6 до 12 месяцев. Медиана выживаемости пациентов составила 7,43 месяца.

4. При сравнительном анализе результатов эндоскопического и чрескожного чреспеченочного методов билиарного эндопротезирования не выявлено статистически значимых различий по уровням послеоперационных осложнений, госпитальной летальности, частоте развития рецидивов механической желтухи и выживаемости пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. В то же время, обнаружены значимые различия по частоте развития осложнений в зависимости от уровня опухолевого блока. В ретроградной группе при проксимальном уровне опухолевого блока осложнения развивались в 2 раза чаще,

чем при дистальном, а в антеградной группе наблюдалась обратная тенденция: при дистальном опухолевом блоке частота осложнений была почти вдвое выше, чем при проксимальном.

5. Выявленные различия позволяют обосновать применение дифференцированного подхода к выбору миниинвазивной технологии билиарного эндопротезирования саморасширяющимися металлическими стентами как основного этапа паллиативного лечения: при проксимальном уровне опухолевого блока рекомендуется выбор чрескожного чреспеченочного доступа, а при дистальном уровне опухолевого блока – обоснован выбор эндоскопического доступа.

Практические рекомендации

1. У инкурабельных пациентов с опухолевой обструкцией желчевыводящих протоков, осложненной механической желтухой, показано применение двухэтапного подхода: 1 этап – первичная билиарная декомпрессия при эндоскопическом или чрескожном чреспеченочном доступе; 2 этап – билиарное эндопротезирование саморасширяющимся металлическим стентом после стабилизации состояния пациента.
2. Необходим дифференцированный подход к выбору миниинвазивной технологии билиарного эндопротезирования СМС. При проксимальном уровне опухолевого блока внепеченочных желчных протоков рекомендуется чрескожный чреспеченочный доступ, при дистальном уровне – эндоскопический.
3. При осуществлении первичной билиарной декомпрессии рекомендуется учитывать возможность или необходимость последующего билиарного эндопротезирования и выбирать ту миниинвазивную технологию, которая будет применена в последующем при выполнении основного этапа установки СМС.
4. При неудаче эндоскопического ретроградного билиарного дренирования и высоком риске осложнений, связанных с выраженным асцитом и расстройствами гемостаза, альтернативой могут служить билиодигестивные соустья, накладываемые под контролем ЭУС. Однако выбор данного метода предполагает наличие достаточного опыта выполнения интервенционных вмешательств под контролем ЭУС (тонкоигольные пункции и биопсии, цистогастротомии и пр.)
5. Установка СМС вне зависимости от типа миниинвазивного доступа показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни 6-9 месяцев
6. При развитии окклюзии установленного эндопротеза необходимо выполнение рестентирования как эндоскопическим, так и чрескожным чреспеченочным доступом, либо их сочетанное применение (рандеву-технологии)

Список сокращений

БДА – билиодигестивный анастомоз;
БДС – большой дуоденальный сосочек;
ГЦР - гепатоцеллюлярный рак;
ДПК – двенадцатиперстная кишка;
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
ИК – индекс Карновского;
ЛУЗИ – лапароскопическое ультразвуковое исследование;
МЖ - механическая желтуха;
МРХПГ – магнитно-резонансная томография в холангиогенном режиме;
МСКТ – мультidetекторная спиральная компьютерная томография;
МТС – метастазы;
ОЖП – общий желчный проток;
ОПП – общий печеночный проток;
БПДЗ - билиопанкреатодуоденальная зона;
ПДР – панкреато-дуоденальная резекция;
ПЖ - поджелудочная железа;
ПКН – печеночно-клеточная недостаточность;
ПЛС – пластиковый стент;
СМС – саморасширяющийся металлический стент;
УЗИ – ультразвуковое исследование;
ХК – холангиокарцинома;
ЧЧХ – чрескожная чреспеченочная холецистостомия;
ЧЧХС - чрескожная чреспеченочная холангиостомия;
ЧЧБД – чрескожное чреспеченочное билиарное дренирование;
ЭУС – эндоскопическая ультрасонография;
ЭУС-БД – билиарное дренирование под контролем ЭУС;

ЭУС-ХДС – холедоходуоденостомия под контролем ЭУС;

ЭУС-ТИП – тонкоигольная пункция под контролем эндосонографии.

Список иллюстраций

Рисунок 1. Charles Stent (1807-1885 гг.).....	28
Рисунок 2. Вид окклюзированного пластикового стента в разрезе. Срок функционирования 3,5 мес. (стрелками указаны белково-кристаллические отложения, полностью выполняющие просвет стента)	31
Рисунок 3. Алгоритм выбора лечебной тактики в зависимости от стадии опухолевого процесса и ожидаемой продолжительности жизни	47
Рисунок 4. Гистограмма распределения пациентов ретроградной (1) и антеградной (2) групп по возрасту	49
Рисунок 5. Гистограмма соотношения мужчин и женщин в ретроградной и антеградной группах (N=90)	50
Рисунок 6. Магнитно-резонансная холангиопанкреатикография (МРХПГ).78	
Рисунок 7. Эндосонографическая картина (комментарии в тексте).....	78
Рисунок 8. Пункция ОЖП под контролем ЭУС	79
Рисунок 9. Рентгеновская холангиография под контролем ЭУС	80
Рисунок 10. Проведение нитиноловой струны-проводника.....	80
Рисунок 11. Расширение пункционного отверстия дилататором Soehendra.	81
Рисунок 12. Эндоскопическая картина сформированного холедоходуоденального соустья на покрытом СМС.....	81
Рисунок 13. Оценка выживаемости пациентов ретроградной группы после имплантации СМС (N=46).	93
Рисунок 14. Оценка функции выживаемости пациентов антеградной группы по методу Каплана-Мейера	106
Рисунок 15. Диаграмма размаха пациентов ретроградной (1) и антеградной (2) групп по возрасту.	109

Рисунок 16. Диаграмма относительных частот развития осложнений в ретроградной и антеградной группах в зависимости от уровня опухолевого блока	112
Рисунок 17. Оценка функции выживаемости пациентов по методу Каплана-Мейера	113
Рисунок 18. Лечебно-диагностический алгоритм выбора метода билиарного эндопротезирования в зависимости от уровня опухолевого блока	120

Список таблиц

Таблица 1. Операции выбора и прогноз в зависимости от тяжести МЖ (по Э.И.Гальперину)	15
Таблица 2. Чувствительность и специфичность ЭУС-ТИП при диагностике солидных образований ПЖ	22
Таблица 3. Чувствительность ЭУС и КТ в определении критериев Т и N рака ПЖ (F.Gress с соавт. [116])	24
Таблица 4. Чувствительность различных методов лучевой диагностики в определении и стадировании опухолей ПЖ [31, 111, 170, 172, 180, 195, 242].....	25
Таблица 5. Шкала Карновского для оценки общего состояния онкологического пациента	41
Таблица 6. Продолжительность жизни и выбор типа эндопротеза по С. Wilcox [239].....	42
Таблица 7. Клиническая характеристика больных.....	48
Таблица 8. Сопутствующая патология (N=90)	50
Таблица 9. Методы обследования больных (N=90)	52
Таблица 10. Жалобы пациентов ретроградной и антеградной групп сравнения (N=90).....	53
Таблица 11. Длительность желтушного периода перед выполнением основного этапа билиарного дренирования	54
Таблица 12. Уровень билирубинемии у пациентов ретроградной и антеградной групп перед имплантацией СМС (N=90).....	55
Таблица 13. Балльная шкала печеночной недостаточности при механической желтухе	55
Таблица 14. Степень тяжести механической желтухи и вероятность неблагоприятного исхода заболевания	56

Таблица 15. Степень тяжести печеночно-клеточной недостаточности у больных с механической желтухой перед имплантацией СМС.....	56
Таблица 16. Локализация опухолей БПДЗ у пациентов обеих групп	61
Таблица 17. Распределение пациентов обеих групп сравнения по стадии онкологического заболевания (TNM-классификация, 7-е издание, 2009г.)	62
Таблица 18. Распределение пациентов с опухолью Клатскина (по Bismuth-Corlette).....	62
Таблица 19. Условия имплантации СМС по отношению к стадии МЖ (N=46)	75
Таблица 20. Методы предварительной билиарной декомпрессии перед имплантацией СМС (n=31).....	75
Таблица 21. Варианты эндобилиарного доступа при эндопротезировании СМС (N=46)	82
Таблица 22. Виды осложнений эндоскопического билиарного эндопротезирования в зависимости от локализации опухолевого процесса (N=46)	86
Таблица 23. Относительная частота осложнений эндоскопического билиарного эндопротезирования в зависимости от уровня опухолевого блока (N=46)	86
Таблица 24. Методы лечения осложнений билиарного эндопротезирования СМС	87
Таблица 25. Сроки развития рецидива МЖ после имплантации билиарного СМС (N=46)	89
Таблица 26. Причины рецидива МЖ и методы восстановления билиарной проходимости (N=46).....	90
Таблица 27. Сроки развития дуоденального стеноза у пациентов с опухолевыми заболеваниями органов БПДЗ после ретроградной установки СМС (N=46)	91
Таблица 28. Продолжительность жизни пациентов после эндоскопического билиарного эндопротезирования СМС (n=33).....	91

Таблица 29. Показатели для расчёта медианы продолжительности жизни..	92
Таблица 30. Условия антеградной имплантации СМС по отношению к стадии МЖ (N=44)	95
Таблица 31. Различные варианты предварительного антеградного билиарного дренирования перед эндопротезированием СМС (N=44).....	96
Таблица 32. Осложнения антеградной установки СМС в зависимости от уровня опухолевого блока внепеченочных желчных протоков (N=44).....	99
Таблица 33. Относительная частота осложнений антеградного стентирования в зависимости от уровня опухолевого блока	99
Таблица 34. Методы лечения осложнений антеградного чрескожного чреспеченочного эндопротезирования СМС (N=44).....	100
Таблица 35. Относительная частота осложнений в зависимости от наличия сформированного эндобилиарного доступа (N=44).....	101
Таблица 36. Сроки развития рецидива МЖ после антеградного билиарного эндопротезирования СМС	102
Таблица 37. Осложнения позднего послеоперационного периода среди пациентов антеградной группы СМС (N=44)	103
Таблица 38. Сроки жизни пациентов после антеградного чрескожного чреспеченочного билиарного эндопротезирования СМС (n=27).....	104
Таблица 39. Таблица расчёта показателей для вычисления медианы продолжительности жизни пациентов после антеградного эндопротезирования СМС	104
Таблица 40. Методы первичного эндобилиарного дренирования в ретроградной и антеградной группах.....	110
Таблица 41. Непосредственные результаты ретроградного и антеградного методов билиарного эндопротезирования СМС (N=90).....	110
Таблица 42. Относительная частота развития осложнений в зависимости от уровня опухолевого блока в ретроградной и антеградной группах	111
Таблица 43. Отдаленные результаты миниинвазивного эндопротезирования в ретроградной и антеградной группах.....	112

Таблица 44. Частота развития осложнений в обеих группах в зависимости от уровня опухолевого блока (N=90)	118
---	-----

Список литературы

1. Авалиани М.В., Долгушин Б.И. Н.А.М. Билиодигестивные компрессионные анастомозы с использованием магнитных элементов в онкологии // Вместе против рака. – 2007. – № 3-4. – С. 27–29.
2. Алексеев К.И., Васильев И.В., Осипов А.С., Маады А.С., Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д., Галкова З.В., Чернякевич П.Л., Андреева О.Н. Первый отечественный опыт выполнения холедоходуоденостомии под контролем эндоскопической ультрасонографии // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – 8. – № 2. – С. 138–141.
3. Багненко С.Ф., Шляпников С.А., Корольков А.Ю. Современные подходы к этиологии, патогенезу и лечению холангита и билиарного сепсиса // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 3. – С. 27–32.
4. Бекбауов С.А., Глебов К.Г., Котовский А.Е. Радикальные хирургические и ретроградные эндобилиарные вмешательства после назовилиарного дренирования у больных с механической желтухой // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – 5. – №3. – С. 569–573.
5. Благовестнов Д.А. Комплексная диагностика и лечение острого панкреатита: дисс. док. мед. наук: 14.00.27 – Хирургия / Москва, 2007, 296 с.
6. Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д., Галкова З.В., Чернякевич П.Л., Андреева О.Н., Алексеев К.И., Осипов А.С., Маады А.С. Первый опыт формирования билиодигестивного анастомоза под контролем эндо-УЗИ // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – 18. – №1. – С. 117–122.
7. Бурдюков М.С., Нечипай А.М., Юричев И.Н. Оценка тяжести состояния больных, обусловленной механической желтухой опухолевой природы, в прогнозе развития осложнений ЭРХПГ и эндоскопической ретроградной билиарной декомпрессии // Экспериментальная и клиническая

- гастроэнтерология. – 2010. – № 4. – С. 78–84.
8. Ветшев П.С. Диагностический подход при обтурационной желтухе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 6. – С. 18–24.
 9. Виноградов В.В., Брагин Ф.А., Алексеев В.Ф. Чрескожная гепатохолангиография с помощью гибкой иглы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1982. – № 10. – С. 101–103.
 10. Вишневский А.В., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени. Руководство для хирургов / Москва: «МИКЛОШ», 2003. – 156 С.
 11. Галлингер Ю.И., Хрусталева М.В., Юсупова Х.И. Применение саморасправляющихся металлических стентов при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 2. – С. 12–17.
 12. Гальперин Э.И., Котовский А.Е., Момунова О.Н. Темп декомпрессии желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 8. – С. 33–40.
 13. Гальперин Э.И. Механическая желтуха: состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – 16. – №3. – С. 16–25.
 14. Гальперин Э.И. Классификация тяжести механической желтухи // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – 17. – №2. – С. 26–33.
 15. Данилов М.В., Глабай В.П., Кустов А.Е., Гаврилин А.В., Пономарев В.К., Матвеева Г.К. Саидов С.С. Хирургическое лечение больных механической желтухой опухолевой этиологии // Анналы хирургической гепатологии. – 1997. – 2. – С. 110–116.
 16. Долгушин Б.И., Стилиди И.С., Авалиани М.В., Нечипай А.М., Цвелодуб С.В., Керимов П.А. Опыт компрессионной магнитной гепатикоеюностомии в лечении наружного желчного свища // Анналы хирургии. – 2012. – №5. – С. 48–52.
 17. Долгушин Б.И., Авалиани М.В., Нечипай А.М., Черкасов В.А., Стилиди И.С.

- Возможности применения постоянных магнитов в лечении послеоперационных билиарных осложнений в абдоминальной онкологии // Клини. и эксперимент. хир. журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2015. – № 4. – С. 35–52.
18. Зеленцов М.Е., Манакова Я.Л., Толстых Г.Н., Дергилев А.П. Роль магнитно - резонансной томографии в выборе тактики ведения пациентов с механической желтухой // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 5. – С. 124–128.
 19. Земляной В.П., Непомнящая С.Л., Рыбкин А.К. Билиарная декомпрессия при механической желтухе опухолевого генеза // Практическая онкология. – 2004. – 5. – №2. – С. 85–93.
 20. Иванов Д.В. Назобилиарное дренирование при подпеченочной желтухе: дисс. канд. мед. наук: 14.00.27 – Хирургия / Тюмень, 2006, 161 с.
 21. Израилов Р.Е. Миниинвазивные технологии в лечении больных с опухолями органов панкреатобилиарной зоны: дисс. док. мед. наук: 14.01.17 - Хирургия / Москва, 2011, 287 с.
 22. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Маады А.С., Алексеев К.И., Осипов А.С., Бруслик С.В. Первый опыт выполнения внутрипросветной холедоходуоденостомии под контролем эндоскопической ультрасонографии // Украинский журнал хирургии. – 2013. – 22. – №3. –С. 58–62.
 23. Кириллова М.С. Осложнения антеградных желчеотводящих вмешательств при различном уровне опухолевого блока: дисс. канд. мед. наук: 14.01.17 – Хирургия / Москва, 2013, 120 с.
 24. Кубышкин В.А. Рак поджелудочной железы // Consilium Medicum. – 2003. – № 8 (5). – Режим доступа: http://media/consilium/03_08c/20.shtml.
 25. Кубышкин В.А. Периапулярные опухоли // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 53–56.
 26. Кубышкин В.А., Вишневский В.А. Рак поджелудочной железы / Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2003. – 386 С.
 27. Кулезнева Ю.В., Израилов Р.Е., Капустин В.И. Тактика антеградной билиарной декомпрессии при механической желтухе опухолевого генеза //

- Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – 5. – №2. – С. 24–28.
28. Лихванцев В.В., Смирнова В.И., Вишневский В.А., Озерова Н.В., Ситников А.В., Субботин В.В. Анестезиологическое обеспечение операций на печени // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1998. – 3. – №1. С. 117–126.
 29. Маады А.С. Обоснование применения эндоскопических способов дренирования желчных путей при злокачественных новообразованиях органов панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой: дисс. канд. мед. наук: 14.00.27 – Хирургия / Москва, 2002, 139 с.
 30. Малярчук В.И., Пауткин Ю.Ф., Плавунов Н.Ф. Заболевания большого дуоденального сосочка / В.И. Малярчук, Ю.Ф. Пауткин, Н.Ф. Плавунов, Москва: Издательский дом «Камерон», 2004. – 168 С.
 31. Неустроев В.Г. Дифференциальная диагностика, прогноз, оптимизация лечебной тактики при очаговых образованиях поджелудочной железы по результатам метода радиально сканирующей эндоскопической ультрасонографии: дисс. канд. мед. наук: 14.00.27 - Хирургия, 14.00.14 – Онкология / Иркутск, 2008, 159 с.
 32. Нечипай А.М., Орлов С.Ю., Федоров Е.Д. ЭУСбука: Руководство по эндоскопической ультрасонографии / А.М. Нечипай, С.Ю. Орлов, Е.Д. Федоров, Москва: Практическая медицина, 2013. – 400 С.
 33. Пархисенко Ю.А., Горохов А.В. Гидропрессивная магнитно-резонансная холангиопанкреатография в дифференциальной диагностике сужений желчных протоков доброкачественного генеза и опухолевых стриктур // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2011. – XVIII. – №1. – С. 142–145.
 34. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Абгарян М.Г. Современное хирургическое и комбинированное лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периампулярной зоны // *Практическая онкология*. – 2004. – 5. – №2. – С. 94–107.
 35. Ревякин В.И., Аносова Е.Л. Осложнения эндоскопических и рентгенэндоскопических вмешательств на желчевыводительной системе /

- Мат. 3-го междунар. конгресса по эндоскопической хирургии. Москва: 1999. - 243–245 с.
36. Ревякин В.И., Фролов С.В. Назобилиарное дренирование при холедохолитиазе и доброкачественных стриктурах холедоха // Сов. мед. -1989. - № 8. - С. 103–106.
37. Савельев В.С., Прокубовский В.И., Филимонов М.И. Чрескожные чреспеченочные эндобилиарные вмешательства при механической желтухе: Метод. рекомендации. Москва, 1989.
38. Серебряник П.С., Бруслик С.В., Ветшев П.С. Желчеотведение при высоком уровне билиарного блока / Мат. научно-практической конференции «Чрескожные и эндоскопические внутрипросветные вмешательства в хирургии» Москва, – 2010.
39. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM. Классификация злокачественных опухолей / Москва: Логосфера, 2011. – 304 С.
40. Соколов А.А., Лаберко Л.А., Рыжкова Л.В. Эндоскопические методы лечения острого холангита у больных с синдромом механической желтухи // Актуальные вопросы практической медицины: сб. науч. тр. к. – 1999. – С. 102–114.
41. Старков Ю.Г., Шишин К.В. Интраоперационное ультразвуковое исследование в эндоскопической хирургии / Москва: Русский путь, 2006. – 120 С.
42. Федоров В.Д., Вишневский В.А, Кубышкин В.А. Хирургическое лечение рака общего желчного протока // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2000. – № 2. – С. 25–37.
43. Чжао А.В., Шевченко Т.В., Жариков Ю.О. Взгляд на проблему опухоли Клатскина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 4. – С. 62.
44. Шайн М. Здравый смысл в неотложной абдоминальной хирургии: Пер. с англ. / М. Шайн, Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 272 С.
45. Шаповальянц С.Г., Паньков А.Г., Мыльников А.Г., Будзинский С.А., Орлов С.Ю. Возможности эндоскопического билиодуоденального протезирования в лечении опухолевых и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков

- // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – 18. – № 6. – С. 57–64.
46. Шаповальянц С.Г., Цкаев А.Ю., Грушко Г.В. Выбор метода декомпрессии желчных путей при механической желтухе // Анналы хирургической гепатологии. – 1997. – № 2. – С. 117–122.
 47. Шевченко Ю.Л.. Щадящая Хирургия / Москва: ГЭОТАР-Медиа, – 2005. – 352 С
 48. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Бардаков В.Г., Степанюк И.В. Диагностика и хирургическая тактика при синдроме механической желтухи // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – 13. – № 4. – С. 96–105.
 49. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Бардаков В.Г., Степанюк И.В. Хирургическая тактика при синдроме механической желтухи // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2009. – 4. – №1. – С. 10–13.
 50. Физическая энциклопедия под ред. А.М. Прохорова, М.: Советская энциклопедия, – 1988.
 51. Руководство по хирургии желчных путей под ред. Э.И. Гальперина, П.С. Ветшева, 2-е издани-е изд., Москва: Видар, 2009. – 568 С.
 52. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. – 236 С.
 53. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas / Pancreatic Section of the British Society of Gastroenterology, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper Gastrointestinal // Gut. 2005. – № suppl 5 (54 Suppl 5). –pp. v1–v16.
 54. Ahmad J., Slivka A. Sclerosing Cholangitis под ред. Т.Н. Baron, R. Kozarek, D.L. Carr-Locke, Elsevier Health Sciences, 2008. – pp. 379–398.
 55. Ali A.S.M., Ammori B.J. Concomitant laparoscopic gastric and biliary bypass and bilateral thoracoscopic splanchnotomy: the full package of minimally invasive

- palliation for pancreatic cancer. // *Surgical endoscopy*. – 2003. – 17. – №12. – pp. 2028–2031.
56. Aljiffry M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009 // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – 15. – №34. – pp. 4240.
 57. Aloia T., Járufe N., Javle M., Maithel S., Roa J., Adsay V., Coimbra F., Jarnagin W. Gallbladder cancer: expert consensus statement. // *HPBS: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. – 2015. – 17. – №8. – pp. 681–690.
 58. Andtbacka R.H.I., Evans D.B., Pisters pp.W.T. Surgical and endoscopic palliation for pancreatic cancer. // *Minerva chirurgica*. – 2004. – 59. – №2. – pp. 123–136.
 59. Artifon E., Sakai P., Ishioka S., Marques S., Lino A., Cunha J., Jukemura J., Cecconello I., Carrilho F., Opitz E., Kumar A. Endoscopic sphincterotomy before deployment of covered metal stent is associated with greater complication rate: a prospective randomized control trial. // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2008. – 42. – №7. – pp. 815–819.
 60. Artifon E., Aparicio D., Paione J., Lo S., Bordini A., Rabello C., Otoch J. Gupta K Biliary drainage in patients with unresectable, malignant obstruction where ERCP fails: endoscopic ultrasonography-guided choledochoduodenostomy versus percutaneous drainage. // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2012. – 46. – №9. – pp. 768–774.
 61. Avaliani M., Chigogidze N., Nechipai A., Dolgushin B., Magnetic compression biliary-enteric anastomosis for palliation of obstructive jaundice: initial clinical results. // *Journal of vascular and interventional radiology*. – 2009. – 20. – № 5. – pp. 614–623.
 62. Bakhru M., Tekola B., Kahaleh M. Endoscopic palliation for pancreatic cancer. // *Cancers*. – 2011. – 3. – №2. – pp. 1947–1956.
 63. Balci N.P., Semelka R.P. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. // *European journal of radiology*. – 2001. – 38. – №2. – pp. 105–112.
 64. Banerjee N., Hilden K., Baron T., Adler D., Endoscopic biliary sphincterotomy is

- not required for transpapillary SEMS placement for biliary obstruction. // Digestive diseases and sciences. – 2011. – 56. – №2. – pp. 591–595.
65. Bapaye A., Dubale N., Aher A. Comparison of endosonography-guided vs. percutaneous biliary stenting when papilla is inaccessible for ERCP. // United European gastroenterology journal. – 2013. – 1. – №4. – P. 285–293.
 66. Baron T.H., Grimm I.S. Endoscopic Ultrasound-Guided Transmural Drainage for Palliation of Malignant Distal Common Bile Duct Obstruction in Patients with an Inaccessible Papilla: Approaching the Tipping Point? // Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. – 2016.
 67. Bellizzi A.M., Kahaleh M., Stelow E.B. The assessment of specimens procured by endoscopic ampullectomy // American journal of clinical pathology. – 2009. – 132. – №4. – pp. 506–513.
 68. Bemelman W., de Wit L., van Delden O., Smits N., Obertop H., Rauws E., Gouma D. Diagnostic laparoscopy combined with laparoscopic ultrasonography in staging of cancer of the pancreatic head region // British Journal of Surgery. – 1995. – 82. – №6. – pp. 820–824.
 69. Benedict E.B. The value of peritoneoscopy in gastro-enterology // American Journal of Digestive Diseases. – 1939. – 6. – № 8. pp. 512–519.
 70. van Berkel A., van Marle J., van Veen H., Groen A., Huibregtse K. A scanning electron microscopic study of biliary stent materials. // Gastrointestinal endoscopy. – 2000. – 51. – №1. – pp. 19–22.
 71. Bhutani M, Hawes R., Baron P., Sanders-Cliette A., van Velse A., Osborne J., Hoffman B., Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions. // Endoscopy. – 1997. – 29. – №9. – pp. 854–858.
 72. Binmoeller K., Thul R., Rathod V., Henke P., Brand B., Jabusch H., Soehendra N. Endoscopic ultrasound-guided, 18-gauge, fine needle aspiration biopsy of the pancreas using a 2.8 mm channel convex array echoendoscope // Gastrointestinal Endoscopy. – 1998. – 47. – №2. pp. 121–127.
 73. Di Bisceglie A., Lyra A., Schwartz M., Reddy R., Martin P., Gores G., Lok A.,

- Hussain K., Gish R., Van Thiel D., Younossi Z., Tong M., Hassanein T., Balart L., Fleckenstein J., Flamm S., Blei A., Befeler A. Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the United States: influence of ethnic status. // *The American journal of gastroenterology*. – 2003. – 98. – №9. – pp. 2060–2063.
74. Bismuth H., Corlette M.B. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. // *Surgery, gynecology & obstetrics*. – 1975. 140. – №2. – pp. 170–178.
75. Boeckel P.G. a van, Vleggaar F.P., Siersema P.D. Plastic or metal stents for benign extrahepatic biliary strictures: a systematic review. // *BMC gastroenterology*. – 2009. – 96. – №9. – pp. 1-15.
76. Bohra A.K., McKie L., Diamond T. Transduodenal excision of ampullary tumours. // *The Ulster medical journal*. – 2002. – 71. – №2. – pp. 121–127.
77. Bornman P., Harries-Jones E., Tobias R., Van Stiegmann G., Terblanche J. Prospective controlled trial of transhepatic biliary endoprosthesis versus bypass surgery for incurable carcinoma of head of pancreas. // *Lancet (London, England)*. – 1986. – 1. – №8472. – pp. 69–71.
78. Burcharth F., Jensen L.I., Olesen K. Endoprosthesis for internal drainage of the biliary tract. Technique and results in 48 cases. // *Gastroenterology*. – 1979. – 77. – №1. – pp. 133–137.
79. Burmester E., Niehaus J., Leineweber T., Huetteroth T. EUS-cholangio-drainage of the bile duct: report of 4 cases. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2003. – 57. – №2. – pp. 246–251.
80. Callery M., Chang K., Fishman E., Talamonti M., William Traverso L., Linehan D. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. // *Annals of surgical oncology*. – 2009. – 16. – №7. – pp. 1727–1733.
81. Chang K., Nguyen P., Erickson R., Durbin T., Katz K. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 1997. – 45. – №5 – pp. 387–393.

82. Chen P.J., Yu M.W., Liaw Y.F. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. // *Journal of gastroenterology and hepatology*. – 1997. – 12. – № 9-10. – pp. S294–308.
83. Chen J., Yang R., Lu Y., Xia Y., Zhou H. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for solid pancreatic lesion: a systematic review. // *Journal of cancer research and clinical oncology*. – 2012. – 138. – № 9. – pp. 1433–1441.
84. Chen V.K., Arguedas M.R., Baron T.H. Expandable metal biliary stents before pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a Monte-Carlo decision analysis. // *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. – 2005. – 3. – №12. – pp. 1229–1237.
85. Cheon Y., Oh H., Cho Y Lee T Shim C New 10F soft and pliable polyurethane stents decrease the migration rate compared with conventional 10F polyethylene stents in hilar biliary obstruction: results of a pilot study. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2012. – 75. – №4. – pp. 790–797.
86. Choi J., Ryu J., Lee S., Ahn D., Hwang J., Kim Y., Yoon Y., Han J. Biliary drainage for obstructive jaundice caused by unresectable hepatocellular carcinoma: The endoscopic versus percutaneous approach // *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. – 2012. – 11. – №6. – pp. 636–642.
87. Costa L., Bracco P., Vada S., Trossarelli L., Jacobson K. A chemical analysis of the clogging process of polymeric biliary endoprotheses. // *Biomaterials*. – 2001. – 22. – №23. – pp. 3113–3119.
88. Croce E., Olmi S., Bertolini A., Magnone S. Laparoscopic surgery of pancreatic cancer: state of the art. // *Hepato-gastroenterology*. – 2005. – 52. – №66. – pp. 1889–1894.
89. Das A., Sivak M. V Endoscopic palliation for inoperable pancreatic cancer. // *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*. –2000. – 7. – №5 – pp. 452–457.
90. Delden O.M., Laméris J.S. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction // *European Radiology*. – 2008. – 18. – №3 – pp.

448–456.

91. Dewitt J., Devereaux B., Chriswell M., McGreevy K., Howard T. Article comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer // *Annals of internal medicine*. – 2004. – 141. – №10. – pp. 753–764.
92. Dhir V., Artifon E., Gupta K., Vila J., Maselli R., Frazao M., Maydeo A. Multicenter study on endoscopic ultrasound-guided expandable biliary metal stent placement: choice of access route, direction of stent insertion, and drainage route. // *Digestive endoscopy: official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. – 2014. – 26. – № 3. – pp. 430–435.
93. Donelli G., Guaglianone E., Di Rosa R., Fiocca F., Basoli A. Plastic biliary stent occlusion: factors involved and possible preventive approaches. // *Clinical medicine & research*. – 2007. – 5. – №1. – pp. 53–60.
94. Dumonceau J., Tringali A., Blero D., Devière J., Laugier R., Heresbach D., Costamagna G. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. // *Endoscopy*. – 2012. – 44. – №3. – pp. 277–298.
95. Dumonceau J., Andriulli A., Deviere J., Mariani A., Rigaux J., Baron T. Testoni P. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. // *Endoscopy*. – 2014. – 46. – №9. – pp. 799–815.
96. Eloubeidi M., Chen V., Eltoun I., Jhala D., Chhieng D., Jhala N., Vickers S., Wilcox C. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. // *The American journal of gastroenterology*. – 2003. – 98. – №12. – pp. 2663–2668.
97. Elwir S., Sharzei K., Veith J., Moyer M., Dye C., McGarrity T., Mathew A. Biliary stenting in patients with malignant biliary obstruction: comparison of double layer, plastic and metal stents. // *Digestive diseases and sciences*. – 2013. – 5. – №7. – pp. 2088–2092.
98. Erickson R.A., Sayage-Rabie L., Beissner R.S. Factors predicting the number of

- EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2000. – 51. – №2. – pp. 184–190.
99. Ernsshaw J., Hayter j., Teasdale C., Beckly D. Should endoscopic stenting be the initial treatment of malignant biliary obstruction? // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. – 1992. – 74. – №2. – pp. 338–341.
 100. Evans D.B., Pisters P.W.T., Abbruzzese J.L. *Pancreatic cancer* / D.B. Evans, P.W.T. Pisters, J.L. Abbruzzese, New York: Springer-Verlag, 2002. – pp. 187.
 101. Faigel D., Ginsberg G., Bentz J., Gupta P., Smith D., Kochman M. Endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration biopsy of the pancreas in cancer patients with pancreatic lesions // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – 15. – №4. – pp. 1439–1443.
 102. Fang Y., Gurusamy K., Wang Q., Davidson B., Lin H., Xie X., Wang C. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2012. – 9. – pp. 44.
 103. Ferreira L.E.V.V. de P., Baron T.H. Endoscopic stenting for palliation of malignant biliary obstruction. // *Expert review of medical devices*. – 2010. – 7. – №5. – pp. 681–691.
 104. Flamm P., Mark D., Aronson N. Evidence-based assessment of ERCP approaches to managing pancreaticobiliary malignancies // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2002. – 56. – №6. – pp. S218–S225.
 105. Frankel H.L. *Ultrasound for Surgeons* / H.L. Frankel, Georgetown, Texas: Landes bioscience, 2005. – p. 172.
 106. Friess H., Kleeff J., Silva J., Sadowski C., Baer H., Büchler M. The role of diagnostic laparoscopy in pancreatic and periampullary malignancies // *Journal of the American College of Surgeons*. – 1998. – 186. – №6. – pp. 675–682.
 107. van der Gaag N., de Castro S., Rauws E., Bruno M., van Eijck C., Kuipers E., Gerritsen J., Rutten J., Greve J., Hesselink E., Klinkenbijn J., Rinkes I., Boerma D., Bonsing B., van Laarhoven C., Kubben F., van der Harst E., Sosef M., Bosscha K., de Hingh I., Th de Wit L., van Delden O., Busch O., van Gulik T., Bossuyt P., Gouma D. Preoperative biliary drainage for periampullary tumors causing

- obstructive jaundice; DRainage vs. (direct) OPeration (DROP-trial). // BMC surgery. – 2007. – 7. – pp. 3.
108. Garcarek J., Kurcz J., Guziński M., Janczak D., Sasiadek M. Ten years single center experience in percutaneous transhepatic decompression of biliary tree in patients with malignant obstructive jaundice // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2012. – 21. – №5. – pp. 621–632.
 109. George P., Byass O.R., Cast J.E.I. Interventional radiology in the management of malignant biliary obstruction. // *World journal of gastrointestinal oncology*. – 2010. – 2. – №3. – pp. 146–150.
 110. Ginsberg G.G., Ahmad N.A. *Pancreaticobiliary Disorders* / Thorofare, NJ: SLACK incorporated, 2006. – p. 399.
 111. Giorgio P. Di, Luca L. De Comparison of treatment outcomes between biliary plastic stent placements with and without endoscopic sphincterotomy for inoperable malignant common bile duct obstruction. // *World journal of gastroenterology*. – 2004. 10. – № 8 – pp. 1212–1214.
 112. Giovannini M. An update on echoendoscopy with a curved array transducer in the evaluation of pancreatobiliary disease. // *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. – 1995. – 5. – №4. – pp. 789–793.
 113. Giovannini M., Moutardier V., Pesenti C., Bories E., Lelong B., Delpero J. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. // *Endoscopy*. – 2001. – 33. – №10. – pp. 898–900.
 114. Glazer E.S., Hornbrook M.P., Krouse R.S. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs. surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. // *Journal of pain and symptom management*. – 2014. – 47. – №2 – pp. 307–314.
 115. Gress F., Gottlieb K., Sherman S., Lehman G. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. // *Annals of internal medicine*. – 2001. – 134. – №6. – pp. 459–464.
 116. Gress F., Hawes R., Savides T., Ikenberry S., Lehman G. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning

- endosonography. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 1997. – 45. – №3. – pp. 243–250.
117. Gress F., Hawes R., Savides T., Ikenberry S., Cummings O., Kopecky K., Sherman S., Wiersema M., Lehman G. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 1999. – 50. – №6. – pp. 786–791.
118. Gress F.G., Savides T.J. *Endoscopic Ultrasonography* / second ed., Wiley-Blackwell, 2009. – p. 214.
119. Gupta K., Perez-Miranda M., Kahaleh M., Artifon E., Itoi T., Freeman M., DeSerna C., Sauer B., Giovannini M. Endoscopic ultrasound-assisted bile duct access and drainage: multicenter, long-term analysis of approach, outcomes, and complications of a technique in evolution. // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2014. – 48. – №1. – pp. 80–87.
120. Habr F., Akerman P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. // *Frontiers in bioscience*: a journal and virtual library. – 2000. – 5. – pp. E30–E35.
121. Hara K., Yamao K., Mizuno N., Hijioka S., Imaoka H., Tajika M., Tanaka T., Ishihara M., Okuno N., Hieda N., Yoshida T., Niwa Y. Endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage: Who, when, which, and how? // *World journal of gastroenterology*. – 2016. – 22. – №3. – pp. 1297–1303.
122. Harewood G. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2002. – 97. – №6. – pp. 1386–1391.
123. Hohl C., Schmidt T., Haage P., Honnef D., Blaum M., Staatz G., Guenther R. Phase-inversion tissue harmonic imaging compared with conventional B-mode ultrasound in the evaluation of pancreatic lesions. // *European radiology*. – 2004. – 14. – №6. – pp. 1109–1117.
124. Hong H., Seo T., Cha I., Yu J., Mok Y., Oh J., Kwon S., Kim S., Kim S. Percutaneous placement of self-expandable metallic stents in patients with obstructive jaundice secondary to metastatic gastric cancer after gastrectomy. // *Korean journal of radiology*. – 2013. – 14. – №5 – pp. 789–796.

125. House M., Yeo C., Cameron J., Campbell K., Schulick R., Leach S., Hruban R., Horton K., Fishman E., Lillemoe K. Predicting resectability of periampullary cancer with three-dimensional computed tomography. // Journal of gastrointestinal surgery □: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. – 2003. – 8. – №3. – pp. 280–288.
126. House M.G., Choti M.A. Palliative therapy for pancreatic/biliary cancer // The Surgical clinics of North America. – 2005. – 85. – №2. – pp. 359–371.
127. Howe J Klimstra D Moccia R Conlon K Brennan M. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. // Annals of surgery. – 1998. – 228. – №1. –pp. 87–94.
128. Hu B., Wang T., Shi Z., Wang S., Lu R., Pan Y., Huang H., Wang S. A novel antireflux metal stent for the palliation of biliary malignancies: a pilot feasibility study (with video). // Gastrointestinal endoscopy. – 2011. – 73. – №1. – pp. 143–148.
129. Hu B., Wu J., Gao D., Wang T. 144 The Role of Anti-Reflux Biliary Stent: A Prospective Randomized Study in 104 Cases // Gastrointestinal Endoscopy. – 2012. – 75. – №4 – pp. AB122.
130. Huard P., Do-Xuan-Hop La ponction transhepatique des canaux biliaires // Bull Soc Med Chir Indochine. – 1937. – 15. – pp. 1090–1100.
131. Huibregtse K. [и др.]. Endoscopic placement of expandable metal stents for biliary strictures--a preliminary report on experience with 33 patients. // Endoscopy. – 1989. – 6. – №6. – pp. 280–282.
132. Iglesias Ga

Digestiva. – 2009. – 101. – №9. – pp. 631–638.
133. Isayama H., Komatsu Y., Tsujino T., Sasahira N., Hirano K., Toda N., Nakai Y., Yamamoto N., Tada M., Yoshida H., Shiratori Y., Kawabe T., Omata M. A prospective randomised study of «covered» versus «uncovered» diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. // Gut. – 2004. – 53. – № 5.

– pp. 729–734.

134. Ito K., Igarashi Y., Mimura T., Kishimoto Y., Kikuchi Y., Okano N. Efficacy of the new double-layer stent for unresectable distal malignant biliary obstruction: a single-center retrospective study. // *Diagnostic and therapeutic endoscopy*. – 2012. – 2012. – pp. 680963.
135. Itoi T., Itokawa F., Sofuni A., Kurihara T., Tsuchiya T., Ishii K., Tsuji S., Ikeuchi N., Moriyasu F. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy in patients with failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography. // *World journal of gastroenterology* □: WJG. – 2008. – 14. – №39. – pp. 6078–6082.
136. Itoi T., Kasuya K., Sofuni A., Itokawa F., Tsuchiya T., Kurihara T., Ikeuchi N., Takeuchi M., Nagano T., Iwamoto H., Yamanouchi E., Shimazu M., Tsuchida A. Magnetic compression anastomosis for biliary obstruction: review and experience at Tokyo Medical University Hospital. // *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. – 2011. – 18. – №3. – pp. 357–365.
137. Iwashita T., Lee J., Shinoura S., Nakai Y., Park D., Muthusamy V., Chang K. Endoscopic ultrasound-guided rendezvous for biliary access after failed cannulation. // *Endoscopy*. – 2012. – 44. – №1. – pp. 60–65.
138. Jacobs P.P., Sluis R.F. van der, Wobbes T. Role of gastroenterostomy in the palliative surgical treatment of pancreatic cancer. // *Journal of surgical oncology*. – 1989. – 42. – №3. – pp. 145–149.
139. Jaganmohan S., Lee J.H. Self-expandable Metal Stents in Malignant Biliary Obstruction Surgical versus Endoscopic Biliary Drainage // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2012. – 6. – №1. – pp. 105–114.
140. Kabir M., Rahman M., Hoque M., Hossain S., Bhuiyan T., Alam M., Mohsen A., Khan A. Malignant Biliary Obstruction □: Clinical Outcome of Endoscopic Intervention - An Experience of Tertiary Centers // *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*. – 2006. – 24. – №2. – pp. 61–68.
141. Karapanos K., Nomikos I.N. Current surgical aspects of palliative treatment for unresectable pancreatic cancer // *Cancers*. – 2011. – 3. – №1. – pp. 636–651.
142. Katsinelos P., Paroutoglou G., Chatzimavroudis G., Terzoudis S., Zavos C., Gelas

- G., Pilpilidis I., Kountouras J. Prospective randomized study comparing double layer and Tannenbaum stents in distal malignant biliary stenosis. // *Acta gastroenterologica Belgica*. – 2010. – 73. – №4. – pp. 445–450.
143. Kauhanen S., Komar G., Seppänen M., Dean K., Minn H., Kajander S., Rinta-Kiikka I., Alanen K., Borra R., Puolakkainen P., Nuutila P., Ovaska J. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. // *Annals of surgery*. – 2009. – 250. – №6. – pp. 957–963.
144. Kawakubo K., Isayama H., Nakai Y., Togawa O., Sasahira N., Kogure H., Sasaki T., Matsubara S., Yamamoto N., Hirano K., Tsujino T., Toda N., Tada M., Omata M., Koike K. Risk factors for pancreatitis following transpapillary self-expandable metal stent placement. // *Surgical endoscopy*. – 2012. – 26. – №3. – pp. 771–776.
145. Kawakubo K., Isayama H., Kato H., Itoi T., Kawakami H., Hanada K., Ishiwatari H., Yasuda I., Kawamoto H., Itokawa F., Kuwatani M., Iiboshi T., Hayashi T., Doi S., Nakai Y. Multicenter retrospective study of endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction in Japan. // *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. – 2014. – 21. – №5. – pp. 328–334.
146. Khashab M., Valeshabad A., Afghani E., Singh V., Kumbhari V., Messallam A., Saxena P., El Zein M., Lennon A., Canto M., Kalloo A. A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP. // *Digestive diseases and sciences*. – 2015. – 60. – №2. – pp. 557–565.
147. Kim J.H. Endoscopic stent placement in the palliation of malignant biliary obstruction. // *Clinical endoscopy*. – 2011. – 44. – №2. – pp. 76–86.
148. Kitano M., Kudo M., Maekawa K., Suetomi Y., Sakamoto H., Fukuta N., Nakaoka R., Kawasaki T. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. // *Gut*. – 2004. – 53. – №6. – pp. 854–859.
149. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta

- hepatitis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features // *The American journal of medicine*. – 1965. – 38. – №2 – pp. 241–256.
150. Kullman E., Frozanpor F., Söderlund C., Linder S., Sandström P., Lindhoff-Larsson A., Toth E., Lindell G., Jonas E., Freedman J., Ljungman M., Rudberg C., Ohlin B., Zacharias R., Leijonmarck C., Teder K., Ringman A., Persson G., Gözen M., Eriksson O. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2010. – 72. – №5. – pp. 915–923.
 151. Lai E., Mok F., Fan S., Lo C., Chu K., Liu C., Wong J. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. // *The British journal of surgery*. – 1994. – 81. – №8 – pp. 1195-1198.
 152. Lawson A., Beningfield S., Krige J., Rischbieter P., Burmeister S. Percutaneous transhepatic self-expanding metal stents for palliation of malignant biliary obstruction // *South African Journal of Surgery*. – 2012. – 50. – №3. – pp. 54–60.
 153. Lee E.S., Lee J.M. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. // *World journal of gastroenterology*. – 2014. – 20. – №24. – pp. 7864–7877.
 154. Legmann P., Vignaux O., Dousset B., Baraza A., Palazzo L., Dumontier I., Coste J., Louvel A., Roseau G., Couturier D., Bonnin A. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. // *AJR. American journal of roentgenology*. – 1998. – 170. – №5. – pp. 1315–1322.
 155. Li D., Xie K., Wolff R., Abbruzzese J. Pancreatic cancer. // *Lancet (London, England)*. – 2004. – 363. – №9414. – pp. 1049–1057.
 156. Li J., Li T., Sun P., Yu Q., Wang K., Chang W., Song Z., Zheng Q. Covered versus Uncovered Self-Expandable Metal Stents for Managing Malignant Distal Biliary Obstruction: A Meta-Analysis. // *PloS one*. – 2016. – 11. – №2. – pp. e0149066.
 157. Li Z., Zhang Z., Hu W., Zeng Y., Liu X., Mai G., Zhang Y., Lu H., Tian B. Pancreaticoduodenectomy with preoperative obstructive jaundice: drainage or not. //

- Pancreas. – 2009. – 38. – №4 – pp. 379–386.
158. Loyer E., David C., Dubrow R., Evans D., Charnsangavej C. Vascular involvement in pancreatic adenocarcinoma: reassessment by thin-section CT // Abdominal Imaging. – 1996. – 21. – №3. – pp. 202–206.
 159. Maccioni F., Martinelli M., Al Ansari N., Kagarmanova A., De Marco V., Zippi M., Marini M. Magnetic resonance cholangiography: past, present and future: a review. // European review for medical and pharmacological sciences. – 2010. – 14. – №8. – pp. 721–725.
 160. Mallery S., Matlock J., Freeman M.L. EUS-guided rendezvous drainage of obstructed biliary and pancreatic ducts: Report of 6 cases. // Gastrointestinal endoscopy. – 2004. – 59. – №1. – pp. 100–107.
 161. Menees S., Schoenfeld P., Kim H., Elta G. A survey of ampullectomy practices. // World J Gastroenterol. – 2009. – 28. – №15. – pp. 3486–3492.
 162. Mera K., Tajiri H., Muto M., Ohtsu A., Furuse J., Maru Y., Kinoshita T., Ryu M., Nawano S., Murakami K., Moriyama N., Yoshida S. Clinical significance of magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of cystic tumor of the pancreas compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography and computed tomography. // Japanese journal of clinical oncology. – 1999. – 29. – №6. – pp. 294–298.
 163. Mertz H., Sechopoulos P., Delbeke D., Leach S. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. // Gastrointestinal endoscopy. – 2000. – 52. – №3. – pp. 367–371.
 164. Michl P., Pauls S., Gress T.M. Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer // Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. – 2006. – 20. – №2. – pp. 227–251.
 165. Midwinter M., Beveridge C., Wilsdon J., Bennett M., Baudouin C., Charnley R. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. // The British journal of surgery. – 1999. – 86. – №2. – pp. 189–193.
 166. Mitty R., Cave D.R. Randomized trial of endoscopic stenting versus surgical

- bypass in malignant low bile duct obstruction. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 1995. – 42. – №3. – pp. 281–282.
167. Moss A., Morris E., Leyden J., MacMathuna P. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. // *Cancer treatment reviews*. – 2007. – 33. – №2. – pp. 213–321.
168. Moss A.P., Morris E., Mathuna P. Mac Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2006. – №1. – pp. CD004200.
169. Moy B.T., Birk J.W. An Update to Hepatobiliary Stents. // *Journal of clinical and translational hepatology*. – 2015. – 3. – №1. – pp. 67–77.
170. Mukherjee S., Kocher H., Hutchins R., Bhattacharya S., Abraham A. Palliative surgical bypass for pancreatic and peri-ampullary cancers. // *Journal of gastrointestinal cancer*. – 2007. – 38. – №2-4. – pp. 102–107.
171. Müller M., Meyenberger C., Bertschinger P., Schaer R., Marincek B. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. // *Radiology*. – 1994. – 190. – №3. – pp. 745–751.
172. Nakahara K., Okuse C., Suetani K., Michikawa Y., Kobayashi S., Otsubo T., Itoh F. Covered metal stenting for malignant lower biliary stricture with pancreatic duct obstruction: is endoscopic sphincterotomy needed? // *Gastroenterology research and practice*. – 2013. – 2013. – pp. 1–6.
173. Nakaizumi A., Uehara H., Iishi H., Tatsuta M., Kitamura T., Kuroda C., Ohigashi H., Ishikawa O., Okuda S. Endoscopic ultrasonography in diagnosis and staging of pancreatic cancer // *Digestive Diseases and Sciences*. – 1995. – 40. – №3. – pp. 696–700.
174. Nakamura S., Ohara H., Yamada T., Nakazawa T., Sano H., Ando H., Kajino S., Hashimoto T., Ando T., Nomura T., Joh T., Okayama Y., Uchida A., Iida M., Itoh M. Efficacy of plastic tube stents without side holes for middle and lower biliary strictures. // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2002. – 34. – №1. – pp. 77–80.
175. Nakao A., Harada A., Nonami T., Kishimoto W., Takeda S., Ito K., Takagi H. Prognosis of cancer of the duodenal papilla of Vater in relation to

- clinicopathological tumor extension. // Hepato-gastroenterology. – 1994. – 41. – №1 – pp. 73–78.
176. Neuhaus H., Hagenmüller F., Classen M. Self-expanding biliary stents: preliminary clinical experience. // Endoscopy. – 1989. – 21. – №5 – pp. 225–228.
 177. Nguyen K., Sing J.T. Review of endoscopic techniques in the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. // World journal of gastroenterology □: WJG. – 2008. – 14. – №19 – pp. 2995–2999.
 178. Niederhuber J.E., Brennan M.F., Menck H.R. The national cancer data base report on pancreatic cancer // Cancer. – 1995. – 76. – №9 – pp. 1671–1677.
 179. Ott P.D. v. XXVIII. Die unmittelbare Beleuchtung der Bauchhöhle, der Harnblase, des Dickdarms und der Gebärmutter zu diagnostischen und operativen Zwecken // Gynecologic and Obstetric Investigation. – 1903. – 18. – №5. pp. 645–673.
 180. Paik W.H. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach // Gastrointest. Endosc. – 2009. – 69. – №1. pp. 55–62.
 181. Palazzo L., Roseau G., Gayet B., Vilgrain V., Belghiti J., Fékété F., Paolaggi J. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. // Endoscopy. – 1993. – 25. – №2 –pp. 143–50.
 182. Palma G.D. Malignant Biliary Obstruction: Hilar / ERCP. Ed.: T.H. Baron, R.A. Kozarek, D.L. Carr-Locke, SAUNDERS ELSEVIER, – 2008. – pp. 299–311.
 183. Pandolfi M., Martino M., Gabbrielli A. Endoscopic treatment of ampullary adenomas. // JOP □: Journal of the pancreas. – 2008. – 9. – №1. – pp. 1–8.
 184. Papachristou G.I., McGrath K., Slivka A. Adenocarcinoma of the Pancreas / Editors: D.O. Faigel, M.L. Kochman, Totowa, NJ: Humana Press, 2006. – pp. 303–315.
 185. Park D., Kim M., Choi J., Lee S., Seo D., Kim J., Han J., Kim J., Choi E., Lee S. Covered versus uncovered wallstent for malignant extrahepatic biliary obstruction: a cohort comparative analysis. // Clinical gastroenterology and hepatology □: the

- official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. – 2006. – 4. – №6. – pp. 790–796.
186. Paspatis G., Dumonceau J., Barthet M., Meisner S., Repici A., Saunders B., Vezakis A., Gonzalez J., Turino S., Tsiamoulos Z., Fockens P., Hassan C. Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement // *Endoscopy*. – 2014. – 46. – №8 – pp. 693–711.
 187. Piñol V., Castells A., Bordas J., Real M., Llach J., Montaña X., Feu F., Navarro S. Percutaneous self-expanding metal stents versus endoscopic polyethylene endoprostheses for treating malignant biliary obstruction: randomized clinical trial. // *Radiology*. – 2002. – 225. – pp. 27–34
 188. Polydorou A., Cairns S., Dowsett J., Hatfield A., Salmon P., Cotton P., Russell R. Palliation of proximal malignant biliary obstruction by endoscopic endoprosthesis insertion // *Gut*. – 1991. – 32. – №6. – pp. 685–689.
 189. Prat F., Chapat O., Ducot B., Ponchon T., Pelletier G., Fritsch J., Choury A., Buffet C. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 1998. – 47. – №1. – pp. 1–7.
 190. Pyun D., Moon G., Han J., Kim M., Lee S., Seo D., Lee S. A carcinoid tumor of the ampulla of Vater treated by endoscopic snare papillectomy // *The Korean journal of internal medicine*. – 2004. – 19. – №4. – pp. 257–260.
 191. Raman S.P., Horton K.M., Fishman E.K. Multimodality imaging of pancreatic cancer-computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. // *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*. – 18. – №6. – pp. 511–522.
 192. Randi G., Franceschi S., Vecchia P. La Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. // *International journal of cancer*. – 2006. – 118. – №7. – pp. 1591–1602.
 193. Reddy D.N., Banerjee R., Choung O.W. Antireflux biliary stents: are they the solution to stent occlusions? // *Current gastroenterology reports*. – 2006. – 8. – №2. – pp. 156–160.

194. Rerknimitr R., Kullavanijaya P. Operable malignant jaundice: To stent or not to stent before the operation? // World journal of gastrointestinal endoscopy. – 2010. – 2. – №1. – pp. 10–14.
195. Ring M.Et.S. of D.. P.S. How a dentist's name became a synonym for a life-saving device: the story of Dr. Charles Stent. // Journal of the History of Dentistry. – 2001. – 49. – №2. – pp. 77–80.
196. Rösch T., Lorenz R., Braig C., Feuerbach S., Siewert J., Schusdzarra V., Classen M. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. // Gastrointestinal endoscopy. – 1991. – 37. – №3. – pp. 347–352.
197. Sahai A.V., Hoffman B.J., Hawes R.H. Endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy to palliate obstructive jaundice: preliminary results in pigs // Gastrointestinal endoscopy. – 1998. 47. – №4. – pp. 347-352.
198. Sahani D., Bonaffini P., Catalano O., Guimaraes A., Blake M. State-of-the-art PET/CT of the pancreas: current role and emerging indications. // Radiographics□: a review publication of the Radiological Society of North America, InP. – 2012. – 32. – №4. – pp. 1133–1160.
199. Saleem A., Leggett C., Murad M., Baron T. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. // Gastrointestinal endoscopy. – 2011. – 74. – №2. – pp. 321–327.
200. Salgado S.M., Gaidhane M., Kahaleh M. Endoscopic palliation of malignant biliary strictures. // World journal of gastrointestinal oncology. – 2016. – 8. – №3. – pp. 240–247.
201. Saluja S., Gulati M., Garg P., Pal H., Pal S., Sahni P., Chattopadhyay T. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for gallbladder cancer: A randomized trial and quality of life assessment // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2008. – 6. – №8. – pp. 944–950.
202. Sarr M.G., Cameron J.L. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. // Surgery. – 1982. – 91. – №2. – pp. 123–133.
203. Scarpa A., Capelli P., Zamboni G., Oda T., Mukai K., Bonetti F., Martignoni G.,

- Iacono C., Serio G., Hirohashi S. Neoplasia of the ampulla of Vater. Ki-ras and p53 mutations. // *The American journal of pathology*. – 1993. – 142. – №4. – pp. 1163–1172.
204. Schöb O., Schlumpf R., Schmid R., Heinzelmann M., Uhlschmid G., Largiadèr F. Laparoscopic treatment of biliary and gastric outlet obstruction. // *Surgical laparoscopy & endoscopy*. – 1995. – 5. – №4. – pp. 288–295.
205. Scott E., Garcea G., Doucas H., Steward W., Dennison A., Berry D. Surgical bypass vs. endoscopic stenting for pancreatic ductal adenocarcinoma. // *HPB*: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. – 2009. – 11. – pp. 118–124.
206. Sejpal D. Advancements in biliary stenting. // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2012. – 46. – №3. – pp. 191–196.
207. Seldinger S.I. A simple method of catheterization of the spleen and liver. // *Acta radiologica*. – 1957. – 48. – №2. – pp. 93–96.
208. Seldinger S.I. Percutaneous transhepatic cholangiography // *Acta radiologica* (Stockholm). – 1966. – p. 253.
209. Sewnath M., Birjmohun R., Rauws E., Huibregtse K., Obertop H., Gouma D. The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2001. – 192. – №6. – pp. 726–734.
210. Sewnath M., Karsten T., Prins M., Rauws E., Obertop H., Gouma D. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. // *Annals of surgery*. – 2002. – 236. – №1. – pp. 17–27.
211. Shami V.M., Kahael M. *Endoscopic ultrasound* / Humana Press, 2010. – p. 547.
212. Shapiro R., Wagreich J., Parsons R., Stancato-Pasik A., Yeh H., Lao R. Tissue harmonic imaging sonography: evaluation of image quality compared with conventional sonography. // *AJR. American journal of roentgenology*. – 1998. – 171. – №5. – pp. 1203–1206.
213. Singh A., Mann H., Thukral C., Singh N. Diagnostic Accuracy of MRCP as Compared to Ultrasound/CT in Patients with Obstructive Jaundice. // *Journal of*

- clinical and diagnostic research□: JCDR. – 2014. – 8. – №3. – pp. 103–107.
214. Singh S., Sachdev A., Chaudhary A., Agarwal A. Palliative surgical bypass for unresectable periampullary carcinoma. // *Hepatobiliary & pancreatic diseases international*□: HBPD INT. – 2008. – 7. – №3. – pp. 308–312.
 215. Smith A., Dowsett J., Russell R., Hatfield A., Cotton P. Randomized trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. // *Lancet*. – 1994. – 8938. – №344. – pp. 1655–1660.
 216. Soderlund P., Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2006. – 63. – №7. – pp. 986–995.
 217. Soehendra N., Reynders-Frederix V. [Palliative biliary duct drainage. A new method for endoscopic introduction of a new drain]. // *Deutsche medizinische Wochenschrift*. – 1979. – 104. – №6. – pp. 206–207.
 218. Speer A., Christopher R., Russell G. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice // *Lancet*. 1987. – 2. – №8550. – pp. 57–62.
 219. Srinivasan I., Kahaleh M. Biliary stents in the millennium. // *Advances in therapy*. – 2011. – 28. – №11. – pp. 960–972.
 220. Stewart B.W., Wild P.P. *World Cancer Report 2014* / Ed.: Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild, Lyon: International Agency for Research on Cancer, – 2014. – p. 953.
 221. Sugiyama H., Tsuyuguchi T., Sakai Y., Nisikawa T., Miyazaki M., Yokosuka O. Preoperative Drainage for Distal Biliary Obstruction: Endoscopic Stenting or Nasobiliary Drainage? // *Hepatogastroenterology*. – 2013. – 122. – №60. – pp. 231–234.
 222. Takashima M., Ueki T., Nagai E., Yao T., Yamaguchi K., Tanaka M., Tsuneyoshi M. Carcinoma of the ampulla of Vater associated with or without adenoma: a clinicopathologic analysis of 198 cases with reference to p53 and Ki-67 immunohistochemical expressions. // *Modern pathology*□: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, InP. – 2000. – 13. – №12. – pp.

1300–1307.

223. Tamm E.P., Bhosale P.R., Lee J.H. Pancreatic ductal adenocarcinoma: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. // *Seminars in ultrasound, CT, and MR.* – 2007. – 28. – №5. – pp. 330–338.
224. Tang C., Siu W., Ha J., Li M. Endo-laparoscopic approach in the management of obstructive jaundice and malignant gastric outflow obstruction. // *Hepato-gastroenterology.* – 52. – №61. – pp. 128–134.
225. Telford J., Carr-Locke D., Baron T., Poneros J., Bounds B., Kelsey P., Schapiro R., Huang C., Lichtenstein D., Jacobson B., Saltzman J., Thompson C., Forcione D., Gostout C., Brugge W. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. // *Gastrointestinal endoscopy.* – 2010. – 72. – №5. – pp. 907–914.
226. Tempero M., Arnoletti J., Behrman S., Ben-Josef E., Benson A., Berlin J. NIH Public Access. Pancreatic Adenocarcinoma: Clinical Practice Guidelines in Oncology // *JNCCN – Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* – 2011. – 8. – №9. – pp. 972–1017.
227. Tempero M., Malafa M., Behrman S., Benson III A., Casper E., Chiorean E. et. al. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 1.2014 // *National comprehensive cancer network.* – 2014. – p.74
228. Thurnher S., Lammer J., Thurnher M., Winkelbauer F., Graf O., Wildling R. Covered self-expanding transhepatic biliary stents: clinical pilot study. // *Cardiovascular and interventional radiology.* – 1996. – 19. – №1. – pp. 10–14.
229. Tierney W., Francis I., Eckhauser F., Elta G., Nostrant T., Scheiman J. The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by peripapillary malignancy. // *Gastrointestinal endoscopy.* – 2001. – 53. – №2. – pp. 182–188.
230. Tirkes T., Menias P.O., Sandrasegaran K. MR imaging techniques for pancreas. // *Radiologic clinics of North America.* – 2012. – 50. – №3. – pp. 379–393.
231. Tringali A., Mutignani M., Perri V., Zuccalà G., Cipolletta L., Bianco M., Rotondano G., Philipper M., Schumacher B., Neuhaus H., Schmit A., Devière J.,

- Costamagna G. A prospective, randomized multicenter trial comparing DoubleLayer and polyethylene stents for malignant distal common bile duct strictures. // *Endoscopy*. – 2003. – 35. – №12. – pp. 992–997.
232. Valero V., Cosgrove D., Herman J., Pawlik T. Management of perihilar cholangiocarcinoma in the era of multimodal therapy. // *Expert review of gastroenterology & hepatology*. – 2012. – 6. – №4. – pp. 481–495.
233. Vila J., Pérez-Miranda M., Vazquez-Sequeiros E., Abadia M., Pérez-Millán A., González-Huix F., Gornals J., Iglesias-Garcia J. et al. Initial experience with EUS-guided cholangiopancreatography for biliary and pancreatic duct drainage: a Spanish national survey. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2012. – 76. – №6. – pp. 1133–1141.
234. Walter T., Ho C., Horgan A., Warkentin A., Gallinger S., Greig P., Kortan P., Knox J. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for Klatskin tumors? // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2013. – 24. – №1. – pp. 113–121.
235. Wang Q., Gurusamy K., Lin H., Xie X., Wang C. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2008. – №3. – pp. CD005444.
236. Whipple A.O., Parsons W.B., Mullins P.R. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. // *Annals of surgery*. – 1935. – 102. – №4. – pp. 763–779.
237. Wiersema M., Vilmann P., Giovannini M., Chang K., Wiersema L. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: Diagnostic accuracy and complication assessment // *Gastroenterology*. – 1997. – 112. – №4. – pp. 1087–1095.
238. Wiersema M., Sandusky D., Carr R., Wiersema L., Erdel W., Frederick P. Endosonography-guided cholangiopancreatography. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 1996. – 43. – №2 Pt 1. – pp. 102–106.
239. Wiersema M.J. Endosonography-guided cystoduodenostomy with a therapeutic ultrasound endoscope. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 1996. – 44. – №5. – pp. 614–617.
240. Wilcox C., Kim H., Seay T., Varadarajulu S. Choice of plastic or metal stent for

- patients with jaundice with pancreaticobiliary malignancy using simple clinical tools: a prospective evaluation. // *BMJ open gastroenterology*. – 2015. – 2. – №1. – pp. 1–6.
241. Williams D., Sahai A., Aabakken L., Penman I., van Velse A., Webb J., Wilson M., Hoffman B., Hawes R. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. // *Gut*. – 1999. – 44. – №5. – pp. 720–726.
 242. Yamaguchi K., Enjoji M. Carcinoma of the ampulla of vater. A clinicopathologic study and pathologic staging of 109 cases of carcinoma and 5 cases of adenoma. // *Cancer*. – 1987. – 59. – №3. – pp. 506–515.
 243. Yasuda K., Mukai H., Nakajima M. Endoscopic ultrasonography diagnosis of pancreatic cancer. // *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. – 1995. – 5. – №4. – pp. 699–712.
 244. Yeoh K., Zimmerman M., Cunningham J., Cotton P. Comparative costs of metal versus plastic biliary stent strategies for malignant obstructive jaundice by decision analysis. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 1999. – 49. – № 4 Pt 1. – pp. 466–471.
 245. Yoon W., Ryu J., Yang K., Paik W., Lee J., Woo S., Park J., Kim Y., Yoon Y. A comparison of metal and plastic stents for the relief of jaundice in unresectable malignant biliary obstruction in Korea: an emphasis on cost-effectiveness in a country with a low ERCP cost. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2009. – 70. – №2. – pp. 284–289.
 246. Yoon Y., Kim S., Park S., Lee H., Jang J., Choi M., Kim W., Lee K., Park Y. Clinicopathologic analysis of early ampullary cancers with a focus on the feasibility of ampullectomy // *Annals of Surgery*. – 2005. – 242. – №1. – pp. 92–100.
 247. Yukawa N., Rino Y., Yamanouchi E., Saeki H., Suganuma N., Iida H., Kubota K., Nakajima A., Masuda M. [A case of magnetic compression anastomosis between the common bile duct and the duodenum after distal gastrectomy with Roux-Y reconstruction and cholecystectomy]. // *Nihon Shokakibyo Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastro-enterology*. – 2008. – 105. – №10. – pp. 1523–1528.
 248. Yun-Peng H., Li-Jian L., Bao-Gang P., L. S., Jie-Fu H. Pancreatic head carcinoma: clinical analysis of 189 cases. // *Hepatobiliary & pancreatic diseases*

- international□: HBPD INT. – 2009. – 8. – №1. – pp. 79–84.
249. Zakharova O.P., Karmazanovsky G.G., Egorov V.I. Pancreatic adenocarcinoma: Outstanding problems. // World journal of gastrointestinal surgery. – 2012. – 4. – №5. – pp. 104–113.
250. Zhao W., Luo M., Sun Y., Xu Q., Chen W., Zhao G., Wu Z. Computed tomography in diagnosing vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: a systematic review and meta-analysis. // Hepatobiliary & pancreatic diseases international□: HBPD INT. – 2009. – 8. – №5. – pp. 457–464.
251. ERCP под ред. Т.Н. Baron, R.A. Kozarek, D.L. Carr-Locke, 2nd ed., Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2012. – p. 528.