

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации

На правах рукописи

ОСИПОВ Алексей Владимирович

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ХОЛАНГИТОМ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА
СКОРОЙ ПОМОЩИ

3.1.9. – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Демко Андрей Евгеньевич

Санкт – Петербург
2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ОСТРЫЙ ХОЛАНГИТ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТАКТИКЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	15
1.1 История изучения холангита	18
1.2 Патогенез острого холангита	21
1.3 Вопросы классификации острого холангита.	23
1.4. Клиническая картина и диагностика острого холангита	27
1.5 Острый холангит и состояние иммунитета.	35
1.6 Декомпрессивные вмешательства при остром холангите	37
1.7 Микробиология острого холангита.....	45
1.8 Современные представления об антибактериальной терапии при остром холангите	47
1.9 Осложнения острого холангита.	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
2.1. Дизайн исследования.....	55
2.2 Материалы исследования (клиническая характеристика пациентов)...55	
2.3 Общая характеристика ретроспективной группы пациентов (группа сравнения)	61
2.4 Общая характеристика проспективной группы пациентов (основная группа).....	66
2.5 Методы обследования больных.	70
2.5.1 Лабораторные методы.	70
2.5.2 Лучевые методы диагностики	71
2.7 Характеристика методов хирургического лечения.	74
2.7.1 Антеградные методы билиарной декомпрессии.	74
2.7.2 Ретроградные методы билиарных вмешательств.	75
2.7.3 Открытые, лапароскопические и гибридные операции	79
2.8 Статистическая обработка результатов исследования	82

ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ХОЛАНГИТОМ В СТАЦИОНАРЕ СКОРОЙ ПОМОЩИ	84
3.1. Клиника и основные диагностические показатели в ретроспективной группе исследования.....	84
3.2 Инструментальная диагностика острого холангита.....	94
3.3. Ретроспективный анализ лечения пациентов с острым холангитом. ..	99
3.4. Результаты хирургического лечения больных с острым холангитом в ретроспективной группе.	103
3.5 Определение факторов прогноза осложнений и неблагоприятного исхода лечения пациентов с острым холангитом.	116
3.6. Разработка алгоритма диагностики острого холангита и причины билиарного блока.....	125
3.6.1 Протокол лабораторной диагностики острого холангита.	127
3.6.2 Оптимальные инструментальные методики диагностики острого холангита.....	131
3.7. Рациональная антибактериальная терапия острого холангита.....	138
3.8. Медикаментозная терапия в лечении пациентов с острым холангитом.	141
3.9. Формирование алгоритма маршрутизации, выбора метода билиарной декомпрессии у пациентов с острым холангитом.....	145
3.10 Резюме	157
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ХОЛАНГИТОМ (ПРОСПЕКТИВНАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ)	161
4.1 Диагностика острого холангита в проспективной части исследования.	167
4.1.1 Лабораторная диагностика.	167
4.1.2 Значение биомаркеров генерализации инфекции в диагностике и прогнозировании исходов лечения острого холангита	170
4.1.3 Результаты применения лучевых методов в диагностике острого холангита и его этиологии в проспективной группе исследования.....	179
4.2. Результаты лечения больных в проспективной группе исследования.	184
4.2.1 Результаты эндоскопических методов лечения в проспективной группе исследования.....	190

4.2.2 Результаты антеградных методов билиарной декомпрессии в проспективной группе исследования.....	196
4.2.3 Результаты открытых и первичных лапароскопических операций в проспективной группе исследования	199
4.2.3 Выбор видов и сроков оперативных вмешательств второго этапа ..	200
ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ХОЛАНГИТА У ПАЦИЕНТОВ ОСОБЫХ КАТЕГОРИЙ.....	206
ГЛАВА 6 ГИБРИДНЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ХОЛАНГИТОМ.	216
6.1. Современные возможности гибридных вмешательств в лечении холедохолитиаза, как причины острого холангита.....	216
6.2. Модифицированные методики выполнения гибридных оперативных вмешательств при остром холангите доброкачественной этиологии.	219
6.3 Результаты гибридных оперативных вмешательств.	235
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	242
ВЫВОДЫ	249
Практические рекомендации.....	251
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	253
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	255
ПРИЛОЖЕНИЕ	297

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

За последние 15 лет частота гнойного холангита постоянно повышается [13, 45, 70, 79]. Это связано с неуклонным ростом количества воспалительных и опухолевых заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны. Основная причина, приводящая к механической желтухе и холангиту – холедохолитиаз, (до 86,2 %) [45]. По данным различных авторов, лечение указанной категории больных сопровождается высокими показателями осложнений (до 54,1%) и летальности (до 28,5%), которые обусловлены стремительной развитием генерализацией инфекции [11, 38, 41, 56, 115]. В настоящее время острый холангит из осложнения обтурации желчных протоков приобрел статус самостоятельной комплексной медицинской проблемы в связи с необходимостью особого подхода к диагностике и лечению.

Нельзя не отметить, что в последние годы очевидны успехи в лечении больных с острым холангитом. По данным различных авторов, летальность при этой патологии снижается [23, 42, 75, 80]. Прежде всего это связано с развитием хирургических технологий, а также с внедрением во многих лечебных учреждениях этапной системы оказания помощи таким больным [67]. Однако, следует отметить, что, несмотря на достигнутые значительные успехи в развитии подходов к диагностике и лечению больных с острым холангитом, наличие широко известных исследований в области осложнений заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны, в Российской Федерации количество осложнений и летальность при остром холангите остается практически неизменной, а результаты лечения значительно отличаются в зависимости от региона и уровня стационара [24, 27, 31, 57].

Не прекращается поиск различных малоинвазивных методик лечения острого холангита. В век минимизации операционной травмы, развития

эндоскопических и лучевых методов операционной поддержки разработаны несколько десятков видов декомпрессивных и патогенетических оперативных вмешательств на желчных протоках. Однако, все острее встают вопросы выбора, показаний, сроков применения конкретных вмешательств.

Актуальность вопроса подтверждается наличием большого количества публикаций как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Существует значительное число классификаций острого холангита [13, 72, 79, 97], однако на сегодняшний день в нашей стране нет общепризнанных подходов к клинической стратификации пациентов по этиологии и степени тяжести заболевания.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время частота развития осложнений после различных вмешательств, направленных на ликвидацию причины острого холангита остается на стабильно высоком уровне. Международными коллективами авторов предложены руководства по диагностике и лечению рассматриваемого заболевания, проведены масштабные исследования, проанализированы причины неудовлетворительных результатов лечения и предложены методы их улучшения [45, 47, 67, 97, 109]. Однако, несмотря на очевидные успехи в рассматриваемом направлении хирургии, в России в настоящий момент отсутствует единая принятая всеми специалистами обоснованная лечебно-диагностическая тактика диагностики, хирургического лечения и профилактики осложнений у пациентов с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненными острым холангитом. Анализируя данные отечественной и зарубежной литературы, становится очевидным тот факт, что для улучшения непосредственных результатов хирургического лечения острого холангита необходимо совершенствование принципов ранней диагностики, грамотная маршрутизация, а также совершенствование подходов к применению

малоинвазивных вмешательств в лечении заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны, вызвавших острый холангит. Нерешенными остаются вопросы оценки тяжести и прогноза острого холангита а также сроков, показаний и оптимального объема оперативных вмешательств, направленных на лечения пациентов с рассматриваемой патологией [92]. Перечисленные аспекты явились основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с острым холангитом в условиях многопрофильного стационара скорой помощи путем разработки и внедрения современных подходов к диагностике, маршрутизации и выбору методов хирургического лечения.

Задачи исследования

1. Определить причину и частоту развития острого холангита у пациентов с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной зоны.
2. На основании результатов ретроспективного анализа определить оптимальную систему оценки тяжести холангита, необходимую для маршрутизации пациентов в условиях многопрофильного стационара скорой помощи.
3. Оценить значимость лабораторных и лучевых методов в диагностике острого холангита, разработать алгоритм диагностики рассматриваемого заболевания.
4. На основе анализа бактериологических исследований предложить современную схему эмпирической антибактериальной терапии острого холангита в условиях распространенной антибиотикорезистентности.
5. Установить оптимальные сроки и методы билиарной декомпрессии, в зависимости от тяжести и этиологии острого холангита.

6. Определить роль и место гибридных оперативных вмешательств в лечении пациентов с острым холангитом.
7. Оценить эффективность алгоритма дифференцированного подхода к лечению пациентов с острым холангитом

Научная новизна

Разработана современная система маршрутизации больных острым холангитом в стационаре скорой помощи. Обоснованы и предложены оптимальные сроки первичной декомпрессии у пациентов с рассматриваемым заболеванием. Показана возможность одноэтапного лечения пациентов с острым холангитом легкой степени с хорошими клиническими результатами. Разработана и обоснована лечебно-диагностическая тактика лечения больных с осложнениями заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны, позволяющая уменьшить частоту развития послеоперационных осложнений и снизить значение послеоперационной летальности.

Разработан современный метод КТ-диагностики причины острого холангита, позволяющий оценить состояние билиарного тракта и выполнить предоперационное планирование, что способствует оптимизации результатов хирургического лечения больных с острым холангитом.

Выявлены предикторы послеоперационных осложнений различных видов вмешательств при декомпрессии желчных путей. Разработан и внедрен оригинальный способ выполнения гибридных операций, позволяющий снизить продолжительность и травматичность манипуляций, а также сократить сроки госпитализации больных.

Предложена схема рациональной эмпирической антибактериальной терапии в комплексном лечении острого холангита.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в проведении анализа, выявлении факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений и летальности, а также предложении оптимальных путей снижения рассматриваемых показателей в группах пациентов с острым холангитом. Проведён анализ микробиологических образцов желчи и крови пациентов, разработана схема эмпирической антибактериальной терапии острого холангита

Практическое значение работы состоит в разработке, обосновании и внедрении в повседневную лечебную тактику учреждений здравоохранения разработанного алгоритма диагностики и хирургического лечения пациентов с острым холангитом, а также в проведении многофакторного анализа эффективности предложенных подходов.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины с применением клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования. Объектом исследования были пациенты с острым холангитом различной этиологии, поступившие в многопрофильные стационары скорой помощи. Предмет исследования – анализ результатов лечения пациентов с острым холангитом, находившихся на лечении в хирургических отделениях Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе и клинике военно-морской хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова с 2010 по 2021 гг.

Положения, выносимые на защиту

1. Острый холангит является самостоятельной нозологической единицей, требующей соответствующих подходов к тактике диагностики и

хирургического лечения. Ведущей патологией, приводящей к острому холангиту, является холедохолитиаз.

2. Стратификация пациентов с острым холангитом по этиологии и степени тяжести заболевания является ведущим принципом для маршрутизации, определения сроков и видов оперативных вмешательств.

3. Комплексная оценка данных УЗИ, МР-холангиографии, компьютерной томографии, дополненная чрездренажной контрастной холангиографией у пациентов с наружным дренированием желчных путей, позволяет выявить факт билиарной гипертензии, уровень билиарного блока и этиологию острого холангита. Использование биомаркеров воспаления является ведущим в определении прогноза у пациентов с острым холангитом.

4. Выбор метода декомпрессии желчных путей определяется как уровнем билиарного блока, так и степенью тяжести и этиологией заболевания.

5. Гибридные методы лечения холедохолитиаза являются эффективными у больных с острым холангитом легкой и средней степени тяжести.

6. Разработанный модифицированный алгоритм лечения пациентов с острым холангитом, позволяет уменьшить количество послеоперационных осложнений и снизить послеоперационную летальность.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается достаточным объемом материала, наличием ретроспективной группы сравнения, количеством клинических наблюдений, применением современных методов диагностики и лечения, актуальных способов статистического анализа для обработки полученных данных.

Основные положения диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: Форум «Современные подходы к лечению пациентов с ЖКБ, осложненной механической желтухой в многопрофильном стационаре». Санкт-Петербург, 23 марта 2016 года, Международный научно-практический форум «Многопрофильная клиника XXI века. Передовые медицинские технологии». Санкт-Петербург 26-28 мая 2016 года, общество хирургов Санкт-Петербурга им. Н.И. Пирогова, заседание № 2474, 2016 г.; Межрегиональная научно-практическая конференция "Специализированная медицинская помощь в мегаполисе", Санкт-Петербург, 12 сентября 2016 года; Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием "Санкт-петербургский септический форум 2016", Санкт-Петербург, 2016 г.; VII научно-практическая конференция хирургов северо-западного федерального округа Российской Федерации, Санкт-Петербург, 2016 г.; XXVII пленум хирургов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции "Актуальные вопросы неотложной хирургии" , г. Молодечно, 3-4 ноября 2016 г.; Конгресс "Избранные вопросы хирургической и терапевтической гастроэнтерологии", Санкт-Петербург, 28-29 марта 2017 г.; "Национальный хирургический конгресс. 20 съезд российского общества эндоскопических хирургов» г. Москва, 04-07 апреля 2017 г.; Санкт-Петербургский септический форум - 2017, 13-15.09. 2017 г.; XXIV Международный конгресс Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ "Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии, Санкт-Петербург, 19-22.09.2017 г.; Медицинский форум "Неделя образования в Елизаветинской больнице. Возможности малоинвазивной хирургии в многопрофильном стационаре", Санкт-Петербург, 2017 г.; Пироговское общество хирургов Санкт-Петербурга, заседание № 2508, 2018 г.; WSES 5th congress, Италия , 2018 г.; Санкт-Петербургский септический форум 2018, Санкт-Петербург, 2018 г.; 2514 заседание Хирургического общества Пирогова, Санкт-Петербург, 2018

г.; XXV Международный Конгресс Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатобилиарной хирургии» 2018 г., Алма-Аты, Казахстан; XXII съезд Российского общества эндоскопических хирургов, Москва, 10-12 апреля 2019 г.; 20-th European Congress of Trauma and Emergency Medicine., 2019 г. Прага, Чехия; Конференция «Высокие технологии - вектор развития современной медицины», Рязань, 2019 г.; 6-th World Society of Emergency Surgery (WSES) Congress, 2019, Голландия; Санкт-Петербургский септический форум - 2019, Санкт-Петербург, 2019 г.; III неделя образования в Елизаветинской больнице. Санкт-Петербург 2019 г.; Межрегиональная конференция «Джанелидзе-ские чтения», Санкт-Петербург, 2020 г. Септический форум 2021, Санкт-Петербург, 13-15 сентября 2021 года; V съезд врачей экстренной медицинской помощи Республики Узбекистан, Ташкент, 11-12 ноября 2021 года.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором выполнен обзор современного состояния проблемы на основе изучения более 300 источников как отечественной, так и зарубежной литературы, сформулированы цели и задачи направления научного поиска, разработан дизайн исследования, определены сроки работы и клинические группы пациентов, предложены критерии включения и невключения в статистический анализ. Автором проведен комплексный ретроспективный анализ непосредственных результатов лечения пациентов с острым холангитом, на основе которого разработан алгоритм диагностики и дифференцированного хирургического лечения пациентов с острым холангитом в зависимости от степени тяжести и этиологии заболевания. Автор принимал непосредственное участие в определении тактики, хирургическом лечении и послеоперационном ведении большинства пациентов как в ретроспективной, так и в проспективной группах

исследования. Все гибридные оперативные вмешательства, рассматриваемые в рамках настоящего исследования выполнены Осиповым А.В. самостоятельно в качестве оперирующего хирурга. Автором оценены результаты внедрения предложенного алгоритма лечения пациентов с острым холангитом, проведены статистические параллели с данными литературы, на основании которых сформулированы выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Результаты настоящего исследования внедрены в повседневную клиническую, научную и образовательную деятельность Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, кафедры военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Материалы настоящей диссертации в полной мере изложены в работах, опубликованных автором. По теме исследования опубликовано 46 печатных работы, в том числе 11 публикаций в периодических изданиях, рекомендованных ВАК министерства образования и науки РФ. Получена приоритетная справка на изобретение по заявке на патент РФ № 2015100490.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 305 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора современной литературы, описания материалов и методов работы, результатов исследования и их обсуждения, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Список литературы включает 317 источников, в том числе 97 отечественных и 220 иностранных авторов. Диссертация содержит 56 таблиц, 1 приложение, иллюстрирована 39 рисунками.

Автор искренне выражает благодарность за помощь, оказанную при выполнении диссертационного исследования, научному консультанту профессору Демко А.Е., коллективам кафедры военно-морской хирургии ВМедА им. С.М. Кирова, отделов гепатохирургии, неотложной хирургии, рентгенологии, патологической анатомии и лабораторной диагностики НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, а также сотрудникам лаборатории клинической иммунологии ВЦЭРМ МЧС РФ за помощь в проведении исследования с биомаркерами воспаления при остром холангите.

Глава 1. ОСТРЫЙ ХОЛАНГИТ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТАКТИКЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

Несмотря на успехи медицины, развитие современных технологий, внедрение новых противомикробных средств, острый холангит по-прежнему является актуальной проблемой хирургии. Сложности, встречающиеся на пути врачей, сталкивающихся с острым холангитом, начинаются с определения понятия. Так, большинство отечественных авторов называет острым холангитом гнойное воспаление вне и внутрипеченочных желчных протоков [13]. В свою очередь в токийских протоколах (TG 18) 2018 года определено, что это – воспаление желчных протоков, возникшее в результате билиарного блока. (TG18). В национальных клинических рекомендациях Российского Общества Хирургов в редакции 2018 года дается определение холангита как острого воспаления желчных протоков неспецифического и специфического (чаще всего паразитарного) характера, сопровождающего при генерализации процесса развитием холангиогенного сепсиса и полиорганной дисфункции. Очевидно, что исследователям хочется наиболее полно охарактеризовать суть патологических процессов, происходящих в организме при рассматриваемой патологии. Несмотря на наличие значительного интереса к проблеме холангита со стороны хирургов, гепатологов, онкологов, на сегодняшний день нет общности мнений в вопросах классификации, подходов к времени, видам, объемам оперативного лечения [6, 41, 54, 73]. Постоянно подвергается пересмотру аспект антибиотикотерапии, выбора оптимальных видов противомикробных средств и длительности их использования[50, 62, 87, 89, 97, 98].

Частота встречаемости острого холангита варьирует в широких пределах и коррелирует с распространенностью желчно-каменной болезни и опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны в регионе.

Основной причиной, приводящей к острому холангиту является холедохолитиаз, который в свою очередь наблюдается у 8,1–26,8% больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) [11, 33, 42, 90, 97]. Также холангит могут вызывать стеноз БДС (15-56%), стриктуры и кисты желчевыводящих путей, опухоли поджелудочной железы, холедоха, БДС и др. Рецидивирующий гнойный холангит является обязательным компонентом гепатолитиаза (Гонгконгского заболевания, Восточного холангиогепатита), заболевания широко распространенного в Юго-Восточной Азии [100]. Имеются единичные сообщения о развитии гнойного процесса в желчных протоках у больных с дивертикулом холедоха [107], на фоне компрессии холедоха варикознорасширенными венами при портальной гипертензии [177], после трансплантации печени [32, 73, 110]. Особый интерес вызывает группа ятрогенных холангитов, являющихся осложнением хирургических или эндоскопических операций [55]. Так, гнойное воспаление желчных путей развивается у 6,5-20% больных с супрадуоденальным холедоходуодено-анастомозом в связи с формированием синдрома «слепого мешка» или рубцеванием зоны анастомоза [3, 110]. В 2-28% случаев гнойный холангит является осложнением ЭРХПГ, ЭПСТ, назобилиарного дренирования, билиарного эндопротезирования [15–17, 35, 81, 85].

Помимо наиболее частых причин острого холангита также встречается и паразитарное поражение желчных протоков, ведущее к острому билиарному воспалению и генерализации инфекции [4, 10, 51, 78]. К сожалению, отрывочные данные из-за разницы нозологических единиц, не позволяют определить истинную встречаемость рассматриваемого заболевания. Тем не менее, достоверно известно, что большинство случаев острого холангита связано с доброкачественной обструкцией общего желчного протока [118]. Интересны статистические данные, которые показывают, что показатель госпитализации по поводу острого холангита для лиц обоего пола в США в настоящее время составляет 1,76 на 100 000. Это на 24% меньше, чем 30 лет

назад. Самые высокие показатели госпитализации в группах пациентов старше 70 лет и жителей островов Азиатско-Тихоокеанского региона [87, 107]. В 2006 г. скорректированная по возрасту госпитальная летальность для пациентов с холангитом составляла 48,9 на 100 000. Это на 73% меньше, чем в 1985 году [99, 108, 115]. В литературе разного периода исторически можно выделить несколько этапов показателей госпитальной летальности. Так рассматриваемый показатель в странах Западной Европы и США составлял более 60% до 1980 г., 20–34% с 1981 по 1990 г., 10-30% с 1991 по 2006 и 2–10% после 2006 г. [20–23]. Такой значительный прорыв в уменьшении госпитальной летальности, по-видимому, связан с внедрением эндоскопии (1980-е годы), развитием малоинвазивных методик дренирования желчных протоков и лапароскопии (1990-е годы), а также оптимизация подходов к диагностике и лечению острого холангита.

В классических фундаментальных исследованиях показано, что важнейшим патофизиологическим механизмом развития холангита являются эндотоксемия и холестаз, определяющие гемодинамические, микроциркуляторные и иммунологические нарушения и являющиеся основой развития полиорганной дисфункции [11].

Традиционно, лидерами в изучении острого холангита являются японские специалисты. Недавнее крупномасштабное исследование, проведенное в этой стране показало, что летальность (30-дневная летальность от всех причин) составила 2,4%, 4,7%, 8,4% по шкале I, II и III степени тяжести соответственно при условии своевременного лечения [87]. Безусловно, эти значения можно принять за целевой показатель. В Российской Федерации не проводилось системных многоцентровых исследований результатов лечения острого холангита. По данным различных авторов, летальность при остром гнойном холангите в различных стационарах нашей страны может достигать 34,5% [11, 13, 24, 41, 60]. На основании встречающихся в литературе сведений можно

сделать вывод, что непосредственные показатели уровня осложнений и неблагоприятных исходов сильно отличаются как по регионам так и в конкретных стационарах. Считается, что летальность при остром гнойном холангите составляет 30%, при остром рецидивирующем - 9,12%, при хроническом - 10,89%. В среднем - 12,34% [2, 7, 10, 36]. Однако, различия в статистических данных различных авторов могут составлять - 12-27% [33, 46, 69, 186,]. Очевидно, что на сегодняшний день имеются затруднения у хирургов как с критериями диагностики так и с оценкой непосредственных результатов лечения пациентов с острым холангитом.

1.1 История изучения холангита

Доктору Жан-Мартину Шарко (Jean-Martin Charcot), французскому неврологу и профессору патологической анатомии, работавшему в больнице Сальпетриер в Париже (Франция), приписывают наиболее ранние сообщения об остром холангите, а также его одноименную триаду, впервые опубликованную в 1877 году [114, 124]. Он называл это состояние «печеночной лихорадкой» (*fièvre hépatique*). В работах знаменитого немецкого хирурга Кера (Kehr JO), в частности в монографии *Chirurgie der Gallenwege*, (1913) [59, 65], встречаются упоминания об инфекциях желчных путей, приводящих к смерти больного без обеспечения адекватного их дренирования.

Известному русскому и советскому хирургу, основателю крупнейшей отечественной хирургической школы, профессору Сергею Петровичу Федорову принадлежит идея классифицировать холангит, а также провести анализ имеющейся на тот момент литературы, посвященной вопросам неотложной хирургии желчевыводящих путей. В своей монографии «Желчные камни и хирургія желчныхъ путей» 1918 года он впервые пишет: «Гнойный холангит возникает от присутствия в желчи вирулентных гноеродных микробов и вызывает в слизистой протоков особенно сильные

изменения. Слизистая оболочка резко набухает и краснеет, а просветы протоков забиваются слущившимся эпителием, детритом и густой, гнойной желчью. В очень тяжелых случаях наполняются гноем и расширяются внутрипеченочные протоки, стенки которых затем повреждаются и дают начало множественным абсцессам печени» [8]. Тем самым было положено начало изучению патофизиологии острого холангита и хирургическим подходам в лечении этого грозного заболевания.

Отрывочные упоминания об остром холангите, как осложнении заболеваний желчевыводящих путей, прежде всего холедохолитиаза, стриктур холедоха и опухолей поджелудочной железы, упоминаются в работах Джада (Judd, 1926), Дивера и Вердена (Deaver—Burden, 1931) [20].

Бенедикт М. Рейнольдс (Benedict M. Reynolds), американский хирург, известен тем, что уделял большое внимание изучению острого холангита, и в своем докладе 1959 года с коллегой Эвереттом Л. Дарганом (Everett L. Dargan) сформулировал пентаду клинических проявлений этого состояния, по сей день носящую его имя [112]. К триаде Шарко были добавлены такие проявления как гипотония и нарушения сознания. Фактически впервые упоминалось о септическом шоке при тяжелом билиарном сепсисе. Однако прошло еще около 40 лет прежде чем грозные осложнения билиарной инфекции будут называться привычными современным врачам терминами.

Нельзя не сказать о масштабной работе по изучению острого холангита, начатой в первом Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова в 1964 году и продолжающейся до сих пор. Руководил исследовательской группой профессор Э.И. Гальперин. Были впервые сформулированы основные принципы диагностики билиарного блока и подходы к его ликвидации [25, 27, 29]. Под его руководством вышли в свет известные работы Ахаладзе Г.Г., посвященные патогенезу острого холангита [7, 11]

Значительное внимание хирургии желчных путей в целом и острому холангиту в частности уделяли и военные хирурги. Так под руководством академика Майстренко Н.А. сотрудниками кафедры факультетской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова тщательно изучены механизмы развития и основные принципы лечения холангита, как осложнения холедохолитиаза и ятрогенных повреждений желчных путей [5, 30, 56, 57, 67].

Интересные работы вышли и из-под пера коллектива авторов кафедры военно-морской (госпитальной хирургии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В тесном взаимодействии с исследовательской группой сотрудников научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе были получены изучены вопросы билиарного сепсиса, впервые в России рассмотрены аспекты использования биомаркеров системного воспаления для верификации диагноза острого холангита, а также стратификации пациентов и оценки прогноза лечения. По сути были обобщены основные сведения, касающиеся диагностики и лечения острого холангита [13, 40]. Однако, в этих трудах недостаточно были освещены вопросы малоинвазивного лечения больных, антеградных и эндоскопических методов лечения.

Острый холангит долго оставался заболеванием, которое подвергалось только открытым хирургическим вмешательством с ревизией общего желчного протока и устранением причины его обструкции, вплоть до переломного момента внедрения методов ретроградной декомпрессии желчевыводящих путей, прежде всего ретроградной папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) [15, 19, 72, 86]. В 1992 году впервые на значительной выборке больных было показано, что ЭПСТ при остром холангите доброкачественной этиологии в целом безопаснее хирургического вмешательства [106]. Можно сказать, что это исследование стало революционным. Пионерами

эндоскопической хирургии были продемонстрированы возможности минимально-инвазивной хирургии в лечении патологии желчевыводящих путей. Несколькими годами позже многие клиники мира смогли опубликовать полученные локальные данные, подтверждающие правоту использования ретроградного дренирования общего желчного протока[103].

Еще одним знаковым событием в изучении острого холангита, явилось проведение консенсусной конференции 1-2 апреля 2006 года в Токио (Япония) по вопросам лечения острого холангита и острого холецистита. На основании результатов этой встречи и системного анализа литературы, в 2007 году впервые были опубликованы Токийские протоколы лечения острого холангита и острого холецистита. Тогда же были сформулированы первые общепризнанные критерии диагностики острого холангита. Тем не менее, проверка на клинической практике указанных критериев выявила недостаточную их чувствительность для прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с тяжелыми формами заболевания [121]. В 2013 и 2018 годах критерии диагностики острого холангита были пересмотрены и дополнены.

1.2 Патогенез острого холангита

Вот уже не одно десятилетие множество ученых по всему миру изучают патогенез острого холангита. Главными факторами в возникновении острого холангита считаются: обструкция желчевыводящих путей, повышенное внутрипросветное давление и инфекция желчи (бактериобилия). Желчь обычно стерильна. Известно, что желчная обструкция уменьшает системную антибактериальную защиту, увеличивает бактериальное микробное обсеменение, поступающее ретроградно из просвета тонкой кишки или от портальной венозной крови. Увеличенное внутрипротоковое давление (более 20 см вод. ст., при норме 7-14 см) способствует перемещению инфекции в

желчные каналы, печеночные вены и лимфатические пути, увеличивает протоковую проницаемость и облегчает транслокацию бактерий и их продуктов в сосудистую систему, приводя к бактериемии (25-40%) [24, 62, 122]. Острый холангит и билиарный сепсис сопровождаются выраженными дистрофически-дегенеративными изменениями в печени, что при ультраструктурном исследовании гепатоцитов проявляется различной степенью дезинтеграции органелл, в основе которой лежит внутриклеточный и внеклеточный холестаз [34].

В настоящее время принято считать, что ключевую роль в патогенезе острого холангита и его системных осложнений играют бактериобилия, эндотоксин кишечной палочки и ответ ретикуло-эндотелиальной системы и иммунных клеток [11, 43, 44]. Как показали исследования некоторых авторов, дисфункция купферовских клеток способствует попаданию бактерий и токсинов в системный кровоток. Возникающее при билиарном блоке повышение давления в желчных протоках свыше 250 мм вод. ст. вызывает холангиовенозный и холангиолимфатический рефлюкс, что может привести к массивному выбросу эндотоксинов в кровь, способствуя возникновению септического шока [122].

Безусловно, эндогенная интоксикация является одним из ведущих патогенетических механизмов системного ответа при остром холангите. Многие исследователи указывают на то, что в крови пациентов с рассматриваемой патологией накапливаются продукты промежуточного метаболизма, такие как α -масляный альдегид, изовалериановый альдегид, триметиламин и этаннитрил [22]. При этом увеличение уровня ацетальдегида, диэтиламина и метилизоцианида напрямую коррелировали с возникновением полиорганной недостаточности.

1.3 Вопросы классификации острого холангита.

С учетом актуальности вопроса лечения острого холангита, существуют различные взгляды на классификацию этого заболевания.

В 1934 году в переработанном издании монографии «Желчные камни и хирургия желчных путей» С.П. Федоров разделяет холангит на подострый холангит—*cholangitis subacuta-serosa*, острый холангит—*cholangitis acuta—(seroso-purulenta)* и гнойный холангит—*cholangitis purulenta (septica)*. Он поддерживает Kehr (1913) в том, что это, возможно, последовательные стадии одного патологического процесса [8].

Земсков В.С. с соавт. (1986) считали, что для улучшения клинических результатов целесообразно выделять гнойный холангит без гнойных осложнений, с септицэмией и с септикопиемией . По степени поражения паренхимы печени, те же авторы выделяют холангит с поражением паренхимы, с перихолангиолитом, с поражением портальных трактов, билиарный цирроз печени. По характеру воспаления выделяли катаральный, гнойный, фибринозный, фибринозно-гнойный, фибринозно-язвенный, гангренозный холангит . Хотя, на взгляд многих авторов эта классификация оторвана от клиники и не помогает оптимизировать лечебную тактику [54].

По патогенезу выделяют первичные (первично-склерозирующие, аутоиммунные) и вторичные (бактериальные, гельминтозные, ВИЧ-ассоциированные) холангиты

Группой авторов во главе с Гальпериным Э.И. и Ахаладзе Г.Г. в 1992 и 1994 гг было предложено разделять больных с острым холангитом на формы: острую, рецидивирующую и хроническую [11]. В основе классификации лежали выраженность холестаза, печеночной недостаточности, нарушения центральной гемодинамики и почечной недостаточности, а также длительность заболевания. В тоже время авторы отмечали, что ввиду общности основных синдромов и патофизиологических механизмов,

разделение нечеткое и может быть условным. Ретроспективно можно отметить близость современных классификационных подходов к взгляду указанных авторов [109].

По типу возбудителя холангит может быть аэробным, анаэробным или смешанным [О'Сонног М.Д., 1982]. С учетом разности механизмов возникновения, Василюк М.Д. разделял острый холангит на острый обструктивный и гнойно-септический [Столин, 2019] .

Несмотря на множество классификаций, клиницистам требовалось такое разделение холангита на формы, которое бы основывалось на использовании общедоступных скрининговых методов и позволяло им на основе этих подходов принимать тактические решения по маршрутизации и лечению больных.

Одна из попыток создать классификацию принадлежит Н.А. Пострелову (2001 г.). Предложена стратификационная тактика, учитывающая степень тяжести пациента и дальнейший прогноз. Холангит разделяли на: острый холангит с благоприятным течением, острый гнойный холангит, септическую форму острого гнойного холангита, хронический холангит с субклиническим течением, хронический холангит с септическим течением [53]. В зарубежной литературе, до публикации токийских протоколов 2007 года, встречались различные определения и типы острого холангита: острый токсический, острый обтурационный с почечной недостаточностью, острый гнойный абсцедирующий [11, 29, 43]. В настоящее время выделение указанных форм носит исторический характер.

С учетом значимой актуальности, различиях в подходах к лечению острого холангита, в 2006 году начата работа и в 2007 году опубликованы первые результаты Токийской согласительной комиссии по острому холециститу и острому холангиту. Была предложена простая клиническая классификация острого холангита, где больные разделялись на 3 группы в

зависимости от степени тяжести состояния (легкий, средний и тяжелый). Причем, не требовалось определения биомаркеров сепсиса и оценки анестезиологических рисков, что позволяло стратифицировать больных уже в отделении экстренной помощи. Были предложены простые критерии определения тяжести острого холангита:

Тяжелая степень (Grade III) с наличием органной дисфункции, любой критерий из перечисленных

1. Сердечно-сосудистая дисфункция:

гипотония, требующая введения дофамина ≥ 5 мкг / кг в минуту или любой дозы норадреналина;

2. Неврологическая дисфункция:

нарушение сознания;

3. Дыхательная дисфункция:

соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракционному вдыхаемого кислорода (PaO_2 / FiO_2) менее 300;

4. Нарушение функции почек:

олигурия (креатинин сыворотки крови более 200 ммоль/л);

5. Дисфункция печени:

МНО более 1,5;

6. Гематологическая дисфункция:

количество тромбоцитов менее 100×10^9 /л.

Средняя тяжесть (Grade II), комбинация любых двух критериев:

1. Лейкоцитоз или лейкопения (более 12×10^9 /л или менее 4000×10^9 /л³);

2. Лихорадка (более 39° С);
3. Возраст (старше 75 лет);
4. Гипербилирубинемия (общий билирубин более 50 мкмоль/л);
5. Гипоальбуминемия (показатель меньше нижнего предела нормального значения $\times 0,7$).

Диагноз острого холангита легкой степени (Grade I) устанавливается в случае наличия критериев постановки диагноза, но при отсутствии признаков среднетяжелого или тяжелого острого холангита при первоначальном диагнозе.

Указанная стратификационная политика показала себя с наилучшей стороны и позволила сохранить тысячи жизней. В Токийских протоколах 2013 и 2018 годов классификация степени тяжести острого холангита осталась практически в неизменном виде, что подчеркивает ее универсальность и всеобщее признание. У большинства пациентов с острым холангитом (54%) имеет место легкая степень, у 35% средняя степень и только у 11% больных развивается тяжелая форма острого холангита. [94]

Корольков А.Ю., Багненко С.Ф.(2009) предложили разделять острый холангит по факту наличия и выраженности синдрома системной воспалительной реакции: на острый холангит, билиарный сепсис и тяжелый билиарный сепсис. Несмотря на терминологические недостатки, эта классификация привлекла к себе внимание врачей своей простотой и клинической составляющей. В Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе такое разделение потоков больных с острым холангитом позволило существенно улучшить результаты лечения больных указанной группы [13].

1.4. Клиническая картина и диагностика острого холангита

В настоящее время выделяют несколько синдромов, формирующих клиническую картину, характерную для различных стадиях гнойного холангита. К ним относятся: желчная гипертензия (холангиоэктазия), механическая желтуха (холемия и ахолия), эндотоксикоз и полиорганная недостаточность [10, 47, 129, 164]. Острый холангит характеризуется внезапным подъемом температуры тела. Лихорадка, характерная для рассматриваемой патологии чаще ремиттирующего типа, сопровождается ознобом, пролившим потом. Появляются резкая боль в правом подреберье, напряжение мышц и болезненность при пальпации в области желчного пузыря, увеличение печени. Желтуха выражена нерезко из-за скоротечности заболевания, общий билирубин сыворотки не превышает в среднем 85 мкмоль/л. Развитие синдрома механической желтухи происходит к 3-4 дню болезни. Отмечаются также расстройства ЦНС - заторможенность, сонливость, иногда возбуждение, дезориентация и кома [2,8,10,23,29]. Развитие множественных абсцессов печени значительно ухудшает состояние больного и прогноз заболевания. Клинически возникновение абсцессов проявляется тупой распирающей болью в правом подреберье, увеличением, уплотнением и болезненностью печени, усугублением желтухи, резким ухудшением общего состояния.

Полиморфизм клинической картины острого холангита широко известен. Не существует общепринятых диагностических критериев острого холангита. Традиционно, во многих странах хирурги и терапевты при постановке диагноза острого холангита опираются на наличие триады Шарко (сочетание желтухи, боли в правом подреберье и лихорадки), однако, специфичность указанного критерия составляет всего 26% [114]. Боль и желтуха встречаются в 70% и 60% пациентов соответственно, а лихорадка в 90% случаев. Артериальная гипотензия в сочетании с энцефалопатией отмечаются у 10-20%

больных. Эти признаки, объединенные с триадой Шарко, составляют пентаду Рейнольдса [112, 124].

Даже критерии постановки диагноза механической желтухи не однозначны. Так, Майстренко Н.А. и Стукалов В.В. относят к признакам «желтухи» не только изменение цвета кожи и склер, а также потемнение мочи, ахоличный кал, связанные с печеночной коликой [56]. Исследования Подымовой С.Д. говорят о биохимическом пороге общего билирубина в 34,2 мкмоль/л при постановке диагноза [21]. Также расходятся мнения авторов относительно локализации и интенсивности болей при остром холангите [64]. Обычно это выраженные приступообразные боли в эпигастрии, правом подреберье, иррадиирующие в спину. В тоже время зарубежные авторы не выделяют особого «холедохеального» типа болей, сообщая, что в ряде случаев при остром холангите болевой синдром может отсутствовать [88, 96, 118].

Гемодинамические показатели являются одними из ведущих клинических прогностических критериев при остром холангите. Стойкая артериальная гипотония и снижение общего периферического сосудистого сопротивления ниже 570 дин/см/с, а также повышение сердечного выброса более 8,7 л/мин коррелируют с неблагоприятным исходом [18,111].

Очевидно, что прежде всего, диагноз острого холангита основывается на клинических составляющих, однако важны и данные лабораторной диагностики. В обязательном порядке всем больным с подозрением на холангит необходимо выполнить общий развернутый анализ крови, функциональные пробы печени: определение уровня билирубина и его фракций, ЩФ, АЛТ, АСТ, ГГТП; содержание С-реактивного белка, прокальцитонина, креатина и мочевины; коагуляционный профиль: протромбиновое время, НМО, число тромбоцитов, активизированное частичное время тромбопластина; панкреатические ферменты (амилаза крови и мочи, липаза); бактериологические исследования крови и желчи.

В общем анализе крови при остром холангите имеет место лейкоцитоз или лейкопения. При интоксикации возможна анемия, высокое содержание палочкоядерных нейтрофилов, ускоренное СОЭ.

При остром холангите сочетание различных биохимических изменений обычно объединяются в группы синдромов (цитоллиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности). Наибольшее значение придается оценке системного воспалительного ответа в сочетании с изменением уровня общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП [6, 59, 67].

Менее информативно увеличение содержания в сыворотке крови желчных кислот, холестерина, липопротеинов, триглицеридов. При изучении кислотно-щелочного состояния, величина электролитов крови зависит от степени печеночной и полиорганной недостаточности.

Несмотря на пристальное внимание ученых к проблеме, не удастся решить вопрос своевременной иммунной диагностики и оценке прогноза эффективности лечения больных с острым холангитом. Продолжаются поиски лабораторных маркеров, которые могут указывать на очаг инфекции, уровень воспалительной реакции и ее генерализацию [69, 94, 127]. Наиболее распространенными биомаркерами являются уровни пресепсина, прокальцитонина и С-реактивного белка. Уровень этих маркеров некоторые исследователи положили в основу классификаций острого холангита [11, 40, 79].

Существуют исследования, подтверждающие значимость определения прокальцитонина для постановки диагноза острого холангита, разделения больных по прогнозу и степени тяжести [91, 101, 102].

Некоторые авторы определяют соотношение субпопуляций лимфоцитов CD4⁺/CD8⁺ как значимый прогностический маркер развития грозных

септических осложнений. Значение этого показателя выше 2.2 может отражать прогноз неблагоприятного исхода лечения холангита [63].

В настоящее время большое внимание уделяется инструментальным методам диагностики как причин острого холангита, так и его осложнений, ввиду их высокой точности и стандартизации подходов, а также возможности предоперационного планирования. С целью определения значимости и применимости методов, введены понятия чувствительности, точности и специфичности методов исследования. Мовчун А.А. с соавторами предлагают диагностический поиск причин острого холангита начинать с неинвазивных методов с высокой чувствительностью, переходя к более высокоспецифичным и сложным [10]. Также распространено деление методов диагностики билиарного блока на до-, интра – и послеоперационные. К предоперационным относятся УЗИ, эндо УЗИ, МРТ, СКТ, сцинтиграфия, оценка кровотока по воротной вене.

С учетом неинвазивности, повторяемости и доступности, всем больным с подозрением на острый холангит рекомендуется выполнение УЗИ брюшной полости.

Трансабдоминальное УЗИ является начальным скрининговым методом. Оно дает возможность выявить расширение желчных протоков и в ряде случаев дифференцировать внутрипеченочную обструкцию от внепеченочной.

На основании выявления дилатации желчных путей, УЗИ дает возможность быстро установить обтурационный характер поражения, что чрезвычайно важно для проведения дальнейших лечебных, прежде всего декомпрессионных, мероприятий [18, 49, 56]. Общая чувствительность УЗИ в выявлении причин острого холангита составляет 87-90%: при желчно-каменной болезни – 98,3-99%, новообразованиях гепатопанкреатобилиарной зоны – 63,9-70%; общая специфичность довольно высока и находится в

пределах 85,4-90% [37]. Наибольшую информативность рассматриваемый метод имеет в диагностике холедохолитиаза, опухолей головки поджелудочной железы, большого дуоденального сосочка и печени, сдавления желчных протоков увеличенными лимфатическими узлами и т.п.[58, 95, 116]. Причем, по данным литературы, при первичном УЗИ, выполненном в рамках диагностики острого холангита, выявляется только 13% конкрементов в общем желчном протоке, при этом холедохэктозия диагностируется у 64% больных[116]. При обследовании больных острым холангитом обращают на себя внимание характерные изменения печени, паренхима которой теряет свою однородность за счет формирования вдоль желчных ходов очаговых образований с нечеткими контурами повышенной (воспалительные инфильтраты) или сниженной (микроабсцессы) эхогенности.

В настоящее время, для своевременного выявления причины острого холангита, оценки степени воспаления желчных протоков в большинстве специализированных стационаров, рекомендуются выполнение спиральной компьютерной томографии (СКТ) и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) [71, 120]. Для оценки состояния внепеченочных желчных протоков у пациентов с острым холангитом с ранее сформированными билиодигестивными анастомозами в качестве метода выбора рекомендуется МРХПГ.

Точная предоперационная идентификация уровня билиарного блока необходима для планирования инвазивных методов ранней декомпрессии желчевыводящих протоков и восстановления оттока желчи. МРХПГ достаточно точна для того, чтобы выявить причину билиарной обструкции и оценить состояние печени и желчевыводящих путей [70, 97, 105].

Компьютерная томография (СКТ) является высокоинформативным неинвазивным методом диагностики патологии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы [36]. С его помощью можно оценить степень

билиарной гипертензии у 85-95% обследуемых и диагностировать причину обтурации билиарного тракта у 70-85% [20, 29, 93, 119]. Нерасширенные внутрипеченочные желчные протоки при КТ без введения контраста норме не видны [58, 116]. Однако КТ обладает рядом недостатков. К ним относятся: необходимость применения рентгеновского облучения; некоторая инвазивность, обусловленная необходимостью внутривенного или внутриартериального введения контрастных препаратов; ограниченные возможности применения у пациентов с органной дисфункцией, с хроническими заболеваниями почек, аллергическими реакциями (использование йодсодержащих контрастных веществ); наличие шага срезов томографа делает процедуру зависимой от выбора программы; невозможность характеристики движения и пульсации структур[84] . Однако, особую ценность данный метод приобретает в выявлении холангиогенных абсцессов печени [35].

СКТ может четко определить дилатацию желчных протоков, а также способствовать гораздо лучшему выявлению причины билиарного стеноза и для диагностики локальных осложнений (например, абсцесса печени или тромбоза воротной вены). При остром холангите изменения паренхимы печени хорошо видны на СКТ, что обусловлено наличием воспалительного процесса в перипортальных тканях. Эти исследования, в ряде случаев, могут четко визуализировать желчные протоки без использования контрастного вещества[14].

Хотя СКТ и МРХПГ являются объективными методами визуализации с достаточными диагностическими возможностями у пациентов с острым холангитом, они, как правило, настоящее время не могут быть применены повсеместно из-за малой доступности и сложности исследований.

Для оценки состояния большого дуоденального сосочка, исключения дуоденальных осложнений (вклинение конкремента, стеноза ДПК), а также

выявления сопутствующих заболеваний, всем больным с клинической картиной острого холангита рекомендуется выполнять видеоэзофагогастродуоденоскопию (ВЭГДС) [96, 97].

На фоне воспалительных изменений слизистой двенадцатиперстной кишки у большинства больных обнаруживаются явления папиллита и отсутствие желчи в кишечнике. Причиной полной обтурации желчных путей может быть выявляемый эндоскопически, «вклиненный» в большой дуоденальный сосочек конкремент или стеноз Фатерова соска как причины развития острого холангита [116].

На современном этапе развития медицинских технологий, выполнение ВЭГДС можно сочетать с эндоскопическим ультразвуковым исследованием, которое способно обеспечить очень подробные изображения дистальных желчных протоков. ЭндоУЗИ имеет 98% чувствительность выявления доброкачественных причин обструкции желчных протоков, является более информативным, по сравнению с другими методом, особенно у пациентов с нерасширенными желчными протоками, позволяет выявить конкременты размером менее 1 см в диаметре и имеет минимальный риск возникновения осложнений, непосредственно связанных с этой процедурой[95]. По сравнению с МРХПГ для выявления билиарной патологии, ЭндоУЗИ является более точной (98% против 76%) и имеет гораздо большую положительную прогностическую ценность (100% против 25%), хотя некоторые авторы сообщают, что оба эти метода имеют достаточно низкую чувствительность (67%)[120].

Следующая группа методов – инвазивная диагностика. Самая распространенная из указанных процедур - эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), которая в настоящее время считается «золотым стандартом» у пациентов, которые могут потребовать

эндобилиарных вмешательств. Ретроградные операции эффективны в 98% в группе больных с доброкачественной этиологией билиарного блока и считаются более безопасными, чем хирургические и чрескожные вмешательства[27,63,81]. Тем не менее, в связи с риском осложнений, ЭРХПГ не рекомендуется в качестве исследования первого ряда в диагностических целях при остром холангите[20, 95].

Чрескожная чреспеченочная холангиография как изолированный метод диагностики рассматривается сейчас только в историческом аспекте. В настоящее время рекомендуется выполнение ЧЧХД при визуализации проксимального билиарного блока, у пациентов с подтвержденной злокачественной этиологией холангита, а также при невозможности выполнения эндоскопических декомпрессивных вмешательств. Также с целью диагностики природы холангита во время ЧЧХД возможно произвести забор желчи для бактериологического исследования [49].

С целью диагностики острого холангита целесообразно (при наличии соответствующих условий) выполнение желчной сцинтиграфии с использованием печеночной 2,6-диметилиминодиацидной кислоты (HIDA) и диизопропилиминодиацидной кислоты (DISIDA). Процедура является неинвазивным методом функционального исследования желчных ходов. При обструкции холедоха не происходит визуализация желчного дерева и отсутствует поступление изотопа в тонкую кишку. Преимуществами изотопного исследования является его способность оценить желчевыводящую функцию и полученные результаты могут выявлять патологию прежде, чем дилатация потоковой системы будет выявлена сонографически. Недостатком метода является то, что его невозможно применять у тяжелых или гемодинамически нестабильных пациентов [111]

Оценка кровотока по воротной вене признана многими авторами как значимый метод определения функционального состояния печени при

холангите. По изменению указанного параметра можно судить о функциональном резерве печени. При этом используется динамический показатель – индекс кровотока по воротной вене. Критическими значениями принято считать: скорость базального кровотока ниже 420 мл/мин и индекс кровотока 1,0, ниже которых можно говорить о развитии печеночной дисфункции [125].

В большом многоцентровом исследовании было показано, что точность установления диагноза острого холангита значительно повышается при имеющихся трех критериях: воспалительные изменения в анализах крови, диагностическая визуализация билиарного блока и наличие триады Шарко. Такое сочетание признаков имеет чувствительность 82,6%, а специфичность 79,8% [97, 114, 124].

В этой же работе, по мнению авторов, дополнительно определен "золотой стандарт" для достоверного диагноза острого холангита: он будет установлен при наличии одного из трех следующих условий: визуально доказанного наличия гнойной желчи, наличия клинического улучшения после проведения декомпрессивных мероприятий, улучшение состояния больного путем проведения антибактериальной терапии, у пациентов, у которых единственным источником инфекции было желчное дерево [97].

Таким образом, можно заключить, что при всей кажущейся простоте клинической диагностики острого холангита, наличия множества современных средств визуализации патологии желчных путей, это заболевание требует пристального внимания со стороны хирургов, реаниматологов, врачей функциональной диагностики.

1.5 Острый холангит и состояние иммунитета.

Одной из причин неудовлетворительных результатов лечения больных с тяжелым холангитом является иммуносупрессия, длящаяся до 30-60 дней после устранения причины, вызвавшей заболевание и находящаяся в прямой корреляционной зависимости с временем от начала заболевания [63].

Еще в 1994 году Г.Г. Ахаладзе с соавторами в эксперименте показал, что острый холангит ведет к грубым нарушениям в главных органах иммунной системы: отмечалась атрофия тимуса, изменение соотношения площадей коры и мозгового вещества надпочечников. Также в селезенке наблюдалось образование В-клеток и плазматических клеток, отмечались признаки дефицита Е-супрессоров. В свою очередь, после выполнения дренирующей операции, функции иммунной системы нормализовались, причем при внутреннем дренировании ЖВП сроки ее восстановления были короче, чем при наружном.

Анализ субпопуляций лимфоцитов у больных с острым холангитом показывает, что при стремительном начале заболевания (чаще при доброкачественных причинах билиарного блока) преобладают концентрации хелперных подгрупп (CD4+), а при длительном течении воспалительного процесса (чаще при злокачественной обструкции желчевыводящих путей) появляются признаки вторичного иммунодефицита и преобладают субпопуляции супрессорного типа (CD8+).

Прогрессия иммунодефицита при остром холангите манифестирует постепенным снижением Е-хелперного потенциала в 1,3 раза, имунорегуляторного коэффициента в 1,6 раза с параллельным снижением фагоцитарной активности нейтрофилов на 50% и концентрации иммуноглобулинов сыворотки на 23,9-45% на общем фоне возрастания массы иммунных комплексов [63].

Встречаются сообщения о тяжелых формах острого холангита у пациентов первичным иммунодефицитом или ВИЧ-инфекцией.

Применение иммуномодуляторов, таких как миелопид и экстракорпоральной иммунофармакотерапии сокращает сроки коррекции иммунных нарушений у пациентов с острым холангитом. При этом, исследователи показывают, что иммунокоррекция при неадекватной декомпрессии желчевыводящих путей носит временный характер и не улучшает результатов лечения пациентов. То есть использовать указанные методы целесообразно при адекватном билиарном дренировании в сочетании с рациональной антибактериальной терапией [30].

Данные о содержании сывороточных иммуноглобулинов у больных с острым холангитом противоречивы. В работах различных авторов имеются данные о существенном увеличении уровней IgA, IgG, IgM [1]; о нормальном уровне IgA со снижением IgG и повышением иммуноиндифферентных клеток и ЦИК (56); о снижении содержания IgA, IgG, IgM, о значительном повышении количества IgG с неизменным уровнем IgA, IgM. Все это свидетельствует о разнонаправленности иммунной дисфункции у пациентов с острым холангитом и открывает значительные перспективы для дальнейших исследований в этой области [22, 34, 63].

1.6 Декомпрессивные вмешательства при остром холангите

За более чем два века изучения острого холангита как самостоятельной нозологической единицы, вопрос хирургического лечения всегда оставался основным в определении тактики ведения пациентов. Взгляды хирургов менялись параллельно с развитием медицинской науки и хирургических технологий. Самые ранние упоминания о положительном влиянии декомпрессии желчных путей на исход холангита принадлежат С.П. Федорову. (1913). Долгое время (до 80 х годов двадцатого столетия) неотложные вмешательства при холангите были открытыми, сопряженными со значительной хирургической травмой, поэтому. Непосредственные результаты лечения значительный период времени оставались

неудовлетворительными [8]. С появлением эндоскопических и антеградных методов декомпрессии билиарного тракта, ситуация существенно изменилась.

Все пациенты с подозрением на острый холангит потенциально требуют выполнения дренирования желчных протоков. Самый неоднозначный вопрос выполнения декомпрессивных вмешательств, это, конечно, сроки и методы их проведения. Так, некоторые авторы сообщают, что у больных, кто отвечает на консервативную терапию, вмешательство может быть отложено до 72 часов [80]. Приблизительно 10-15% пациентов не в состоянии в течение 12-24 часов ответить положительно на проводимое лечение или их состояние ухудшается после начальной медикаментозной терапии и тогда они нуждаются в срочной желчной декомпрессии [52]. Задержка выполнения декомпрессивных мероприятий в этой ситуации увеличивает шанс неблагоприятного результата исхода заболевания [108, 110, 119].

В Токийских рекомендациях 2018 года (TGI8) по лечению острого холангита также было сделано несколько уточнений, касающихся временных рамок лечения больных. Так, рекомендуется оценивать состояние пациента при вероятном диагнозе острого холангита каждые 6-12 часов, а оценка по критериям степени тяжести холангита должна проводится в течение 24 часов после постановки диагноза и повторяться в течение следующих 24-48 часов [96, 97, 109]. Эти уточнения безусловно направлены на оптимальный выбор сроков и объемов первичных вмешательств. Так, для пациентов с легким холангитом (Grade I), показаны декомпрессивные вмешательства, если в течение 24 часов не наблюдается ответа на консервативное лечение. При холангите средней степени тяжести (Grade II) рекомендуется производить неотложные операции вместе с началом консервативной терапии. Также обоснована необходимость экстренной билиарной декомпрессии у больных с холангитом тяжелой степени (Grade III), причем с одновременным началом интенсивной терапии в условиях ОРИТ [85]. Подчеркивается что, если в

лечебном учреждении первичная неотложная декомпрессия желчевыводящих путей не может быть выполнена из-за отсутствия технической возможности или квалифицированного персонала, необходимо в экстренном порядке организовать перевод пациента в специализированный стационар. Таким образом, целесообразно принимать координационные меры по маршрутизации больных с подозрением на острый холангит в клинические центры с доступными возможностями экстренных билиарных вмешательств.

Безусловно, основное значение в результатах лечения острого холангита принадлежит этапному хирургическому лечению. При этом выбор метода дренирования желчевыводящих протоков должен быть обусловлен оценкой уровня и характера билиарного блока, степени тяжести состояния пациента и выраженности коморбидной патологии. Каждый способ имеет свои преимущества и недостатки, а также свой спектр осложнений.

Ведущее значение в настоящее время принадлежит различным вариантам эндоскопических декомпрессивных вмешательств. Самая распространенная операция для устранения билиарного блока – эндоскопическая папиллосфинктеротомия. В период с 1985 по 1991 год эта операция буквально произвела «переворот» в лечении осложнений ЖКБ. Существенно сократились сроки госпитального лечения, число открытых вмешательств, количество послеоперационных осложнений и летальности. Однако, несмотря на более чем полувековой опыт применения, даже в специализированных центрах не удается добиться снижения уровня послеоперационных осложнений после ЭПСТ ниже 8,4-10% [15, 35, 37, 46, 72, 75, 105].

Согласно последним исследованиям, оптимально для декомпрессии желчных путей при остром холангите использовать назобилиарное дренирование или стентирование желчных протоков [83, 110, 128].

Во время ЭПСТ производится рассечение большого дуоденального сосочка, что само собой является условием для произвольного отхождения мелких конкрементов и сладжа. При помощи корзинки Дормиа выполняют литоэкстракцию. При невозможности произвести извлечение камня ввиду большого его размера, обычно прибегают к механической литотрипсии. Реже используется лазерная, ударно-волновая литотрипсия. Указанные манипуляции являются самыми распространенными в лечении холедохолитиаза, как причины острого холангита. Вместе с тем выполнение эндоскопических оперативных вмешательств становится довольно непростой задачей при так называемых «трудных» формах холедохолитиаза, к которым относят крупный размер, звездчатую форму и внутривнутрипечёночное расположение конкрементов, нарушения анатомических соотношений в гепатопанкреатобилиарной зоне, холецистохоледохиальные свищи и другие [6, 67, 77]. Некоторые авторы рекомендуют к сложному холедохолитиазу относить еще и случаи затруднительной постановки диагноза холедохолитиаза. Ретроградные вмешательства в перечисленных обстоятельствах могут осложниться острым панкреатитом, перфорацией общего желчного протока или двенадцатиперстной кишки, вклиниванием инструментов, а также отрывом их частей [23]. Одновременно, существуют работы, подтверждающие безопасность выполнения эндоскопических литоэкстракций в «трудных» случаях при выполнении комплекса приемов и модификации хирургической техники [16, 35, 85]. Становится очевидным, что возможности ретроградных вмешательств при остром холангите доброкачественной этиологии требуют переоценки в потенциально опасных случаях с обоснованием использования операций, сопряженных с меньшим периоперационным риском. Тем не менее, анализу ограничений использования ретроградных вмешательств и поиску альтернативных хирургических вариантов в литературе уделено недостаточное внимание.

Конкурируют по значимости с ретроградными чрескожные чреспеченочные операции [2, 20]. Наиболее часто используют вмешательства через правую долю печени. При этом пункцию внутripеченочных (сегментарных или субсегментарных) желчных протоков выполняют иглой Хиба. При дистальном уровне билиарного блока на первом этапе манипуляцию в большинстве ситуаций заканчивают наружным желчеотведением. При проксимальном уровне билиарного блока предпочтительным считается супрапапиллярное наружно-внутреннее дренирование одним или несколькими дренажами в зависимости от степени разобщения долевых, секторальных или сегментарных протоков (рекомендуется использовать от 1 до 5 дренажей 8–8,5 Fr) [48, 49, 78]. Наружный дренаж при дистальном уровне билиарного блока оставляют, если не удастся реканализировать стриктуру [41]. При проксимальном же уровне билиарного блока наружно-внутреннее дренирование через БДС достоверно более часто приводит к гемобилии, чем стандартное наружное или наружно-внутреннее супрапапиллярное дренирование [81]. Несмотря на то что ЧЧХС является минимально инвазивным способом желчеотведения, она связана с риском развития определенных осложнений, о которых нужно помнить при подготовке к выполнению манипуляции. Знание всего диапазона возможных осложнений, принятие профилактических мер по их предотвращению, а также своевременная диагностика позволяют уменьшить тяжесть последствий этих осложнений. В мировой литературе наиболее грозными осложнениями, связанными непосредственно с манипуляцией, названы геморрагические – от 0,8 до 9% [2]. Это обусловлено в первую очередь тем, что в большинстве клиник доступ в протоки осуществляют только под рентгеноскопическим контролем. Применение же УЗИ для осуществления доступа даже в нерасширенные желчные протоки позволяет существенно облегчить выполнение манипуляции и уменьшить риск развития осложнений [81]. Анализ представленных результатов показал, что

геморрагические осложнения в основном были обусловлены коагулопатией вследствие печёночной недостаточности на фоне продолжительной желтухи. Среди осложнений, связанных с дренажом, наиболее частым является его дислокация [48, 78]. Как правило, это относится к наружному дренированию и вызвано несколькими факторами. Во-первых, малое расстояние от точки “входа” в проток до стриктуры, что чаще наблюдается при проксимальном уровне блока. Профилактикой может быть пункция более проксимальных отделов билиарного тракта (сегментарных или субсегментарных). Во-вторых, двигательная активность пациента, что также может привести к смещению дренажа. По-видимому, в течение нескольких суток после дренирования следует рекомендовать больным избегать резких изменений положения тела и придерживаться постельного режима. Наружновнутренние дренажи, как транспапиллярные, так и супрапапиллярные, смещаются реже, поскольку они более плотно фиксированы в области стриктуры. В целом общая доля больных с дислокацией дренажа составляет 3,3–22,6% [9, 14, 60].

А. Weber и соавт. (2017), показали, что наружно-внутреннее дренирование не является дополнительным фактором риска развития осложнений ЧЧХС. Высокая частота гнойных осложнений холангита при таком виде дренирования связана с возможным нарушением пассажа по двенадцатиперстной кишке у пациентов с опухолевым поражением головки поджелудочной железы, что увеличивает риск контаминации желчи [81]. В последние годы показания к транспапиллярной установке дренажа существенно ограничились. Если избежать такого способа дренирования невозможно, очевидно, следует проводить постоянную терапию прокинетиками.

Считается, что при дистальном уровне блока на первом этапе лечения предпочтительным является наружное дренирование, если есть трудности или невозможно осуществить эндоскопический доступ. В последующем

чрескожный доступ может быть использован для антеградного стентирования опухолевой стриктуры или технологии “рандеву”. Кроме того, наружный дренаж уменьшает риск несостоятельности БДА при выполнении последующего радикального хирургического вмешательства. Прогрессирование холангита, как осложнение ЧЧХС при проксимальном уровне блока развивается, как правило, вследствие попадания контрастного препарата в плохо дренируемые сегменты печени при их частичном разобщении. Прогрессирующий холангит, а также медленное уменьшение уровня билирубина являются поводом для установки дополнительных дренажей [26, 115]. Соответственно, чем выше уровень стриктуры по Bismuth–Corlette, тем больше вероятность развития инфекционных осложнений и необходимости дренирования долей, сегментов, секторов и формирующихся при дислокации дренажей ограниченных жидкостных скоплений (желчи, гноя). Считается принципиальной при проксимальном уровне блока установка супрапапиллярных наружновнутренних дренажей. Это позволяет существенно уменьшить риск холангита, панкреатита и дислокации дренажа при сохраненной функции сфинктера Одди. Попадание желчи в плевральную полость (билоторакс) как осложнение ЧЧХС при право-стороннем доступе в желчные протоки не является редкостью, согласно данным литературы [14, 81]. Осложнение обусловлено проведением пункции через край плеврального синуса. Поэтому при низком расположении синуса для доступа необходимо отдавать предпочтение V и VI сегментам, а при пункции VII или VIII сегментарных протоков иглу следует проводить “снизу вверх” перпендикулярно стенке протока, что уменьшает риск развития этого осложнения. В послеоперационном периоде требуется активный ультразвуковой контроль объема жидкости в правой плевральной полости и при необходимости дренирование под контролем УЗИ. Парадренажные инфекции мягких тканей связаны с бужированием пункционного канала в условиях инфицированной желчи [1, 126]. Чаще всего это происходит после

предварительных попыток эндоскопической билиарной декомпрессии, которые способствуют развитию анаэробного холангита. В таких ситуациях необходим тщательный ежедневный контроль состояния кожи вокруг дренажа и своевременные дренирующие вмешательства.

Таким образом, ЧЧХС является высокоэффективным методом билиарной декомпрессии при остром холангите, независимо от причины и уровня блока. Однако, общее число осложнений ЧЧХС зависит от уровня билиарного блока: чем выше блок, тем больше осложнений. Большинство своевременно выявленных осложнений может быть устранено малотравматичными вмешательствами. В качестве способа антеградного желчеотведения предпочтение следует отдавать супрапапиллярному наружновнутреннему либо наружному дренированию при проксимальном блоке и исключительно наружному дренированию при дистальном (в качестве первого этапа). От транспапиллярного дренирования следует воздерживаться для уменьшения числа осложнений.

Интересны данные недавних исследований Iqbal U и соавт., которые показали значимость ранней (экстренной) декомпрессии желчевыводящих путей при остром холангите [92]. Однако, следует отметить, что экстренной декомпрессией авторы считали процедуры, выполненные в период до двух суток, поэтому, за критический был взят временной интервал в 48 часов от поступления пациентов. Оценивалось влияние экстренного декомпрессивного вмешательства на 30-дневную летальность. Несмотря на неоднородность групп пациентов, обращается внимание на достоверное снижение риска неблагоприятного исхода в группе пациентов с экстренной декомпрессией билиарного тракта в отличие от неотложного вмешательства (позднее 48 часов). Ряд авторов придерживаются мнения, что малоинвазивные процедуры во всех группах пациентов с острым холангитом должны быть выполнены в течение 24 часов. Так M. Tan, O.B. Schaffalitzky de Muckadell с соавт. (2018)

сообщают о существенном снижении продолжительности госпитального периода лечения в группах пациентов, которые подверглись декомпрессивным эндоскопическим вмешательствам в период до суток от момента поступления [117]. К тому же, в ряде работ показано, что задержка выполнения оперативного лечения, направленного на устранение нарушения оттока желчи более 24 -48 часов способствует увеличению средней общей стоимости лечения больных (с 25 836 до 48 627 долларов США), увеличивает частоту повторной госпитализации в течение 30 суток после выписки и способствует увеличению нагрузки на медицинские организации [92, 117].

Затрагивая тему декомпрессивных вмешательств у больных с острым холангитом, нельзя не рассмотреть вопрос влияние темпа желчной декомпрессии на исход лечения. Ряд авторов указывает на необходимость длительного контролируемого оттока желчи для профилактики острой печеночной недостаточности в послеоперационном периоде [28]. Показаны лучшие результаты лечения пациентов при дозированной декомпрессии с применением назобилиарного дренирования в сравнении с неконтролируемым стремительным желчеоттоком при стентировании общего желчного протока [56,74].

1.7 Микробиология острого холангита.

Бактерии, обычно встречающиеся при инфекциях желчных путей, хорошо известны. Наиболее часто из грамотрицательных микроорганизмов встречаются кишечная палочка (в 20-44% случаев), *Klebsiella* spp. (9-20%), *Pseudomonas* spp. (0,5-19%), из грамположительных - *Enterococcus* spp. (3-34%) и *Streptococcus* spp. (2-10%) [39, 66, 68, 87]. В 2017 году было проведено и опубликовано крупномасштабное многоцентровое международное наблюдательное исследование по эпидемиологии и микробиологии среди пациентов с острым холангитом [10]. В этом исследовании наиболее часто

выделенными организмами были *Escherichia coli* по степеням тяжести острого холангита [66].

Подходы к антимикробной терапии в значительной степени зависят от региональных данных об антибиотикорезистентности. Широко сообщается о появлении устойчивости к противомикробным препаратам среди клинических штаммов *Enterobacteriaceae* у пациентов с внутрибрюшными инфекциями [50, 98, 109], особенно бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL) и карбапенемазы.

Однако доля ESBL продуцирующей *E. coli*, сильно варьируется от региона к региону. Например, ее доля составляет 31,2% в двух германских университетских больницах, 70,0% в медицинском центре Корейского университета и 66% в больнице Индийского медицинского колледжа [113]. В настоящее время нет сведений о распространенности резистентных к карбапенемам бактерий среди пациентов с острым холангитом. Корейские ученые сообщают, что 13 из 376 (3,5%) штаммов в желчи были производными карбапенемазы. В настоящее время информация о распространенности возбудителей острого холангита в России представлена очень скудно. Имеются единичные сообщения о микробном пейзаже желчи больных острым холангитом [66].

В настоящее время для своевременной коррекции стандартных схем антибиотикотерапии и профилактики, микробиологическим лабораториям рекомендуется сообщать данные о резистентности по месту выявления инфекции и относить желчные инфекции к другим внутрибрюшным.

Идентификация возбудителя является особенно важным элементом в лечении острых желчных инфекций. Положительные показатели желчных культур варьируются от 28% до 93% для острого холангита. В недавнем исследовании, в котором использовалась диагностическая классификация TG07, положительные показатели желчных культур у пациентов с холангитом

составили 67% (66 из 98 пациентов) и у 33% (32 из 98) желчь оказалась стерильной. В случае подозрения на острый холангит, при выполнении любого декомпрессивного вмешательства, желчь должна быть отправлена для бактериологического исследования. С другой стороны, исследования показали, что положительные результаты посевов крови у пациентов с острым холангитом варьировались от 21% до 71%. Недавнее многоцентровое исследование пациентов с острым холангитом выявило, что пропорции положительных культур крови составили 15,2%, 21% и 25,7% по степени тяжести I, II и III (по TG 13), соответственно. На сегодняшний день нам не встретились работы, отмечающие преимущество бактериологического определения возбудителя в крови перед посевом желчи у пациентов с билиарными инфекциями. С другой стороны, известен аргумент, что каждая возможность должна использоваться для идентификации микроорганизмов и определения чувствительности в эпоху противомикробной резистентности.

Большинство бактериемических штаммов в настоящее время представляют собой организмы, которые не образуют вегетаций на нормальных клапанах сердца или гематогенных абсцессов. Выявление бактериемии на сегодняшний день не является показанием к изменению тактики лечения пациента и назначению дополнительных антибактериальных препаратов [109].

1.8 Современные представления об антибактериальной терапии при остром холангите

Антибактериальная терапия в настоящий момент является основой консервативного лечения больных с острым холангитом. В Токийских протоколах 2018 (TG18) содержатся рекомендации относительно надлежащего использования противомикробных препаратов для лечения острого холангита. Указанные препараты предназначены для эмпирической терапии, которая начинается до выявления возбудителя инфекции. В эпоху

возрастающей частоты противомикробной резистентности очевидна необходимость постоянного мониторинга чувствительности и обновление антибиотиков для конкретных учреждений здравоохранения. Рациональное использование противомикробных препаратов и раннее прекращение антимикробной терапии в настоящее время являются важными элементами лечебной тактики. С появлением новых результатов крупномасштабных исследований, длительность антибактериальной терапии острого холангита подвергается постоянному систематическому пересмотру. Так, профилактическое использование противомикробных препаратов для эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии больше не рекомендуется в Токийских протоколах 2018 г, в отличие от соответствующего раздела, опубликованного в 2013 году[87, 96]

Эмпирическая терапия сегодня определяется как антимикробная терапия до тех пор, пока не будут доступны результаты выделения возбудителя и определения чувствительности к противомикробным препаратам. Совершенно очевидно, что после получения результатов определения возбудителей острого холангита и тестов на восприимчивость микроорганизмов к антибиотикам, терапия должна быть скорректирована на конкретные противомикробные средства. Этот процесс определяется как деэскалация антимикробной терапии[98]. Считается, что для пациентов с тяжелым острым холангитом в состоянии септического шока следует применять соответствующую лечебную схему антибиотикотерапии в течение часа [70, 76]. Для больных других категорий терапия должна начинаться в течение 6 часов после постановки диагноза. Основной целью антимикробной терапии при остром холангите является ограничение как системного ответа, так и местного воспаления, профилактика нагноения раны в случае операции и формирования внутрипеченочных абсцессов[64].

Роль антимикробной терапии при остром холангите заключается также в том, чтобы позволить врачам проводить вместо экстренных плановые оперативные вмешательства, существенно расширив их спектр[74]. Voeu and Way уже в 1980 году ретроспективно проанализировали 99 последовательных пациентов с острым холангитом и сообщили, что 53% больных, которые хорошо ответили на антимикробную терапию, были оперированы в плановом порядке в полном объеме вместо выполнения экстренных операций.

При анализе современной литературы и глобальных баз данных с ключевыми словами «Острый холангит» и «Антибиотики или антимикробная терапия», мы встретились с достаточно большим количеством информации, порой, противоречащей общепринятым в России принципам антимикробной терапии острого холангита. [82, 89, 98, 109, 129]

При выборе эмпирической антимикробной терапии особое внимание следует уделять возбудителям, продуцирующим карбапенемазу, так как все больше данных о перекрестной резистентности к указанной микрофлоре. В связи с этим, например, в настоящее время Ампициллин/сульбактам рекомендуется использовать, только как таргетную терапию с определенной чувствительностью возбудителя.

При выборе эмпирических антимикробных средств следует учитывать множество факторов. К ним относятся особенности микроорганизмов, региональные эпидемиологические аспекты и чувствительность к препаратам, а также токсичность, почечная и печеночная функции и аллергологический анамнез больного. Также важно анамнестическое применение антибиотиков в течение последних 6 месяцев, так как это значительно повышает риск резистентности.

Почечная функция каждого больного должна быть оценена до назначения противомикробных препаратов с помощью определения обычного клиренса

креатинина. В случае выявления нарушения функции почек, доза препаратов должна корректироваться с участием клинического фармаколога.

Антимикробную терапию следует обязательно начинать до проведения любого оперативного вмешательства (чрескожного, эндоскопического, лапароскопического и т.д.). Кроме того, антианаэробная терапия показана в случае формирования или наличия билиарно-дигестивного анастомоза, а также при наружно-внутренних декомпрессивных вмешательствах. [82].

В настоящее время, большинство рекомендаций по антимикробной терапии основаны главным образом на экстраполяции микробиологической эффективности и действия этих препаратов против более восприимчивых штаммов [76, 89]. Некоторые опасения по поводу этого подхода к определению эффективности против резистентных штаммов были также упомянуты в Токийских протоколах 2018 года [109].

Использование критерия тяжести острого холангита в качестве критерия для выбора антимикробного препарата в настоящее время ставится под сомнение в связи с увеличением числа ESBL-продуцирующих *E. coli* и *Klebsiella* в популяции. Эти организмы не всегда восприимчивы к цефалоспорином, производным пенициллина или фторхинолонам, которые исследователи предлагают для лечения нетяжелых форм острого холангита [12]. Некоторые работы говорят о том, что если более 10-20% штаммов *E. coli* являются устойчивыми в изучаемом регионе, то эмпирическая терапия должна быть основана на применении антибиотиков широкого спектра до определения бактериальной чувствительности. Для лечения этих штаммов также могут использоваться карбапенемы, пиперациллин / тазобактам, тигециклин, амикацин и другие современные препараты. При выявлении острого холангита тяжелой степени в качестве начальной терапии (эмпирическая терапия), рекомендуются антибиотики с анти-псевдомоническими действием.

По разным данным, *Pseudomonas aeruginosa* отмечаются от 1,1 до 20% случаев [68, 113]. *P. aeruginosa* - известный вирулентный патоген, и неспособность эмпирической терапии перекрыть спектром этот микроорганизм у критически больных пациентов может привести к повышению летальности.

Enterococcus spp. является еще одним важным патогеном для рассмотрения у пациентов с острым холангитом тяжелой степени. Ванкомицином рекомендуется перекрывать *Enterococcus* spp. для пациентов с острым холангитом тяжелой степени. Для *Enterococcus faecium* ванкомицин является препаратом выбора для эмпирической терапии. Однако во многих стационарах *Enterococcus* spp., как *E. faecium*, так и *E. faecalis* являются устойчивыми к Ванкомицину. Лечение этих организмов требует либо линезолида, либо даптомицина.

Что касается редко встречаемых анаэробов, таких как группа *Bacteroides fragilis*, рекомендуется эмпирически учитывать эти организмы при наличии билиарно-дигестивного анастомоза.

В настоящее время ампициллин / сульбактам, самый часто используемый антибиотик при абдоминальной инфекции, не рекомендуется в качестве эмпирической терапии острого холангита.

Основным фоном современных публикаций по теме антибактериальной инфекции является то, что оптимальные антибиотики должны определяться для конкретного учреждения здравоохранения.

Исторически сложилось, что определение билиарного проникновения антибиотиков учитывалось при подборе средств для антибактериальной терапии. Однако имеются значительные лабораторные и клинические свидетельства того, что при возникновении билиарной обструкции, секреции противомикробных препаратов в желчь практически не происходит.

В западной литературе встречаются сообщения, что при подозрении на устойчивую грамотрицательную флору, для эмпирической терапии должен использоваться Колистин (Colistin), который в настоящее время в РФ не зарегистрирован.

Uno et al.(2018) сравнивали ретроспективно результаты лечения пациентов с бактериемическим острым холангитом, вызванных грамотрицательными палочками, которые получали антибактериальную терапию в течение 14 и 10 дней. В итоге авторы отметили, что не было различий между двумя группами в 30-дневной летальности и частоте рецидивов в течение 3 месяцев. Имелись статистически значимые различия в длительности пребывания (17,5 дня против 14 дней, $P < 0,01$). Van Lent и др. сообщили, что в их исследовании не было различий в частоте рецидивов острого холангита между пациентами, которые получали 3-дневную терапию в сравнении с 5-дневной, при условии адекватного билиарного дренирования [119].

Ряд авторов сообщают, что продолжительность терапии для пациентов с острым холангитом должна составлять от 4 до 7 дней, после адекватного дренирования. В случаях бактериемии с грамположительными бактериями (такими как *Enterococcus* spp. и *Streptococcus* spp.), разумно продолжить антимикробную терапию в течение 2 недель, так как эти микроорганизмы способны вызывать инфекционный эндокардит. Частота эндокардита среди пациентов с острым холангитом составляет 0,3% [81].

Известен интерес хирургов к использованию внутривенной антибактериальной терапии.. Авторы приходят к выводу, что комбинированное использование системных и местных антибиотиков может иметь хороший эффект, но нельзя применять один и тот же противомикробный препарат [123].

. Таким образом, в настоящее время нет доказательств существования какого-либо препарата как оптимального для лечения острого холангита. Не имеется также и убедительных данных, позволяющих определить длительность антибактериальной терапии в конкретных группах пациентов с острым холангитом. Глобальное увеличение и распространение антимикробной резистентности диктует необходимость рационального применения антибактериальных препаратов в каждом лечебном учреждении

Необходим локальный анализ результатов лечения пациентов с острым холангитом для разработки оптимальной схемы антимикробной терапии.

1.9 Осложнения острого холангита.

По данным различных авторов, высокая летальность при остром холангите наблюдается при сочетании различных осложнений. По данным Ахаладзе Г.Г. (1994), в 15,6% случаев у больных с острым холангитом наблюдаются холангиогенные абсцессы печени. Эти больные, как правило поступают в стационар в тяжелом состоянии, которое усугубляется сепсисом, полиорганной дисфункцией и часто сопровождается развитием эндотоксического шока. Летальность в этой группе больных даже в специализированных стационарах достигает 38,8%. Наиболее частой причиной первичного формирования абсцессов печени являются рубцовые стриктуры холедоха (42,7% в структуре всех причин), у больных со злокачественными новообразованиями органов гепатопанкреатобилиарной зоны холангиогенные абсцессы образуются только после наружного дренирования желчных путей. Чаще (61,7%) встречаются множественные абсцессы.

Еще одним грозным и, практически в 100 % случаев летальным, осложнением острого холангита является тромбоз воротной вены, который

возникает, по-видимому, из-за длительного воспалительного процесса в желчных протоках, сопровождаемого эндотоксемией и нарушением реологических свойств крови.

Таким образом, неоднозначность диагностических критериев, классификаций, отсутствие ясно сформулированных показаний для выполнения декомпрессивных вмешательств, а также сложности в выборе их метода в зависимости от этиологии заболевания, доказывают, что проблема острого холангита далека от окончательного решения и побуждают к проведению дальнейших исследований в этой области.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования.

Настоящее исследование относится к категории комбинированных (включает как проспективную, так и ретроспективную группу) когортных, многоцентровых.

Работа была спланирована таким образом, что включала ретроспективный анализ тактики и результатов лечения больных острым холангитом, а также выявление факторов, влияющих на исход заболевания. На исследование было получено разрешение локального этического комитета при Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Дизайн исследования схематично представлен на рис. 2.1. На основании полученных результатов в ретроспективной группе было спланировано проспективное исследование.

2.2 Материалы исследования (клиническая характеристика пациентов)

Анализу подвергались случаи лечения пациентов с острым холангитом, поступивших в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе и клинику кафедры военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в период с 01 января 2010 по 31 марта 2021 года включительно. Было сформировано 2 группы исследуемых:

I – больные, находившиеся на лечении с 01 января 2010 по 31 декабря 2013 гг. включительно – ретроспективная часть работы (группа сравнения).

II – больные, находившиеся на лечении с 01 января 2014 года по 31 марта 2021 года. – проспективная часть работы (основная группа).



Рисунок 2.1 Схема дизайна исследования.

Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, клинические признаки острого холангита, подтвержденная одним или несколькими

методами визуализация билиарного блока, длительность заболевания на момент поступления не более 30 дней, лабораторные данные, свидетельствующие о системной воспалительной реакции.

Критериями исключения были: острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения при поступлении в стационар, билобарное метастатическое поражение печени с желчным блоком на уровне сегментарных и субсегментарных протоков, подозрение на метастазы в ЦНС или метастатический арахноидит при физикальном осмотре, напряженный асцит, острый деструктивный панкреатит, распространенный перитонит, продолжающееся кровотечение любой этиологии, выявленный по результатам обследования или имеющийся в анамнезе цирроз печени.

Диагноз острого холангита ставился на основании следующих критериев: наличия триады Шарко (лихорадка, желтуха, боли в правом подреберье или эпигастрии), лабораторного подтверждения системной воспалительной реакции и визуализации билиарного блока (по данным УЗИ, СКТ или МРТ).

При оказании хирургической помощи пациентам с острым холангитом злокачественной этиологии немаловажное значение имеет системный подход к стадированию онкологического процесса. В обеих группах нами использовалась классификация онкологического процесса UICC/TNM 2010 года (7 пересмотр). При определении морфологического строения опухолей в случае получения биопсийного материала применяли Международную гистологическую классификацию (ВОЗ, 2010).

Наличие и степень выраженности органных дисфункций определяли по общепринятой шкале MODS II (Multiple Organ Dysfunction Score).

Также динамическую оценку органной недостаточности определяли по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), представленной в приложении 1.

Интерпретация данных производилась следующим образом: общий балл SOFA равен сумме баллов всех 6 параметров. Минимальный общий балл: 0,

максимальный общий балл: 24. Чем выше балл, тем больше дисфункция органа, чем больше общий балл, тем сильнее полиорганная дисфункция.

С учетом особенностей медико-экономических аспектов лечения пациентов с генерализованной инфекцией, применяли стратегию «сепсис -2». У пациентов с холангитом ставили диагноз «Билиарный сепсис» на основании рекомендаций, предложенных Чикагской согласительной конференцией (1991). К основным критериям симптомов, характеризующих генерализацию инфекции, относили признаки синдрома системной воспалительной реакции: гипертермию, тахикардию, тахипноэ и лейкоцитоз. Также выделяли тяжелый билиарный сепсис, который характеризовался остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой заключали по индексу шкалы SOFA на 2 балла и более от базового значения. Проводя параллели с оценкой степени тяжести острого холангита по Токийским рекомендациям, можно сделать вывод о взаимозаменяемости понятий тяжелого билиарного сепсиса и острого холангита тяжелой степени. Септический шок на фоне острого холангита определяли как клинический вариант течения билиарного сепсиса, характеризовавшийся циркуляторной недостаточностью, проявлявшейся артериальной гипотензией, повышением уровня лактата сыворотки крови более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузионную терапию, и требующий проведения вазопрессивной поддержки артериального давления (среднего) более 65 мм рт. ст.

В I и II группе больные были стратифицированы в свою очередь по этиологии заболевания (злокачественная, доброкачественная) и по степени тяжести острого холангита. За основу разделения пациентов по тяжести были взяты критерии, предложенные Токийской согласительной комиссией в 2007 году и дополненные в 2013 и 2018 годах (Tokyo guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis 2007, 2013, 2018).

Применялись следующие диагностические критерии:

Тяжелый холангит (Grade III)

1. Сердечно-сосудистая недостаточность (гипотония, требующая введение дофамина в дозе свыше 5 мкг/кг в час или любых доз норадреналина)
2. Неврологический дефицит (нарушение сознания)
3. Дыхательная недостаточность ($PaO_2/FiO_2 < 300$)
4. Почечная недостаточность (олигурия, гиперкреатининемия)
5. Печеночная недостаточность (ПТИ $< 70\%$, гипопротеинемия)
6. Гематологическая дисфункция (тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$)

Холангит средней тяжести (Grade II) диагностировался при сочетании 2 следующих признаков:

1. Лейкоцитоз свыше $12 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения ниже $4 \times 10^9/\text{л}$
2. Лихорадка $\geq 39^\circ \text{C}$
3. Возраст ≥ 75 лет
4. Гипербилирубинемия ≥ 130 мкмоль/л
5. Гипоальбуминемия

Холангит легкой степени (Grade I) – острый холангит, соответствующий критериям диагностики и не подходящий под категории тяжелого и среднего.

Для оценки корреляции, в проспективной группе исследования кроме распределения по тяжести острого холангита применяли анализ степени тяжести механической желтухи [36]. Использовалась классификация, основанная на значении уровня общего билирубина, наличия осложнений МЖ (холангит, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, кровотечения, сепсис), опухолевого генеза заболевания. Проводили балльную оценку по следующим критериям: уровню общего билирубина: < 60 мкмоль/л — 1 балл, $60\text{—}200$ мкмоль/л — 2 балла, ≥ 200 мкмоль/л — 3 балла; наличию осложнений: холангит(у всех больных рассматриваемой группы), почечная недостаточность, печеночная недостаточность, признаки энцефалопатии, ЖКК, сепсис. Осложнения механической желтухи оценивали по сравнению с уровнем билирубина с коэффициентом 2. Присоединение двух и более

осложнений удваивало или пропорционально увеличивало число баллов. Сепсис был представлен как 2 и более осложнений. Опухолевый генез МЖ эквивалентен одному осложнению.

Определяли степень тяжести механической желтухи как легкую, ≤ 4 балла (класс А), средней тяжести, 5-13 баллов (класс В) и тяжелую ≥ 14 баллов (класс С). Прогноз оперативного вмешательства у больных механической желтухой класса А считали благоприятным, класса В — умеренным и класса С — плохим.

Исследование проходило в 2 этапа. Первым этапом (группа сравнения) проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с острым холангитом, находившихся на лечении в указанных стационарах в период с 01 января 2010 года по 31 декабря 2013 года. На основании указанного анализа были определены потенциальные предикторы неблагоприятных исходов лечения больных с острым холангитом и разработан алгоритм лечения пациентов с учетом этих факторов и предложены методы улучшения непосредственных результатов лечения. Вторым этапом было спланировано и проведено проспективное исследование. В отличие от группы сравнения у них выполнялось дополнительное исследование желчи (биохимическое и бактериологическое) при наружном чрескожном дренировании желчных путей или при назобилиарном дренировании. В желчи определяли уровень билирубина, концентрацию АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), холестерина и общего белка в день декомпрессивного вмешательства, а также на 3, 5, 7 сутки после дренирования.

Бактериологическую верификацию возбудителей острого холангита производили при помощи «посева штрихом». Прокаленной инокуляционной петлей брали небольшое количество инфицированной желчи больного и легкими движениями, не повреждая поверхности агара, наносили на подготовленную питательную среду 4—6 штрихами. Повторно прокалив петлю, чашку со средой поворачивали на 90° вправо и затем от второго штриха наносили еще 4—6 штрихов, вновь прокаливали иглу и проводили третий

посев. Этим достигалось такое разведение исходного материала, при котором бактерии после инкубации в термостате в течение 48—72 ч при 28 °С формировали отдельные колонии различной формы и окраски. Затем колонии переносили для дальнейшего исследования в пробирки с косым агаром.

При определении чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам пользовались диско-диффузионным методом. На поверхность агара в чашке Петри наносили бактериальную суспензию определенной плотности (эквивалентную стандарту мутности 0,5 по McFarland) и затем помещали диски, содержащие определенное количество антибиотика. Диффузия антибиотика в агар приводила к формированию зоны подавления роста микроорганизмов вокруг дисков. После инкубации чашек в термостате при температуре 35°-37°С в течение 12 ч. учитывали результат путем измерения диаметра зон вокруг диска в миллиметрах. На основании получаемых количественных данных (диаметра зоны подавления роста антибиотика) микроорганизмы разделяли на чувствительные, умеренно резистентные и резистентные

2.3 Общая характеристика ретроспективной группы пациентов (группа сравнения)

Ретроспективному анализу подвергались истории болезни больных, госпитализированных с января 2010 года по декабрь 2013 года включительно. Критериями отбора в группу являлись: перенесенный острый холангит, указанный в диагнозе и подтвержденный при повторной ретроспективной оценке по критериям, рекомендованным Токийскими протоколами 2013 года, а также отсутствие при поступлении сопутствующих острых заболеваний, способных повлиять на исход (ОИМ, ОНМК, тромбоэмболия легочной артерии). Оценке подверглись 464 истории болезни с указанием на холангит, из них в 54 случаях при поступлении больные имели критерии исключения,

способные повлиять на исход, поэтому не были отобраны, в 186 случаях острый холангит выносился в диагноз как осложнение острого холецистита, при отсутствии признаков патологии желчевыводящих путей, у больных отсутствовали данные за системную воспалительную реакцию, не было механической желтухи, по данным инструментальных методов исследования не был подтвержден билиарный блок и нарушения желчеоттока. В итоге была сформирована выборка из 224 больных острым холангитом. Разделение пациентов по возрасту и полу представлено в таблице 2.1. Для определения категорий возрастов использовали классификацию Всемирной организации здравоохранения (2014): 18-44 лет – молодой возраст; 44-60 лет – средний возраст; 60-75 лет – пожилой возраст; 75-90 лет – старческий возраст; старше 90 лет – долгожители.

Таблица 2.1 Распределение больных ретроспективной группы по возрасту и полу.

Пол	
Мужчины/ Женщины	109 (44,7%) / 115 (55,3%)
Возраст	
18-44 лет – молодой	41 (18,3%)
45-60 лет – средний	49 (21,8%)
61-74 лет – пожилой	71(31,7%)
75-90 лет – старческий	52 (23,2%)
старше 90 лет – долгожители	11 (4,9%)
Средний возраст, лет	64 ±6,04

При этом при распределении больных ретроспективной группы по степени тяжести согласно рекомендациям Токийских протоколов (2013, 2018) были получены данные: холангит легкой степени встречался в 49 (21,9%) случаях, средней степени тяжести в 141 (62,9%) случае, тяжелый у 34 (15,1%) больных.

Стратификация больных по этиологии заболевания представлено на рисунке 2.2. Пациенты группы сравнения распределялись следующим образом: холедохолитиаз- 161 (71,9%), опухоль головки поджелудочной железы – 24 (10,7%), стриктуры желчных протоков – 21 (9,4%), хронический панкреатит – 9 (4,0%), опухоль большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки – 6 (2,7%), папиллостеноз -2 (0,9%), другие - 1 (0,4%).



Рисунок 2.2 Структура этиологии острого холангита в ретроспективной группе.

Как видно из диаграммы, наиболее частой причиной острого холангита являлся холедохолитиаз. Для однородности и стандартизации сравнения подгрупп в ретроспективной и проспективной частях работы мы сгруппировали этиологические факторы острого холангита следующим образом:

1. ЖКБ и ее осложнения
2. Опухоли панкреатобилиарной зоны
3. Доброкачественные стриктуры желчных протоков (рубцовые, при хроническом панкреатите, ятрогенные повреждения)
4. Редкие причины (папиллостеноз, паразитарные заболевания, посттрансплантационный холангит, рефлюкс-холангит, аутоиммунные, ишемические стриктуры).

Средняя длительность механической желтухи в ретроспективной группе составила $12 \pm 7,6$ суток (от 6 часов до 40 дней). Средний уровень общего билирубина сыворотки крови составил $142,5 \pm 10,4$ мкмоль/л. (от 64,2 до 852,1 мкмоль/л).

Для устранения билиарной гипертензии у больных использовался широкий арсенал хирургических методов: от малоинвазивных до традиционных открытых операций. Характер выполненных первичных декомпрессивных вмешательств представлен в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Выполненные первичные декомпрессивные вмешательства в ретроспективной группе

Методы дренирования	Количество случаев (частота)
ЭПСТ	55 (24,6%)
ЭНБД	4 (1,8%)
ЧЧХД	62 (27,7%)
ЛСХЭ+д	51 (22,8%)
Открытая операция	36 (16,1%)
Декомпрессия не выполнялась	16 (7,0%)

Сопутствующие заболевания были выявлены у 202 (90,2 %) пациентов ретроспективной группы. Наиболее часто встречались патологии сердечно-сосудистой системы, отмеченные у 118 (52,7%) пациентов. в различных сочетаниях (ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения, нарушения ритма сердца, гипертоническая болезнь) и сахарный диабет, обнаруженный у 48 пациентов (21,4%). Характеристика и частота сопутствующих заболеваний в ретроспективной группе указаны в таблице 2.3.

Таблица 2.3 Распределение пациентов ретроспективной группы по возрасту характеру сопутствующих заболеваний и индексу коморбидности Charlsson.

Сопутствующие заболевания	Количество пациентов		
	< 60 лет,	≥ 60 лет,	всего,
ИБС	7 (25,5%)	58 (68,6%)	65 (57,2%)
Гипертоническая болезнь	5 (16,4%)	66 (77,1%)	71 (61%)
ХСН	1 (1,8%)	8 (7,8%)	9 (6,3%)
ОИМ в анамнезе	-	9 (11,8%)	9 (8,7%)
Сахарный диабет	5 (20%)	25 (25,5%)	30 (24%)
Заболевания почек	1 (3,6%)	3 (3,9%)	4 (3,8%)
Хронические заболевания легких	1 (1,8%)	6 (8,5%)	7 (6,7%)
Язвы ЖКТ	1 (5,4%)	6 (7,2%)	7 (6,7%)
Индекс Charlson $\geq$ 7	12 (43,6%)	44 (57,5%)	56 (53,8%)
Индекс Charlson, среднее значение	5,58	7,41	6,92

Большинство (232 - 95,0%) пациентов ретроспективной части исследования обращалось за медицинской помощью в экстренном порядке в связи с развитием явлений механической желтухи, появлением высокой лихорадки, а также некупируемыми болями в эпигастрии.

2.4 Общая характеристика проспективной группы пациентов (основная группа)

После оценки соответствия критериям включения, пациенты относились в основную группу исследования. На этапе отделения экстренной медицинской помощи определяли степень тяжести острого холангита, согласно критериям, рекомендованным Токийскими протоколами 2013, затем 2018 годов. Выявляли предварительно причину билиарного блока. Пациенты с органной дисфункцией и высокой степенью риска помещались для лечения в отделения реанимации и интенсивной терапии. Каждые три часа в течение первых суток производили динамическую оценку состояния больных.

В случае онкологической природы билиарного блока, распределение пациентов по стадии онкологического процесса проводилось в соответствии с Классификацией TNM Международного противоракового союза 2015 г (восьмая редакция).

На различных этапах лечения пациентов основной группы оценивали наличие диспептических явлений (нарушение аппетита, тошнота, рвота, расстройство стула) и токсической энцефалопатии (головные боли, сонливость, головокружение, слабость) при помощи русскоязычной версии опросника качества жизни SF-36. Опросник позволял оценить физическое функционирование (pf), ролевое (физическое) функционирование (rp), выраженность болей (p), показатель общего здоровья (gh), жизнеспособность

(vt), социальное функционирование (sf), эмоциональное функционирование (re), психологическое здоровье (mh). При этом заполнение опросника проводили в первые сутки лечения и при выписке из стационара. Собрать данные указанных опросников в полной мере удалось у 194 пациентов основной группы (26,4%). При этом, на наш взгляд, удалось добиться успешной репрезентативной выборки по данному параметру.

Выраженность энцефалопатии оценивали при помощи описательной шкалы симптомов (оценка сознания, интеллекта, поведения, нейро-мышечных расстройств).

Всего в проспективную часть исследования было включено 735 больных с острым холангитом, госпитализированных в СПб ГУ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе и клинику военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Характеристика возрастных групп и пола пациентов в проспективной группе представлено в таблице 2.4.

Таблица 2.4. Распределение больных проспективной группы по возрасту и полу.

Пол	
Мужчины/ Женщины	338(46,0%) / 397 (54,0%)
Возраст	
18-44 лет – молодой	158 (21,5%)
44-60 лет – средний	168 (22,9%)
60-75 лет– пожилой	253 (34,4%)
75-90 лет – старческий	127 (17,3%)
старше 90 лет – долгожители	29 (3,9%)

Средний возраст, лет	65,3±29,5 лет
----------------------	---------------

Холангит легкой степени встречался в 162 (22,0%) случаях, средней степени тяжести в 421 (57,3%) случаях, тяжелый у 152 (20,6%) больных. Распределение больных по этиологии заболевания представлено на рисунке 3.

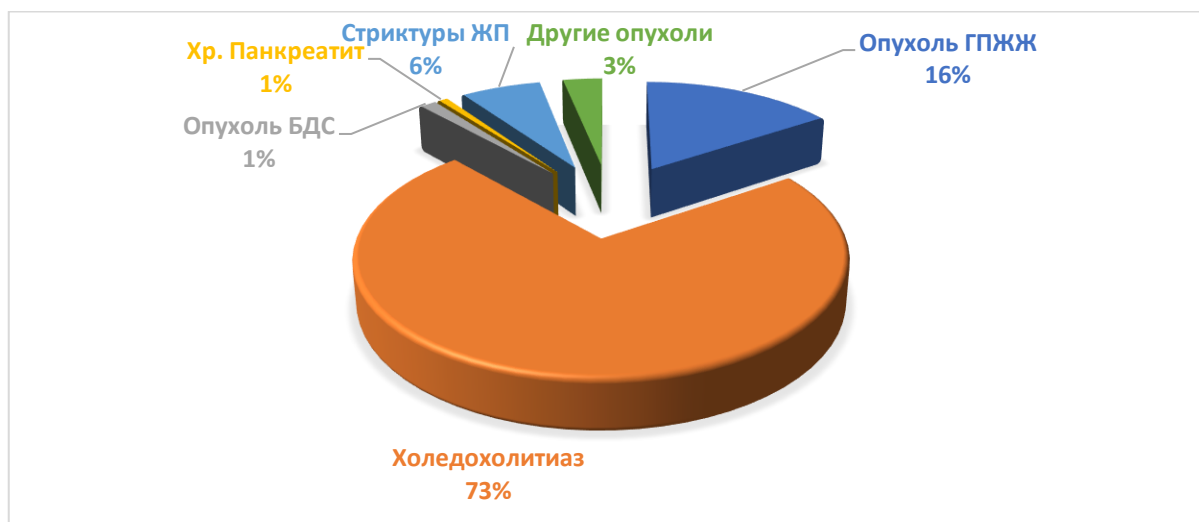


Рисунок 2.3. Структура этиологии острого холангита в проспективной группе.

Как видно на представленной диаграмме, по причине, вызвавшей острый холангит, больные основной группы распределялись следующим образом: холедохолитиаз- 533 (72,5%), опухоль головки поджелудочной железы – 115 (15,6%), стриктуры желчных протоков – 48 (6,5%), хронический панкреатит – 5 (0,7%), опухоль большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки – 10 (1,4%), другие новообразования - 24 (3,2 %), паразитарный холангит – 2(0,3%).

Средняя длительность механической желтухи в проспективной группе составила 11,6±4,2 суток (от 8 часов до 36 дней). Средний уровень общего билирубина сыворотки крови был 134,5±23,4 мкмоль/л(от 76,5 до 654,2

мкмоль/л). Характер выполненных первичных декомпрессивных вмешательств представлен в таблице 2.5.

Таблица 2.5. Выполненные первичные декомпрессивные вмешательства в проспективной группе

Вид вмешательства	Количество случаев (частота)
ЭПСТ	327 (44,5%)
ЭНБД	40 (5,4%)
Эстент.	63 (8,6%)
ЧЧХД	116 (15,8%)
ЧЧХС	23 (3,1%)
ЛСХЭ+дренирование ОЖП	42 (5,7%)
Открытая операция	7 (1%)
Гибридные операции	117 (15,9%)
Всего	735 (100%)

Сопутствующие заболевания были выявлены у 619 (84,2 %) пациентов. Характеристика и частота сопутствующих заболеваний в ретроспективной группе указаны в таблице 2.6. Статистически достоверных различий по полу, возрасту, характеру сопутствующих заболеваний в основной и контрольной группах отмечено не было.

Таблица 2.6 Распределение коморбидных пациентов проспективной группы по возрасту, характеру сопутствующих заболеваний и индексу коморбидности Charlsson.

Сопутствующие заболевания	Количество пациентов		
	< 60 лет, n=71	≥ 60 лет, n=548	всего, n=619
ИБС	22 (32,6%)	177 (30,1%)	199 (32,1%)
Гипертоническая болезнь	15 (22,4%)	202 (35,2%)	217 (61%)
ХСН	4 (6,1%)	23 (4,1%)	27 (6,3%)
ОИМ в анамнезе	2 (2%)	28 (5%)	30 (8,7%)
Сахарный диабет	15 (22,4%)	77 (13,3%)	92 (24%)
Заболевания почек	4 (6,1%)	12 (21,4%)	16 (3,8%)
Хронические заболевания легких	3 (4%)	17 (3,1%)	20 (6,7%)
Язвы ЖКТ	3 (4%)	18 (3,3%)	21 (6,9%)
Индекс Charlson ≥ 7	36 (43,6%)	129(57,5%)	165(53,8%)
Индекс Charlson, среднее значение	5,99	7,16	6,54

2.5 Методы обследования больных.

2.5.1 Лабораторные методы.

Всем больным при поступлении проводили общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ сыворотки крови: общий и прямой билирубин, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, мочевины, калий, натрий, кальций, железо, магний. Также оценивались показатели свёртывающей системы крови, выполняли тромбоэластографию.

С целью определения почечной дисфункции рассчитывали клиренс креатинина по формуле Cockcroft-Gault:

- Для мужчин $\text{КлКр} = ((140 - \text{возраст}) \times \text{вес}) / (72 \times \text{КрПл})$

Для женщин $\text{КлКр} = (((140 - \text{возраст}) \times \text{вес}) / (72 \times \text{КрПл})) \times 0,85$, где КлКр- оценка клиренса креатинина, мл/мин; вес – масса тела, кг; КрПл-креатинин плазмы мкмоль/л.

Помимо стандартных биохимических показателей определяли биомаркеры системного ответа:

пресепсин (P-SEP) при помощи анализатора PATHFAST (МСС, Япония) прокальцитонин (PCT) иммуноферментным методом при помощи анализатора VIDAS (Франция). Концентрацию прокальцитонина плазмы крови оценивали до операции, на первые, третьи и пятые сутки послеоперационного периода.

С-реактивный белок (CRP) турбидиметрическим методом – анализатор ILab 650 (США).

Забор сыворотки крови для оценки уровня биомаркеров системного ответа производили в день поступления, на 3, 5, 7 сутки после декомпрессивного вмешательства.

С целью определения функционального состояния печени использовали оценку суточной экскреции желчи у больных с полным наружным свищем после ЧЧХД, ЧЧХС или назобилиарного эндоскопического дренирования. Объем выделенной желчи оценивался 1 раз в сутки.

Для оценки ответа желтухи на декомпрессию в основной группе мы использовали формулу, предложенную Т. Shimizu и К. Yoshida: $b = (L_{ny} - L_{na}) / x$, где b- ответ желтухи на декомпрессию, а-исходный уровень общего билирубина, у-уровень общего билирубина после декомпрессии, x - количество дней после декомпрессии. В большинстве случаев этот параметр имел отрицательное значение и считался быстрым если $b < -0,09$, средним при $-0,09 < b < -0,05$, затяжным, если $-0,05 < b < -0,025$ и рефрактерным при $b > -0,025$.

2.5.2 Лучевые методы диагностики

Для исследования органов брюшной полости, оценки размеров, структуры печени, а также для определения уровня билиарного блока, диаметров вне и внутripеченочных желчных протоков, применяли ультразвуковой аппарат Mindray M 5 с набором датчиков и возможностью оценки состояния печени и желчевыводящих путей в соответствующем режиме. Определяли также скорость линейного кровотока в воротной вене.

Магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) выполняли при помощи томографа магнитно-резонансного GE Optima MR 450w GEM 1,5 T(США) с технологией снижения акустического шума Acoustic Noise Reduction Technology и механизмом объемной реконструкции 6 поколения. Всем больным проспективной группы и большинству пациентов ретроспективной части работы выполняли МРХПГ, комбинированную с 2d и 3d ангиографией и фазово-контрастной визуализацией для определения скорости течения и направления потока в сосудах и желчных протоках для косвенной оценки степени билиарного блока и функционального состояния печени. Для активного жироподавления использовалась технология ASPIR. При анализе МР-томограмм пользовались протоколом MR-standard для анализа изменения T1 или T2 контраста, который позволяет автоматически определить тип усиления (позитивный T1 контраст или негативный T2 контраст) в зависимости от импульсной последовательности, используемой в исходном изображении.

Спиральную компьютерную томографию, а также КТ-фистулографию пациентам после наружного дренирования желчных путей выполнялась с использованием цифровых рентгенодиагностических систем Toshiba Aquilon Prime (160 срезов) и GE CT Light Speed VCT (32 среза) в режиме непрерывного спирального сканирования.

Всем больным проводили фибро (видео)-гастроуденоскопию. При этом использовали Эндоскопы фирмы OLYMPUS (Япония) и Pentax (Япония). Оценивали состояние слизистой пищевода, желудка, двенадцатиперстной

кишки: наличие эрозий, признаков язвенного поражения, новообразований, сдавлений вне просвета ЖКТ. Также осматривали большой дуоденальный сосочек для определения его расположения, наличия дивертикулов, опухолей в перифатериальной зоне. При невозможности визуализации БДС эндоскопом с торцевой оптикой, использовали дуоденоскопию, методика которой описана далее.

В структуре дооперационного этапа условно выделяли догоспитальный и предоперационный периоды. При этом, продолжительность догоспитального периода варьировала от 3 часов до 40 суток в основной группе, от 6 часов до 36 суток в контрольной группе и, в среднем, составила $3,54 \pm 2,14$ и $3,47 \pm 2,44$ суток, соответственно ($p = 0,53$). Предоперационный период варьировал от 2 часов до 3 суток (в случае холангита легкой степени, с положительным ответом на терапию) и в среднем составил $17,4 \pm 10,3$ часов.

В ходе предоперационного обследования пациентов оценивали степень операционно-анестезиологического риска по шкале американского общества анестезиологов (ASA). Результаты представлены в таблице 2.7.

Таблица 2.7. – Степень операционно-анестезиологического риска у больных основной и контрольной групп

Оценка риска по ASA, баллы	Основная гр.	Контрольная гр.	p
≤ 3	54,6%	56,3%	0,42
> 3	45,4%	43,7%	0,17

Таким образом, пациенты обеих групп сравнения не отличались по клинико-демографическим показателям, были сопоставимы по полу, возрасту, причинам, вызвавшим острый холангит, виду оперативного вмешательства и степени операционно-анестезиологического риска.

2.7 Характеристика методов хирургического лечения.

2.7.1 Антеградные методы билиарной декомпрессии.

Операции проводились натощак. Премедикация включала внутривенное введение 2 мл 50% метамизола натрия, 2 мл 2% папаверина гидрохлорида, внутримышечное введение 10 мг сибазона и подкожное введение 100 мкг октреотида. Длительность процедур составляла - от 30 до 92 минут.

Чрескожные чреспеченочные вмешательства проводили под комбинированной внутривенной анестезией без перевода пациентов на ИВЛ. Во всех случаях пункцию желчных протоков выполняли под УЗ -контролем, используя ультразвуковой аппарат Mindray M 5 с набором датчиков и возможностью оценки состояния печени и желчевыводящих путей в соответствующем режиме, затем все хирургические манипуляции осуществлялись под контролем передвижного рентгеновского аппарата (С-дуга, General Electrics, США). Применяли стандартные наборы одноразовых инструментов и дренажей различных производителей: COOK(США), Merit (Германия), Эндо МИТ (Россия). Первичную пункцию внутрипеченочных (сегментарных или субсегментарных) протоков в 100% наблюдений выполняли иглой Хиба 18-20G. Затем, дренирование желчных путей выполняли стандартным способом Сельдингера, устанавливая наружные дренажи типа “pigtail” 8–12 Fr, выбирая размер исходя из длительности острого холангита и характера полученного отделяемого. От проведения наружно-внутренних первичных декомпрессивных вмешательств мы отказались ввиду большого количества осложнений в этой группе пациентов по литературным данным [78].

Чрескожная холецистостомия производилась по следующей методике: под местной анестезией раствором новокаина 0,5% (лидокаина 1%) производился надрез кожи 3-4 мм в 8 или 9 межреберье. Под контролем УЗИ

производилось прокалывание передней стенки живота, ткани печени и стенки желчного пузыря пункционной иглой. Выбирали место «акустического окна» при этом учитывалось расположение сосудов печени с целью выбора правильной траектории проведения пункционной иглы. В полость желчного пузыря через пункционную иглу вводился струна-проводник. Игла извлекалась и производилось расширение пункционного канала до необходимого диаметра. По проводнику в просвет желчного протока проводился дренаж 7,5-10 Фр. К трубке снаружи присоединяется специальный мешок для сбора отделяющейся желчи. Дренаж фиксировался к коже.

2.7.2 Ретроградные методы билиарных вмешательств.

Эндоскопические манипуляции проводились в условиях рентген-операционной (Рис.2.4), оборудованной передвижным рентгеновским комплексом с С-дугой (General Electrics, США), операционным столом с возможностью изменения положения больного под общей анестезией с переводом на ИВЛ или комбинированной внутривенной анестезией. Для доступа к большому дуоденальному сосочку ДПК использовали дуоденоскоп Pentax (Рис. 2.5), диаметром 12мм с двумя инструментальными каналами



Рисунок 2.4. Вид рентген-операционной, подготовленной для выполнения ретроградного билиарного дренирования.



Рисунок 2.5 Общий вид эндоскопической стойки Pentax, применяемой для выполнения ретроградного дренирования.

В случаях, сопряженных с высоким риском осложнений и неэффективности эндоскопических процедур, применяли интраканальный холедохоскоп SpyGlass (Boston-Scientific) диаметром 3 мм с инструментальным каналом диаметром 1,2 мм. (Рис.2.6).

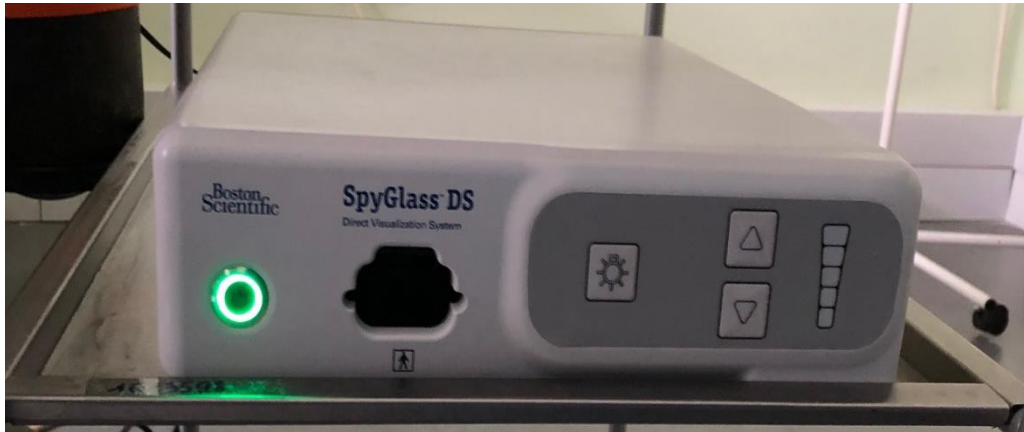


Рисунок 2.6. Интраканальный холедохоскоп SpyGlass.

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия производилась по следующей методике, включающей последовательные этапы: дуоденоскопию и ЭРПХГ, которые позволяли изучить анатомотопографические особенности папиллодуоденальной области; введение и правильную установку папиллотома; рассечение большого сосочка ДПК; завершение операции механической экстракцией камней и выполнением ряда лечебных вмешательств — промывания общего желчного протока антисептиками, дренирования желчевыводящей системы и др.; контрольные исследования для оценки результатов операции и определение тактики ведения больных. Рассечение БДС производили канюляционным и неканюляционными способами. Первый предусматривал введение папиллотома в устье ампулы сосочка и правильную его установку, к другим прибегали в тех случаях (стеноз БДС, вклиненный камень), когда канюляция была невозможна или неудачна. После выполнения ЭРПХГ, установления причин желтухи и изучения топографии папиллодуоденальной области в отверстие ампулы БДС вводили папиллотом. Направление его введения было снизу вверх в проекции 10—11 часов условного циферблата. Большинство ЭПСТ выполнялись под комбинированной анестезией в положении больных на животе. Глубину введения папиллотома, а также длину разреза определяли индивидуально на основании визуальных и рентгенологических данных. Во

избежание ошибок следует производить парциальное рассечение с обязательным предварительным введением контрастного вещества. При неканюляционном способе ЭПСТ, который применяли при вклиненном в сосочек камне и стенозе БДС, рассечение производили торцевым электродом в направлении от устья сосочка вверх. Супрапапиллярная холедоходуоденостомия как разновидность смешанного способа ЭПСТ выполнялась в 9 случаях при стенозе БСД и остром папиллите. Суть ее заключалась в том, что игольчатым электродом производили прожигание «крыши» БДС. В том что ампула вскрыта, можно было убедиться по появлению желчи и возможности введения папиллотомы в появившийся канал, а также по выполненной контрольной холангиографии.

У 40 больных проспективной группы в качестве первичного вмешательства производили назобилиарное дренирование общего желчного протока. После канюляции холедоха стандартным методом, по проводнику заводили назобилиарный дренаж 7-9 Фр. для адекватного оттока желчи и дозированной контролируемой билиарной декомпрессии.

При отсутствии показаний к назобилиарному дренированию, при стриктурах общего желчного и общего печеночного протоков производили ретроградное стентирование пластиковыми стентами диаметром 6-10 Фр. При высоком расчетном риске острого послеоперационного панкреатита, выполняли профилактическое стентирование Вирсунгова протока стентом 5,5-7 Фр.

2.7.3 Открытые, лапароскопические и гибридные операции

Открытые операции в основной группе с целью декомпрессии при остром холангите проводились лишь в единичных случаях, когда технически невозможно было произвести эндоскопическое, либо антеградное дренирование желчных протоков. Также в 16 случаях основной группы

производили лапароскопическое дренирование общего желчного протока во время выполнения ЛСХЭ по поводу острого деструктивного холецистита, сочетавшегося с острым холангитом.

В проспективной группе у 117 (15,9%) больных острым холангитом легкой и средней степени тяжести выполняли комбинированные одноэтапные лапароэндоскопические вмешательства, направленные как на неотложную декомпрессию, так и на устранение причины билиарной обструкции. Показаниями к такому виду оперативного пособия являлись подтвержденный доброкачественный характер желчного блока, отсутствие признаков, характерных для тяжелого холангита, наличие прогнозируемых сложностей с выполнением ретроградного вмешательства (размеры конкремента свыше 16 мм, перифатериальный дивертикул, S-образный изгиб общего желчного протока, реконструктивные вмешательства на верхних отделах ЖКТ). После ревизии брюшной полости, мобилизации желчного пузыря и печечно-двенадцатиперстной связки, клипировался пузырный проток, выполнялась передняя продольная холедохотомия в дистальном отделе общего печечного протока. Длина холедохотомии составляла от 8 мм до 21 мм. После литоэкстракции производили интраоперационную холангиоскопию (Холедохоскопы Karl Storz 11 Fr и Olympus 5,6 мм) с целью удаления конкрементов и контроля адекватности санации желчевыводящих путей. Операцию завершали контрольной контрастной холангиографией и дренированием общего желчного протока по Холстеду или Керу.

Применяли лапароскопические стойки фирмы Karl Storz (Германия) и Азимут (РФ) с набором стандартных инструментов для выполнения вмешательств на гепатопанкреатобилиарной зоне.

В ряде случаев (у 16 пациентов проспективной группы) использовали ICG-технологию для интраоперационной навигации, визуализации характера и уровня билиарного блока и исключения злокачественного характера поражения желчных протоков. Применяли раствор индоцианина зеленого,

который вводили внутривенно за 30 минут до начала оперативного вмешательства. Во время операции при помощи комбинированного оптического оборудования Stryker SPY-PHI (США) оценивали анатомию желчных протоков, что позволяло безопасно выполнять диссекцию тканей в зоне печеночно-двенадцатиперстной связки.

Для оценки результатов малоинвазивных процедур использовали деление на следующие группы осложнений, рекомендуемые во многих исследованиях [Weber A., 2008; Nennstiel S., 2015]:

1) связанные непосредственно с манипуляцией и развивающиеся в процессе или в первые двое суток после нее (геморрагические осложнения);

2) связанные с дренажом и развивающиеся позднее двух суток после манипуляции (дислокация дренажа, панкреатит, билоторакс, парадренажные инфекции мягких тканей)

3) осложнения, связанные с тяжелым состоянием пациента и сопутствующими заболеваниями: острая печеночно-почечная недостаточность вследствие длительной гипербилирубинемии, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, желудочно-кишечное кровотечение из острых язв желудка.

Для оценки степени тяжести осложнений пользовались общепринятой классификацией, предложенной Clavien-Dindo в 2004 году (табл. 2.8):

Таблица 2.8. Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo

Степень	Определение
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства., физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции.

Продолжение таблицы 2.8. Классификация хирургических осложнений
Clavien-Dindo

II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания.
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:
IIIa	Вмешательство без общего обезболивания.
IIIb	Вмешательство под общим обезболиванием.
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа:
IVa	Недостаточность одного органа.
IVb	Полиорганная недостаточность.
V	Смерть больного.

2.8 Статистическая обработка результатов исследования

Электронная база данных была создана в программе Microsoft Excell 2012 for Mac OS. Статистическая обработка материала выполнена при помощи комплекса программ Statistica 10.0. Производилась статистическо-математическая обработка полученных данных, расчеты интенсивных и экстенсивных коэффициентов признаков, оценка значимости различий признаков по рассматриваемым группам, а также анализ тенденций развития исследуемых процессов. Для оценки взаимосвязи количественных данных использовался корреляционный анализ.

Сравнение групп при нормальном распределении данных проводилось с использованием однофакторного дисперсионного анализа,

или критерия Манна-Уитни в случае распределения, отличного от нормального.

Для оценки динамики нормально распределенных показателей применялся однофакторный дисперсионный анализ для зависимых выборок. В случае анализа динамики распределений, отличных от нормального, применяли критерий Вилкоксона или Фридмана.

Для поиска статистически значимых факторов риска неблагоприятного исхода формировалась прогностическая модель, основанная на процедуре пошагового дискриминантного анализа. Для полученной модели оценивались ее точность и специфичность, а прогностическая значимость рассчитывалась при помощи ROC-анализа.

ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ХОЛАНГИТОМ В СТАЦИОНАРЕ СКОРОЙ ПОМОЩИ

3.1. Клиника и основные диагностические показатели в ретроспективной группе исследования.

Несмотря на значительное количество работ, посвященных лечению заболеваний панкреатобилиарной зоны, в настоящее время в России отсутствуют единые подходы к стратификации и маршрутизации указанных категорий пациентов. С целью разработки оптимального алгоритма диагностики и лечения больных с острым холангитом, было спланировано и произведено изучение разнообразных факторов, способных повлиять на исход заболевания. Анализ подвергались истории болезни больных с острым холангитом, поступивших в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в период с января 2010 года по декабрь 2013 года включительно. Обращало на себя внимание, что за указанный период не было единых подходов к определению тяжести пациентов, их распределению по клиническим подразделениям, определению сроков и видов оперативных вмешательств.

После оценки соответствия диагностическим критериям острого холангита (рассмотрены в главе 2 настоящей работы), была сформирована выборка из 224 историй болезни пациентов.

212 пациентов (94,6%) поступили в стационар по неотложным показаниям. Из них 7(3,1%) больных были доставлены в отделение хирургической реанимации ввиду тяжести состояния. Следует отметить, что диагноз «Острый холангит» был поставлен на догоспитальном этапе только в 41 (18,3%) случае, хотя в сопроводительных документах были указаны жалобы на боли в эпигастрии и правом подреберье, желтушность кожных покровов, повышение температуры тела. В подавляющем

большинстве (156 – 69,6%) наблюдений в картах скорой помощи указывалось на наличие механической желтухи. Встречались также диагнозы: цирроз печени (9 – 4,0%), острый инфаркт миокарда (4 – 1,8%), тромбоэмболия легочной артерии (1 – 0,4%), перфоративная язва ДПК (1 – 0,4%). Справедливо отметить, что и в стационаре при наличии клинической картины острого холангита этот диагноз был поставлен в первые 12 часов госпитализации только в 74,1% случаев, что существенно повлияло на сроки оказания помощи и как следствие на непосредственные результаты лечения.

12(5,3%) больных поступили в стационар в плановом порядке по направлению из амбулаторных учреждений для оперативного лечения.

Клинические проявления острого холангита представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Структура жалоб пациентов с острым холангитом при поступлении в стационар

Вид жалоб	Количество больных	Доля от общего числа больных, %
Пожелтение кожи и склер	216	96,4
Боли в эпигастрии или правом подреберье	180	80,3
Боли в спине	21	8,4
Боли в груди	27	12,1
Ознобы	94	42,0
Повышение температуры тела	159	71,0
Тошнота	89	39,7

Продолжение таблицы 3.1. Структура жалоб пациентов с острым холангитом при поступлении в стационар

Рвота	43	19,2
Горечь во рту	35	15,6
Онемение и(или). Парестезии конечностей	16	7,1

При анализе структуры жалоб выявлено, что, у большинства - 216 (96,4%) пациентов отмечали пожелтение склер, а также 180 (80,3%) больных беспокоили боли в эпигастрии и(или) правом подреберье, при этом ознобы наблюдались у 94 (42,0%) пациентов, повышение температуры тела было в 159 (71,0%) случаев. Также в историях болезней пациентов отражены тошнота (89 – 39,7%), рвота (43 – 19,2 %), горечь во рту (35-15,6%), головокружение (34 – 15,2%), боли за грудиной (27 – 12,1%), боли в спине (21-9,4%), онемение и(или) парестезии кожи кистей, стоп (16 – 7,1%). При этом боли в правом подреберье и эпигастрии ранее беспокоили 128 (57,4%) пациентов.

Объективно при поступлении состояние большинства больных (185 – 82,6%) было оценено как средней степени тяжести, остальные относились к категории тяжелых (39 – 17,4%). Пациентов с острым холангитом в удовлетворительном состоянии не было.

С целью потенциального разделения пациентов по степени тяжести заболевания мы рассматривали различные классификации (предложенные Ахаладзе Г.Г. в 1996 г, Багненко С.Ф. в 2009 г., Гальпериным Э.И. в 2014 г.). Основные требования, предъявляемые к критериям включения в группы были простота, минимальное количество лабораторных данных, возможность динамической оценки, универсальность, общепризнанность

для сопоставления результатов лечения с литературными данными. На наш взгляд, всем указанным категориям соответствовала классификация, предложенная Токийской согласительной комиссией в 2007 и 2013 годах.

Ретроспективно по данным историй болезни были оценены параметры, указанные в Токийских рекомендациях (2013 года) и больные были распределены по степени тяжести острого холангита на три группы, представленные в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Распределение больных ретроспективной группы по степени тяжести острого холангита (согласно Токийским рекомендациям 2013 г.)

	Острый холангит легкой степени (Grade I)	Острый холангит средней степени (Grade II)	Тяжелый острый холангит (Grade III)	Всего
Количество больных	49	141	34	224
Доля, %	21,9	62,9	15,2	100

Более половины больных при поступлении можно было отнести к группе острого холангита средней степени тяжести, каждый шестой пациент соответствовал критериям тяжелого острого холангита. Следует отметить, что, при наличии в истории болезни данных, подтверждающих признаки генерализации инфекции и маркеров органных дисфункций у 34(15,2%) больных, только 12(5,4%) пациентов были направлены в отделение реанимации и интенсивной терапии, а остальные продолжали лечение в общехирургических подразделениях стационара

Также, для проведения клинических параллелей и выявления групп риска неблагоприятных исходов больные с острым холангитом

ретроспективно были разделены по группам тяжести механической желтухи [35]. Результаты указанной стратификации представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Распределение больных ретроспективной группы по тяжести механической желтухи (Гальперин Э.И., Момунова О.Н., 2014 гг.)

Класс механической желтухи	Тяжесть острого холангита, оцененная согласно Токийским протоколам (2013 г.)			Всего n=224
	Легкая n=49	Средняя n=141	Тяжелая n=34	
А (≤ 4 баллов)	5	-	-	5
В (5-13 баллов)	44	109	15	168
С (более 14 баллов)	-	32	19	51

Как видно из таблицы, класс А (легкая механическая желтуха) встречалась в единичных случаях острого холангита легкой степени, что вполне ожидаемо с учетом того, что генерализация билиарной инфекции является осложнением и оценивается с коэффициентом 2 в балльной системе классификации.

Большинство (212 – 94,5%) больных лечились в отделениях хирургического (201 – 89,7%) или терапевтического (11- 4,8%) профиля. У 81(36,1%) пациента в анамнезе были эпизоды механической желтухи. В 69 (30,8%) случаях отмечались перенесенные ранее операции на гепатопанкреатобилиарной зоне, включающие холецистэктомии, эндобилиарные вмешательства, антеградные процедуры, формирование билиодигестивных анастомозов и другие.

По этиологическому фактору возникновения острого холангита распределение групп больных представлено следующим образом: доброкачественной этиологии – 194 (86,6%), злокачественной – 30 (13,4%). При этом холедохолитиаз встречался в 161 (71,9%) случае, опухоль головки поджелудочной железы – 24 (10,7%), стриктуры желчных протоков – 21 (9,4%), хронический панкреатит – 9 (4,0%), опухоль большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки – 6 (2,7%), папиллостеноз – 2 (0,9%), в 1 (0,4%) случае холангит был вызван ятрогенным повреждением (клипированием) общего желчного протока при лапароскопической холецистэктомии.

Основные лабораторные показатели, характеризующие состояние гомеостаза пациентов при поступлении в стационар отражены в таблицах 3.4-3.6.

Таблица 3.4. Показатели клинического анализа крови у больных ретроспективной группы в зависимости от степени тяжести острого холангита.

Тяжесть холангита	Лейкоциты х 10 ⁹ /л	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты х 10 ⁹ /л	Нейтрофилы %	СОЭ мм/час
Grade I (Легкий холангит)	9.5±3.5*	121	254*	77,4	19
Grade II (Холангит средней степени тяжести)	13.5±4.1	126	246	78,1	20,1
GRADE III (тяжелый холангит)	17.8±4.4*	117	116*	84,5	22,3

*p<0,05

Таблица 3.5. Показатели биохимического анализа крови у больных ретроспективной группы в зависимости от степени тяжести острого холангита.

Тяжесть холангита	Средний уровень билирубина мкм\л	Средний уровень АЛТ	Средний уровень АСТ	Средний уровень общего белка г\л	Средний уровень креатинина
GRADE I (Легкий холангит)	194.2±20.8*	208*	204*	68.1±1.1	95±35,5
GRADE II (Холангит средней степени тяжести)	227.0±42.1	204	166	60.1±5.1	105,5±42.1
GRADE III (тяжелый холангит)	337.5±76.1*	133*	145*	61.2±13.1	178,7±46.4

*p<0,05

Таблица 3.6. Показатели свертываемости крови у больных ретроспективной группы в зависимости от степени тяжести острого холангита.

Тяжесть холангита	АЧТВ, с	Средний уровень МНО	Средний уровень ПТИ %	Средний уровень фибриногена, г\л
GRADE I (Легкий холангит)	27,4±6,4*	1.3±0.4	77.2±18.4	3,82±1,11*
GRADE II (Холангит средней степени тяжести)	29,6±7,3	1.4±0.7	74.1±17.1	3,54±0,98
GRADE III (тяжелый холангит)	36,4±11,4*	1.4±1.1	69±28.1	2,88±0,94*

*p<0,05

Обращает на себя внимание наличие статистически значимых отличий в большинстве случаев только в лабораторных показателях между легким и тяжелым острым холангитом. Отмечается существенное отклонение в уровне лейкоцитоза и тромбоцитопении, что может свидетельствовать о выраженности воспалительной реакции и тенденции к гематологической дисфункции у пациентов с тяжелым острым холангитом. Несмотря на большое количество публикаций, посвященных коагулопатии при механической желтухе и остром холангите, мы не выявили критических средних отклонений показателей свертываемости крови. По-видимому, указанные обстоятельства свидетельствуют о несовершенстве стандартной коагулограммы в качестве основного маркера нарушений свертывающей системы крови. В ретроспективной группе тромбоэластография не выполнялась.

Важным лабораторным показателем системного воспалительного ответа считается концентрация прокальцитонина крови (ПКТ), который, считается, отражает степень генерализации инфекции. Ряд авторов (Корольков А.Ю., Багненко С.Ф., 2009) указывают на возможность дифференциальной диагностики и определения тяжести острого холангита и билиарного сепсиса в зависимости от уровня прокальцитонина плазмы крови. Ожидалось, что определение ПКТ будет способствовать оценке адекватности критериев диагностики, декомпрессивных мер, а также определению прогноза лечения пациентов. С учетом, большого различия в сроках взятия материала, ретроспективного характера исследования, мы оценивали уровень ПКТ при поступлении и после оперативного лечения без привязки к конкретным суткам до и послеоперационного периода. Динамика уровня прокальцитонина в зависимости от степени тяжести острого холангита представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7. Динамика уровня прокальцитонина у больных ретроспективной группы.

Тяжесть холангита	Уровень прокальцитонина до операции нг/мл	Диапазон величин	Уровень прокальцитонина после операции нг/мл	Диапазон величин
Легкий	2,34±1,17*	0,1-17,2	1,99±1,01*	0,1-10,9
Средней степени	2,56±0,94*	0,74-31,6	2,54±0,75*	0,49-20,3
Тяжелый	3,16±1,34*	0,9-35,5	3,2±1,22*	1,17-30,8
Среднее значение	2,68±1,15	-	2,57±0,99	-

*p<0,05

Таким образом, оценивая данные распределения уровня прокальцитонина в зависимости от степени тяжести острого холангита, мы не выявили прямой корреляционной зависимости и, учитывая значения диапазонов показателей, пришли к выводу, что невозможно определенно классифицировать больных с холангитом по степени тяжести в зависимости от уровня ПКТ. Видимо, для оценки прикладного значения прокальцитонина, необходимо разделение групп пациентов по этиологии заболевания, а также четкие временные рамки взятия биоматериала и проспективный характер анализа. Тем не менее, очевидно (и статистически значимо) снижение рассматриваемого показателя после декомпрессивных вмешательств внутри групп тяжести острого холангита, что в свою очередь дает нам право сделать вывод о потенциальной возможности оценки эффективности дренирования желчевыводящих путей по динамике значения ПКТ.

Еще один важный биомаркер воспаления – С-реактивный белок также ретроспективно оценивался до и после оперативного вмешательства.

Зависимость среднего уровня С-реактивного белка от степени тяжести острого холангита представлена на рис. 3.1.

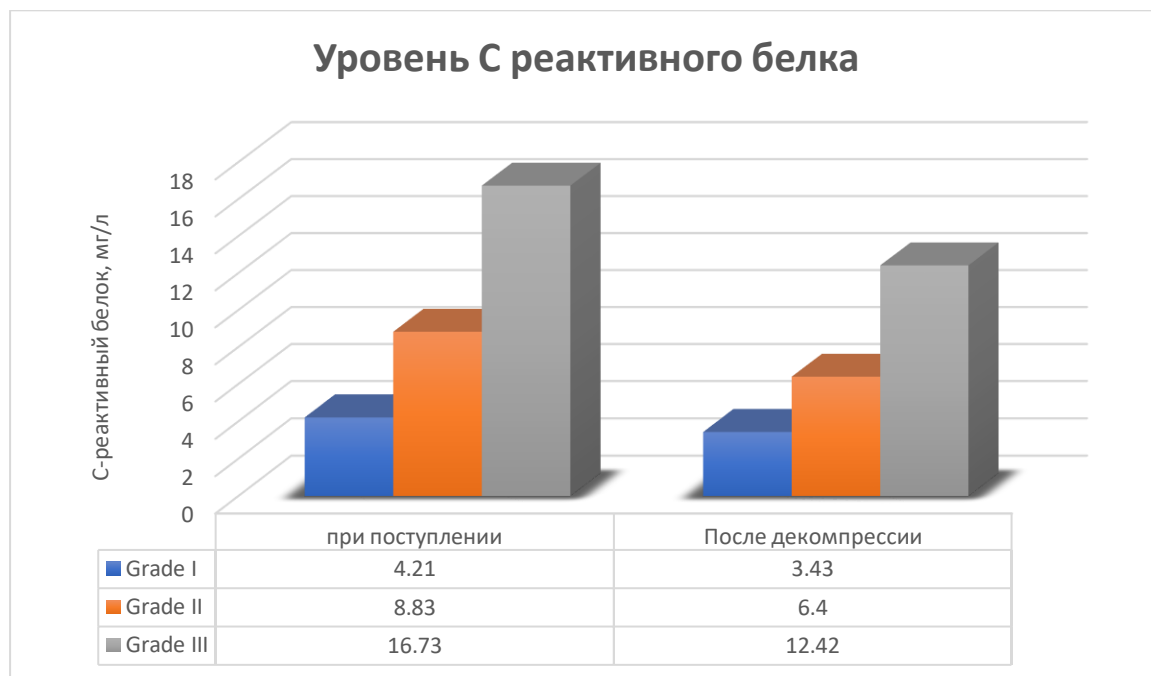


Рисунок 3.1. Зависимость среднего уровня С-реактивного белка от степени тяжести острого холангита в до и послеоперационном периоде у больных ретроспективной группы.

Отмечались статистически достоверные отличия в уровне С-реактивного белка у больных ретроспективной группы в зависимости от степени тяжести острого холангита. Как видно из диаграммы, выявлена связь между декомпрессивным вмешательством и снижением показателя СРБ. Кроме того при оценке значений, существенно выходящих за средний показатель С-реактивного белка (более 10 мг/л) отмечалась корреляция с неблагоприятным исходом. Летальность в группе больных с С-реактивным белком свыше 10 мг/л составила 42,4%. Таким образом следует оценить показатель С-реактивного белка как значимого показателя тяжести воспалительной реакции при остром холангите, маркера эффективности

хирургического лечения и в случае пиковых значений отнести рассматриваемый показатель к предикторам неблагоприятного исхода.

3.2 Инструментальная диагностика острого холангита.

Использование методов инструментальной диагностики в ретроспективной группе исследования различалось как по видам, так и по срокам окончательной постановки диагноза. Обращает на себя внимание несистемный подход в выборе ведущего метода диагностики. Всем пациентам выполняли трансабдоминальное УЗИ брюшной полости в отделении экстренной медицинской помощи в течение 2 часов от поступления в стационар. При первичном ультразвуковом исследовании достоверно установлен факт желчной гипертензии у 204 (91,1%), в то время как причина билиарной обструкции выявлена в 103 (64,0%) случаях холедохолитиаза, 19 (79,1%) опухоли головки поджелудочной железы, 10(47,6%) стриктур общего желчного протока, 5(55,5%) хронического панкреатита и в 3(33,3) других причин. Таким образом, чувствительность методики при первичном ее выполнении составляла 91,1% для выявления билиарной гипертензии и от 33,3% (злокачественные поражения) до 79,1% (доброкачественные заболевания) для определения причины острого холангита. Интересным фактом является то, что при анализе результатов повторных ультразвуковых исследований, выполненных в течение 1-2 суток после первичного, количество случаев выявления билиарной гипертензии и холедохолитиаза возрастает до 216 (96,4%) и 122 (75,8%) соответственно. По-видимому, такая разница в чувствительности методики определяется различиями в классе оборудования, а также в информированности врачей УЗД о клинической картине и предварительном диагнозе пациентов в динамике, а также о данных других исследований, выполненных в рамках рутинной практики.

Для уточнения диагноза производили спиральную компьютерную томографию с внутривенным болюсным контрастированием 54 из 224 пациентов. Большинство (47-87,0%) из них были с подозрением на опухолевую природу острого холангита. Факт билиарной гипертензии в этой группе был выявлен в 53(98,1%) случаях. При оценке специфических КТ-признаков острого холангита (утолщение стенки общего желчного и общего печеночного протоков, наличия взвеси(гноя) разной плотности в желчных путях), то они были выявлены только у 22 (40,7%) пациентов. Таким образом, надежность указанных признаков, а также сложность их интерпретации не позволяла поставить диагноз острого холангита только на основании СКТ.

Одним из самых точных методов диагностики заболеваний печени и желчных протоков по праву считается магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ). В ретроспективной части нашего исследования указанный диагностический метод применялся у 61 больного. Показаниями к назначению МРХПГ являлись: невозможность визуализации билиарного блока рутинными методами, сложности дифференциальной диагностики этиологии заболеваний поджелудочной железы, необходимость предоперационного планирования и определение объема вмешательства. Факт наличия билиарной гипертензии был выявлен в 60 (98,4%) случаях. Доброкачественные причины билиарной обструкции были достоверно диагностированы в 27 (из 31) – 87,0%, злокачественные в 29 (из 30) – 96,7% случаях. Дополнительно у 52 (85,2%) больных были выявлены специфические признаки острого холангита: утолщение и отек стенок желчных протоков, накопление контраста в них. Несмотря на незначительную выборку пациентов, которым было выполнена МРХПГ, невозможность качественного статистического анализа, становится очевидным, что использование этой современной методики для диагностики как собственно холангита, так и его причины желательно,

особенно в случаях невозможности дифференциальной диагностики этиологии билиарного блока. Немаловажно, что высокоточные лучевые методы визуализации (СКТ, МРТ, МРХПГ) позволяют не только помочь в диагностическом поиске, но и существенно облегчают задачу предоперационного планирования. Определяется вовлечение в опухолевый или воспалительный процесс сосудов и окружающих тканей, а также стадирование онкологического процесса. Сравнительный анализ информативности инструментальных методик диагностики острого холангита в ретроспективной группе представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8. Сравнительная оценка инструментальных методов, применявшихся ретроспективной группе исследования.

	УЗИ	СКТ	МРХПГ
Количество исследований	224 (100%)	54 (24,1%)	61(27,2%)
Чувствительность для факта билиарного блока, %	91,1 – первично 96,4 - повторно	98,1	98,4
Чувствительность для уровня билиарного блока, %	60,1% - первично 64,3 - повторно	87,0	96,7

Продолжение таблицы 3.8 Сравнительная оценка инструментальных методов, применявшихся ретроспективной группе исследования

Чувствительность для	64,0-первично 75,8-повторно	81,4	87,0
----------------------	--------------------------------	------	------

доброкачественной природы холангита, %			
Чувствительность для злокачественной природы холангита, %	79,1-первично 79,1-повторно	74,1	96,7
Выявлены признаки холангита	18 (8,0%)- первично 22 (9,8%) - повторно	22 (40,7%)	52 (85,2%)

Таким образом, можно сделать вывод, что УЗИ можно по праву считать одним из наиболее удачных методов диагностики факта билиарного блока, что позволяет в кратчайшие сроки провести дифференциальную диагностику с другими причинами механической желтухи и системных нарушений у больных. К тому же повторяемость, неинвазивность, возможность послеоперационного контроля делает этот метод незаменимым. Однако, относительно низкая чувствительность УЗИ в определении уровня билиарного блока и этиологии заболевания подталкивает нас к назначению уточняющих современных методов исследования (СКТ и МР-холангиграфии). Сочетание данных методик позволяет в большинстве случаев диагностировать причину холангита, уровень обструкции, выявить наличие неспецифических признаков тканевых изменений при остром холангите.

В рассматриваемых группах пациентов инвазивные методы диагностики этиологии острого холангита изолированно от мероприятий по устранению механической желтухи встречались довольно редко (9 случаев – 4%), несмотря на большое количество сообщений в литературе о ценности данных методик (Корольков А.Ю., 2009; Фокин Ю.В., 2019 г.). В большинстве указанных случаев к инвазивным методикам прибегали при невозможности дифференциальной диагностики причин острого холангита более безопасными способами. ЭРХПГ выполнялась в основном только как этап эндобилиарных вмешательств, а прямая контрастная чрескожная чреспеченочная холангиография имела место только при выполнении антеградного дренирования желчевыводящих путей. Тем не менее, проанализировав протоколы операций, можно оценить информативность указанных мероприятий для постановки правильного диагноза. Так при выполнении ЭРХПГ, холедохолитиаз был выявлен в 74,6% случаев (при сопоставлении данных с окончательным диагнозом), опухоль Клацкина подтвердилась в 54,6% наблюдений, новообразование головки поджелудочной железы у 46,2% пациентов. Однако, при выполнении ретроградного контрастирования желчных протоков ятрогенные повреждения холедоха были выявлены в 100% случаев. Таким образом, становится очевидным, что диагностическая значимость ЭРХПГ как скринингового метода существенно уступает лучевым исследованиям и таит в себе риск послеоперационных осложнений (количество их будет оценено в разделе посвященном результатам декомпрессивных вмешательств), однако этот способ незаменим в диагностике повреждений желчевыводящих путей. Сопоставляя данные протоколов операций чрескожного чреспеченочного дренирования желчных путей с окончательным диагнозом пациентов, можно сделать вывод, что изолированно диагностическая значимость рассматриваемой манипуляции довольно низкая: 50,4% для холедохолитиаза и 62,1% для выявления

опухолей различной локализации, однако факт обструкции выявлялся в 100% наблюдений. Однако, с учетом наличия билиарной гипертензии у больных с механической желтухой и острым холангитом, следует учитывать, что проведение указанных вмешательств без последующего дренирования желчевыводящих путей может привести к желчеистечению в брюшную полость и развитию желчного перитонита. (Багненко С.Ф., 2017).

У большинства больных ретроспективной группы, подвергшихся наружному декомпрессивному вмешательству (76,4%) было произведено бактериологическое исследование желчи. Бактериохолия была выявлена у 95,3% обследованных больных. Наиболее часто определяли *E. Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* в виде монокультур (11,6%) или микробных ассоциаций (88,4%). Среднее число видов при комбинированных возбудителях составило 3. Титр колониеобразующих единиц составлял от 1×10^3 до $1,8 \times 10^{12}$. У 75 больных (33,5%) выполнялся посев крови на наличие бактериемии, которая была выявлена в 41,7% случаев.

3.3. Ретроспективный анализ лечения пациентов с острым холангитом.

Оценивая назначение антибактериальной терапии у пациентов ретроспективной группы, можно сделать вывод об отсутствии в исследуемый период единых подходов к использованию эмпирических схем противомикробного лечения. Сроки начала рассматриваемой терапии варьировали от 1 до 48 часов. Позднее назначение антибиотиков объяснялось трудностями дифференциальной диагностики острого холангита, поступлением больных в непрофильные отделения, отсутствием преемственности между врачами стационарного отделения скорой помощи и стационарными подразделениями. Предпочтения отдавались цефалоспорином 3 поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим),

которые применялись у 64,1% пациентов в качестве монотерапии и у 12,1% больных в сочетании с метронидазолом. В 11,6% случаев применялся цефазолин (парентеральный цефалоспорин 1 поколения). У больных с диагностированным тяжелым билиарным сепсисом использовались цефалоспорины 4 поколения (цефепим) или карбапенемы (имепенем или меропенем), учитывая их широкий антимикробный спектр. Однако, следует отметить, что несмотря на наличие верификации возбудителя и определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам у 76,4% пациентов, перенесших наружное дренирование, смена антибактериальных препаратов была произведена только в 40,6% случаев. Длительность антимикробного лечения варьировала от 4 до 53 суток и в среднем составила $13,6 \pm 12,4$ суток. Выбор продолжительности назначения АБ-препаратов был эмпирическим и не коррелировал со степенью тяжести холангита, его этиологией, контактами с системой здравоохранения, сроками и объемом перенесенного вмешательства. Таким образом, оценивая подходы к противомикробной терапии у больных ретроспективной группы можно сделать вывод о необходимости формирования единых подходов как к срокам, так и к характеру антибактериального лечения.

Помимо антибактериальной терапии, Особым этапом в лечении пациентов с острым холангитом была детоксикационная терапия. Причем, назначение инфузионной терапии различалось по времени, длительности, объему, характеру и целям. Обращал на себя несистемный взгляд на выбор препаратов, используемых в комплексном лечении острого холангита. В небольшом количестве историй болезней ($n=19-8,4\%$) отражалась классификация степени эндотоксикоза и выбор лечебной тактики основывался на ее основе. Так при 1 степени эндотоксикоза врачи хирургических и реанимационных отделений назначали инфузионную

терапию в расчете 20-40 мл/кг массы тела, При 2 и 3 степени тяжести эндотоксикоза объём инфузии увеличивался до 40-50 мл/кг, в 2 случаях к рассматриваемой терапии добавляли ультрафиолетовое облучение крови, как метод дополнительной детоксикации. В единичных случаях (у 4 больных) проводили процедуру плазмафереза. В 2010-2011 гг. 6 пациентам, находившимся в отделениях интенсивной терапии процедуру ультрафиолетового облучения крови, сочетали с высокообъемной инфузионной терапией и фракционным плазмаферезом. В большинстве историй болезни отмечалось назначения препаратов из группы монотропных спазмолитиков (дротаверин, папаверина гидрохлорид), а также М-холинолитиков (платифилин). Также, с целью профилактики язвенного поражения желудочно-кишечного тракта назначался омепразол в дозировке 20-40 мг внутривенно 2 раза в сутки.

При анализе эффективности первичной терапии острого холангита у больных ретроспективной группы необходимо обратить внимание на показатели динамики течения заболевания. Для этого мы повторно оценили критерии диагностики тяжести заболевания через 6-24 после поступления с стационар и выявили, что в 49 (21,9%) случаях состояние больных ухудшалось и они попадали в категорию прогрессии степени тяжести острого холангита (табл. 3.9). Что может свидетельствовать о тактических погрешностях в лечении больных в виде неправильного подбора антибактериальной терапии, неоптимальных сроках декомпрессивных вмешательств.

Таблица 3.9. Динамика тяжести состояния пациентов в ретроспективной группе.

	Тяжесть острого холангита, оцененная согласно Токийским протоколам (2013 г.)			Всего n=224
	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Первичное определение тяжести	49 (21,9%)	141(62,9%)	34(15,2%)	224
Определение тяжести через 6-24 часов	40 (17,9%)	120 (53,6%)	64 (28,6%)	224
Больные положительно отреагировавшие на первичную терапию	-	8 (5,7%)	2 (5,9%)	10 (4,7%)
Больные с прогрессией степени тяжести заболевания	17 (34,7%)	32 (22,7%)	-	49 (21,9%)

3.4. Результаты хирургического лечения больных с острым холангитом в ретроспективной группе.

Оценивая характер оперативного лечения пациентов ретроспективной группы, следует начать с такого важного понятия как сроки первичного вмешательства. По данным различных авторов, этот показатель коррелирует с исходами лечения острого холангита (Ахаладзе Г.Г., 2012; Демко А.Е., Шляпников С.А., 2016). Время от поступления в стационар до начала операции варьировало от нескольких часов до 6 суток, в среднем составляло $30,6 \pm 22,1$ часа для всех категорий тяжести острого холангита. Всего было произведено 209 первичных декомпрессивных вмешательств. В 15 случаях дренирование не производилось. Пациентам были выполнены плановые оперативные вмешательства на фоне положительной динамики острого холангита и механической желтухи. Характеристики первичных вмешательств представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10. Декомпрессивные вмешательства у больных ретроспективной группы исследования.

Наименование операции	Количество операций, Степень тяжести острого холангита			Всего
	Легкий	Средний	Тяжелый	
ЭПСТ	16	69	7	92
Энд. стентирование	2	6	2	10
ЭНБД	2	4	0	6
ЧЧХД(наружное)	6	14	10	30
ЧЧХД (наружно-внутреннее)	4	9	3	16

Продолжение таблицы 3.10. Декомпрессивные вмешательства у больных ретроспективной группы исследования.

Лапароскопическая холецистэктомия с дренированием ОЖП	5	17	3	25
Лапаротомия. Холедохотомия, дренирование общего желчного протока	2	15	1	18
Операция диссоциации	2	2	1	5
Формирование гепатикоеюноанастомоза	1	2	1	4
Холецистоеюноанастомоз	1	1	1	3
Всего:				209

Один из основных параметров, влияющих на результат лечения пациентов с острым холангитом, это сроки от начала заболевания (или поступления в стационар) до вмешательства. Рассматриваемые временные параметры у больных ретроспективной группы отражены в таблице 3.11. Ранняя декомпрессия билиарного тракта (до 6 часов от поступления) была выполнена только у 2 больных, которых можно было отнести к группе острого холангита тяжелой степени.

Таблица 3.11. Сроки первичной декомпрессии у пациентов с острым холангитом в ретроспективной группе.

Степень тяжести острого холангита	Сроки первичных декомпрессивных вмешательств				
	До 6 часов	6-12 часов	12-24 часа	24-48 часов	Свыше 48 часов
Легкий (GI)	0	2(4,0%)	9(18,4%)	3 (6,1%)	35 (71,4%)*
Средней тяжести (GII)	0	18 (12,8%)	17 (12,1%)	42 (29,8%)	64 (45,4%)
Тяжелый (GIII)	2(5,9%)	7 (20,5%)	4 (11,8%)	16 (47,1%)	5(14,7%)
Всего	2	27	30	61	104

* Из них в 15 случаях первичное декомпрессивное вмешательство не проводилось.

Большинству больных (165-73,6%) первичные вмешательства были произведены в сроки, превышающие 1 сутки, при этом 104 (46,4%) больных подверглись операциям позднее, чем 48 часов после поступления. Зависимости частоты осложнений и летальности от времени билиарной декомпрессии представлена на рисунках 3.2 и 3.3 соответственно.

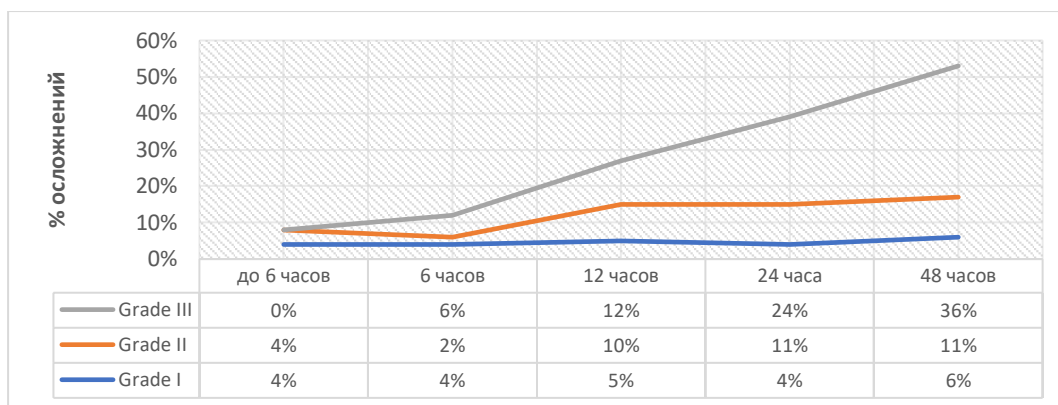


Рисунок 3.2. Зависимость частоты осложнений от времени первичных декомпрессивных вмешательств у больных ретроспективной группы.

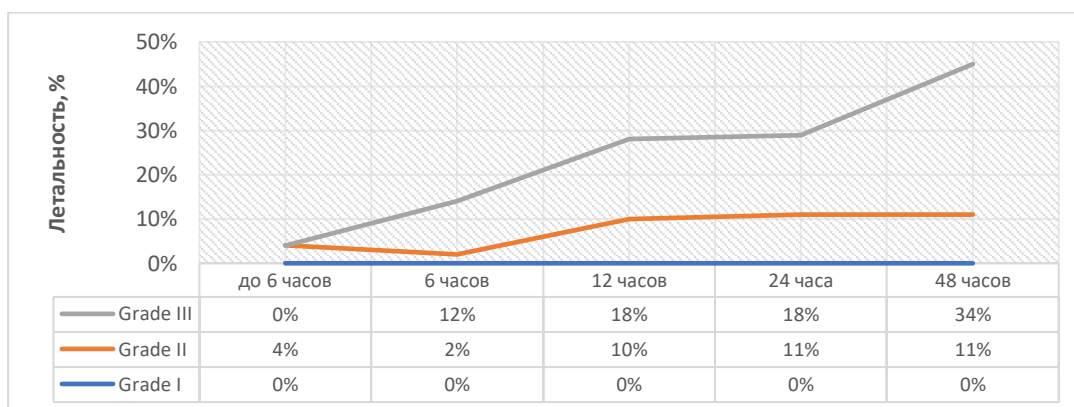


Рисунок 3.3. Зависимость летальности от времени первичных декомпрессивных вмешательств у больных ретроспективной группы.

Анализируя корреляции частоты осложнений и неблагоприятного исхода с временем первичной декомпрессии, можно сделать вывод, что статистически достоверна связь возрастания доли неблагоприятных исходов и осложнений в группе тяжелого холангита, если дренирование произведено позднее 6 часов от момента поступления. В группе острого холангита средней тяжести указанная зависимость наблюдается при сроках свыше 12 часов, а в группе острого холангита легкой степени статистически значимых различий в количестве осложнений и летальных исходов в зависимости от времени декомпрессивных вмешательств выявлено не было. Указанные особенности организации оказания помощи больным с

острым холангитом свидетельствуют об отсутствии единого подхода к категоризации пациентов, определению сроков и видов оперативного лечения.

Структура первичных вмешательств, а также количество осложнений и летальность среди оперированных больных ретроспективной группы отражены в таблице 3.12.

Таблица 3.12. Осложнения и летальность первичных декомпрессивных вмешательств у больных ретроспективной группы.

Наименование операции	Количество операций, Степень тяжести острого холангита			Всего	Осложнения	Летальность
	Легкий	Средний	Тяжелый			
ЭПСТ	16	69	7	92	16 (17,4%)	3(3,3%)
Энд. стентирование	2	6	2	10	6 (60%)	2(20%)
ЭНБД	2	4	0	6	1(16,7%)	0
ЧЧХД(наружно е)	6	14	10	30	15(50%)	12(40%)
ЧЧХД (наружно-внутреннее)	4	9	3	16	14(87,5%)	5(31,3%)
Лапароскопическая холецистэктомия с дренированием ОЖП	5	17	3	25	6(24%)	2(8%)

Продолжение таблицы .12. Осложнения и летальность первичных декомпрессивных вмешательств у больных ретроспективной группы.

Лапаротомия. Холедохотомия , дренирование общего желчного протока	2	15	1	18	14(77,8%)	7(38,9%)
Операция диссоциации	2	2	1	5	4(80%)	3(60%)
Формирование гепатикоеюноа настомоза	1	2	1	4	3(75%)	3(75%)
Холецистоеюн оанастомоз	1	1	1	3	2(66,7%)	2(66,7%)
Всего:				209	81(38,8%)	38(18,2%)

Из таблицы видно, что самыми частыми первичными декомпрессивными вмешательствами являлись ЭПСТ и различные антеградные методы дренирования желчных путей. Тем не менее, отмечается значительное количество традиционных вмешательств. Наибольшая доля осложнений и летальности встречалась у больных с тяжелым острым холангитом, причем в подгруппах открытых операций эти показатели достигали 75%.

Несмотря на глобализацию медицинских исследований и широкую практику освещения результатов лечения хирургических пациентов, в настоящее время по-прежнему отсутствует стандартизация описания и классификации осложнений, что затрудняет интерпретацию

эффективности лечения и оценку его качества (Тимербулатов В.М., 2018; Napolitano L.M., 2018). Часто субъективное мнение является главным при определении того или иного неблагоприятного последствия оперативного вмешательства. Анализируя истории болезни пациентов с острым холангитом, складывается впечатление, что интуиция хирурга во многих случаях определяет отнесение нозологической единицы к категории осложнений, сопутствующих или фоновых заболеваний. Очевидно, что осложнение в послеоперационном периоде не является фиксированным событием, а напротив, оно зависит от множества факторов таких как опыта хирурга, кривая обучения, характер и выраженность сопутствующих заболеваний и факторов риска пациента, а также снабжения клиники и доступности средств, необходимых для обеспечения современных, прежде всего малоинвазивных, процедур. Интересен тот факт, что хирургическое осложнение, сопряженное непосредственно с вмешательством, например интенсивная примесь крови в дренажном пакете в первые сутки после чрескожной декомпрессии желчного дерева, может не восприниматься или оцениваться как осложнение, в то время как в некоторых стационарных картах указанное событие категоризируется как значимая гемобилия. Кроме того, осложнение с которым хирурги сталкивались впервые при освоении методики, например печеночная дисфункция после стремительной декомпрессии билиарного тракта, через несколько лет при накоплении опыта переставало считаться таковым, так как стало очевидно, что данное патологическое состояние - элемент патофизиологии основного заболевания. Не вызывает сомнения, что при описании хирургических осложнений во время ретроспективного анализа лечения пациентов, не удастся избежать субъективности. Кроме того, встречаясь с различными комиссионными заключениями в историях болезней (изучение летальных исходов, экспертиза качества помощи, аудит страховых компаний), выявляются состояния, которые оцениваются и воспринимаются

специалистами как осложнения, но, по нашему мнению, таковыми не являются. Поэтому очень важно перед представлением результатов анализа лечения больных разделить и определить понятия неблагоприятных хирургических исходов. Стандартизированная классификация и система градации хирургических осложнений имеют важное значение для интерпретации результатов. Для объективизации оценки, выявления тенденций неблагоприятного исхода и определения факторов, влияющих на непосредственные результаты лечения, осложнения в послеоперационном периоде были разделены по нозологическим формам (таблица 3.13) и степени тяжести по классификации Clavien-Dindo (таблица 3.14)

Таблица 3.13. Нозологические формы осложнений в ретроспективной группе

Наименование операции	ОП	МО	ЖИ	КТ	П	ОИМ	ТЭЛА	ОНМК	ПН	НСА	МД	Всего
ЭПСТ	9	-	-	4	1	1		1				16 (17,4%)
Энд. стентирование	2			1	2						1	6 (60%)
ЭНБД									1			1 (16,7%)
ЧЧХД (Н)	-	4	3		2		1				5	15 (50%)
ЧЧХД (НВ)	5	3	2	1	1						2	14 (87,5%)
ЛСХЭ+Д		1	2		1	1		1				6 (24%)
ЛТ ХЭ+Д		5	4	1		1	1	1	1			14 (77,8%)
Операция диссоциации		1				1	1			1		4 (80%)
Формирование гепатикоеюноанастомоза		1	1							1		3 (75%)
Холецистоеюноанастомоз			1							1		2 (66,7)
Всего:	16	15	13	7	7	4	4	3	2	3		81 (38,8%)

Где ОП-острый панкреатит, МО-местные осложнения, ЖИ-желчеистечение, КТ – кровотечение, П-перитонит, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК- острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА-тромбоэмболия легочной артерии, ПН- пневмония, НСА-несостоятельность анастомоза,

Таблица 3.14. Распределение послеоперационных осложнений по тяжести по классификации Clavien-Dindo (2004)

Наименование операции	Степень тяжести осложнений						Всего
	I	II	III		IV	V	
			IIIa	IIIb			
ЭПСТ	1 (1,1%)	7 (7,6%)	4 (4,3%)	3(3,3%)	1(1,1%)	-	16 (17,4%)
Энд. стентирование	1(10%)	1(10%)	2(20%)	2(20%)	-	-	6 (60%)
ЭНБД		1(16,7%)					1 (16,7%)
ЧЧХД (наружное)	2(6,7%)	2(6,7%)	8(26,7%)	2 (6,7%)	1(3,3%)		15 (50%)
ЧЧХД (наружно- внутреннее)		2(12,5%)	4(25%)	6(37,5%))	2(12,5%))		14 (87,5%)
Лапароскопическая холецистэктомия с дренированием ОЖП	2(8%)	1(4%)		1(4%)	2(8%)		6 (24%)
Лапаротомия. Холедохотомия, дренирование общего желчного протока	3(16,7%)	5(27,8%)	1(5,5%)	1(5,5%)	2(11,1%))	2(11,1%))	14 (77,8%)
Операция диссоциации		1(20%)		1(20%)	1(20%)	1(20%)	4 (80%)
Формирование гепатикоеюноанастомоза	1(33,3)	1(33,3%)		1(33,3%))			3 (75%)
Холецистоеюноанастомоз	1(33,3%)			1(33,3%))			2 (66,7)
Всего:	12(5,7%)	20(9,5%)	19(9,1%)	18(8,6%))	9(4,3%)	3(1,4%)	81 (38,8%)

В графе V степени хирургических осложнений рассматривали только те, которые привели к смерти пациента в течение 24 часов.

Как видно из представленных таблиц 3.13 и 3.14, у больных, которым выполнялись эндоскопические вмешательства с целью декомпрессии желчных протоков, в структуре послеоперационных осложнений преобладали острый панкреатит и кровотечения из зоны папиллотомии. В большинстве случаев с указанными негативными последствиями удалось справиться консервативно назначением гемостатической, анти

секреторной, спазмолитической терапии, а также переливанием компонентов крови. В 2 случаях потребовались эндоскопические вмешательства: остановка кровотечения, релаксирование общего желчного протока. В 3 наблюдениях были необходимы повторные операции под общей анестезией: дуоденотомия с прошиванием зоны папиллотомии и в 2 случаях некрсеквестрэктомии при деструктивном остром послеоперационном панкреатите. Таким образом, несмотря на значительное число послеоперационных осложнений эндоскопических вмешательств, доля случаев, потребовавших повторных операций не превышала 7%. Следует отметить, что в группе пациентов, перенесших назобилиарное дренирование послеоперационный период осложнился в одном случае, у больного была диагностирована двусторонняя пневмония, что может характеризовать метод как относительно безопасный.

Известны мнения многочисленных авторов, свидетельствующие о безопасности и эффективности антеградных чрескожных вмешательств в лечении острого холангита (Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В., 2018; Хаджибаев Ф. А с соавт, 2019). Однако, несмотря на это, успешность чрескожного дренирования при расширенных внутрипеченочных протоках по нашим данным составляла 86,7%, при анализе результатов лечения, мы столкнулись со значительной долей осложнений (до 50%) и, вопреки ожиданиям, со значительной летальностью (до 40%). Оценивая полученные сведения, мы стратифицировали неблагоприятные исходы по группе тяжести заболевания, срокам от момента поступления до операции, показаниям к вмешательству и видам антеградного дренирования. Оказалось, что большинство летальных исходов относится к группе больных с тяжелым острым холангитом, 12 больным (40%) процедуры выполнялись после неудачной попытки эндоскопической декомпрессии, а в структуре послеоперационных осложнений, относящихся непосредственно к операциям, 60% приходится на долю острого

послеоперационного панкреатита и внутренней гемобилии при наружно-внутреннем чрескожном дренировании желчных протоков. Большинство вмешательств было произведено в сроки, превышающие 24 часа.

Учитывая, что у 13,4% больных ретроспективной группы острый холангит сочетался с острым холециститом, лапароскопическая холецистэктомия с дренированием общего желчного протока по Холстеду или Керу выполнялась каждому шестому пациенту с острым холангитом. Обращает на себя внимание, что конверсии доступа производились в единичных случаях ввиду невозможности безопасного разделения инфильтрата области шейки желчного пузыря, неэффективности мероприятий по дренированию общего желчного протока. В 2 случаях были отмечены послеоперационные осложнения не относящиеся к категории манипуляционных (ОНМК и ОИМ). В единичных наблюдениях регистрировались желчеистечение и нагноения послеоперационной раны. У 1 пациента рассматриваемой группы потребовалось выполнение релапароскопии в связи с выпадением дренажа.

Лапароскопическая холецистэктомия с дренированием общего желчного протока осложнялась в 2 (24%) наблюдений. В 1 случае имелось нагноение раны под мечевидным отростком грудины, в 3 случаях наблюдалось желчеистечение, при том в 1 из них вызвавшее перитонит и потребовавшее повторного лапароскопического вмешательства, у 2 больных отмечались системные нежелательные явления.

При детальном рассмотрении результатов открытых вмешательств, можно сделать вывод, что это наиболее небезопасная тактика лечения больных с острым холангитом. Количество осложнений достигает 80% (в группе операций диссоциации), а более половины пациентов требуют повторных операций.

Анализируя отраженные в историях болезни объективные трудности лечения пациентов с острым холангитом, становится очевидным, что

полностью отказаться от традиционных оперативных вмешательств невозможно. Тем не менее, именно в группе пациентов, которым выполнялись открытые вмешательства, направленные на декомпрессию желчевыводящих путей и устранение причины острого холангита, отмечалось большее количество жизнеугрожающих и летальных осложнений. Отмечались чаще местные негативные последствия: нагноения ран, эвентрация тонкой кишки.

После выполнения первичных оперативных вмешательств, пациентам назначалась терапия, направленная на профилактику осложнений, лечение холангита, коррекцию органной дисфункции. На основании данных динамической оценки состояния больных принималось решение о выполнении второго этапа оперативного лечения, направленного на устранение причины, вызвавшей острый холангит или улучшение качества жизни больных. Сроки указанных операций варьировали от 3 до 29 суток и в среднем составляли $13 \pm 8,7$ дней. Структура отсроченных вмешательств представлена в таблице 3.15. Окончательное лечение по поводу заболевания, вызвавшего острый холангит получил 91 пациент, что составило 40,6% от общего количества больных ретроспективной группы.

Таблица 3.15. Структура операций второго этапа в ретроспективной группе.

Наименование операции	Количество	Осложнения	Летальность
ЭПСТ	28	2 (7,1%)	0
Энд. стентирование	9	2 (22,2%)	0
Чрескожное стентирование	2	0	0
ЧЧХД (наружно-внутреннее)	6	2(33,3%)	1 (16,6%)

Продолжение таблицы 3.15. Структура операций второго этапа в ретроспективной группе.

Лапароскопическая холецистэктомия	27	3(11,1%)	0
Панкреатодуоденальная резекция	12	8(66,6%)	4(33,3%)
Формирование гепатикоеюноанастомоза	6	4(66,7%)	1(16,6%)
Холецистоеюноанастомоз	1	0	0
Всего:	91	19(20,9%)	6(6,6%)

Обращает на себя внимание значительное снижение количества осложнений и летальных исходов по сравнению с данными первичных вмешательств. Однако, неизменно высокими оставались рассматриваемые показатели у пациентов, перенесших обширные операции, такие как панкреатодуоденальная резекция и формирование гепатикоеюноанастомоза. Хотя следует отметить, что в последнем случае большинство осложнений были легкими (I-IIIa степени по Clavien-Dindo). Сравнивая полученные результаты с литературными данными, становится очевидным, что факт перенесенного холангита можно отнести к неблагоприятным прогностическим признакам при выполнении обширных оперативных вмешательств.

3.5 Определение факторов прогноза осложнений и неблагоприятного исхода лечения пациентов с острым холангитом.

По данным обзора литературы и проведенного ретроспективного анализа результатов лечения пациентов с острым холангитом, определено, что среди множества показателей, способных повлиять на исход заболевания, существуют определенные факторы риска возникновения осложнений и неблагоприятного исхода после оперативных вмешательств. Нами был проведен математический анализ ретроспективного сопоставления различных показателей с исходом и осложнениями с целью выделения значимых точек, для определения степени влияния того или иного фактора и изменения существующих подходов к лечению пациентов с острым холангитом, повлияв на выявленные факторы. На основании данной работы разработана математическая формула, позволяющая выделить группы пациентов с высоким риском развития осложнений в послеоперационном периоде.

С целью построения прогностической функции использовали базу данных, которая включала 224 пациента из группы ретроспективного анализа. С целью объективизации данных для количественных показателей, имеющих референсный диапазон нормы вводили дополнительные переменные, качественные показатели подвергали кодировке.

Для выявления в структуре данных переменных, максимально влияющих на факт развития послеоперационных осложнений, и построения прогнозирующей функции проводилась процедура пошагового дискриминантного анализа. Для использования в качестве результирующей переменной использовалась качественная переменная – PF, то есть использовалась бинарное распределение ретроспективной группы на больных без осложнений и с осложнениями.

В качестве дискриминантных переменных, способных оказать влияние на развитие послеоперационных нежелательных явлений, использовались следующие показатели: возраст на момент операции, уровень прокальцитонина, уровень общего и прямого билирубина, уровень С-реактивного белка, время от начала заболевания до поступления в стационар, время от момента поступления до декомпрессивного вмешательства, индекс коморбидности Charlsson, характер первичного оперативного вмешательства (1-малоинвазивный, 2-лапароскопический, 3-открытый), уровень маркеров цитолиза и холестаза, показатель МНО, значение креатинина, количество эпизодов механической желтухи в анамнезе, тяжесть механической желтухи и другие.

Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, 25 и 75 квартилей. Указанные параметры продемонстрированы в таблице 3.16 (представлена в приложении). Часть анализируемых показателей не вошла в проведённый дискриминантный анализ ввиду их статистической незначимости, которая объяснялась низкой вариабельностью ряда показателей в анализируемом ретроспективном материале, что привело к снижению их чувствительности в прогнозе. Группа 1-пациенты без осложнений, группа 2 – больные с осложнениями.

Среднее значение и ошибка среднего – показатели нормального распределения.

Медиана и квантили ($Q1 - 25\%$ квантиль, $Q3 - 75\%$ квантиль) – показатели распределения, отличного от нормального (если распределение нормальное, то среднее равно медиана).

В итоге при проведении дискриминантного анализа получены следующие результаты:

1. Построена адекватная модель прогнозирования осложнения: точность прогноза составила 95,9%, чувствительность модели – 94,8%, специфичность – 98,6 %.

2. В прогностическую модель из дискриминантных переменных, способных оказать влияние на развитие послеоперационных осложнений были отобраны 4 значимые ($p < 0,05$) переменные: время от поступления в стационар до декомпрессивного вмешательства, уровень общего билирубина при поступлении, уровень прокальцитонина, характер первичного оперативного вмешательства. Дискриминантные переменные и соответствующие им дискриминантные коэффициенты приведены далее в таблице 3.17.

3. Наиболее значимой дискриминантной (разделяющей пациентов по наличию осложнений) переменной оказался показатель – характер оперативного вмешательства, второй – время от поступления больных в стационар до выполнения декомпрессивной операции, затем - уровень общего билирубина и уровень прокальцитонина при поступлении.

Таблица 3.17. Значимость дискриминантных переменных в определении прогноза результатов лечения больных.

Дискриминантная переменная	Дискриминантный коэффициент
Характер оперативного вмешательства	-6,342
Время от поступления до декомпрессии	-0,3124
Уровень общего билирубина	-0,0578
Уровень прокальцитонина	-1,45
Constant (Средняя постоянная)	32,7652

Таким образом, вышеуказанные признаки и рассчитанные к ним коэффициенты, описывающие предоперационное состояние пациента, позволяют построить математическую модель индивидуального прогнозирования развития в послеоперационном периоде осложнений.

Дискриминантная функция:

$D = -6,342 \times (\text{характер оперативного вмешательства } 3\text{-открытое, } 2\text{-лапароскопическое, } 1\text{-миниинвазивное}) - 0,3124 \times (\text{время от поступления до декомпрессивного вмешательства в часах}) - 1,45 \times (\text{уровень прокальцитонина}) + 0,0578 \times (\text{уровень общего билирубина}) + 32,7652.$

Значение D вычисляется для каждого конкретного пациента по формуле. Если $D \leq 0$, то данный пациент подвержен развитию

послеоперационных осложнений, в противном случае – вероятность развития осложнений минимальна.

Эффективность рассчитанного прогноза отображает матрица правильной классификации, представленная в таблице 3.18.

Таблица 3.18. Таблица матрицы верной классификации

Исходные данные	Исход: без осложнений (прогноз)	Исход: с осложнениям и (прогноз)	% правильной классификаци и
Группа 1: без осложнений	141	2	98,6
Группа 2: с осложнениями	77	4	94,8
Всего	224	6	97,3

Достигнутый общий процент правильной классификации достаточно высок – 97,3%, что отчетливо продемонстрировано на диаграмме (рис. 3.4).

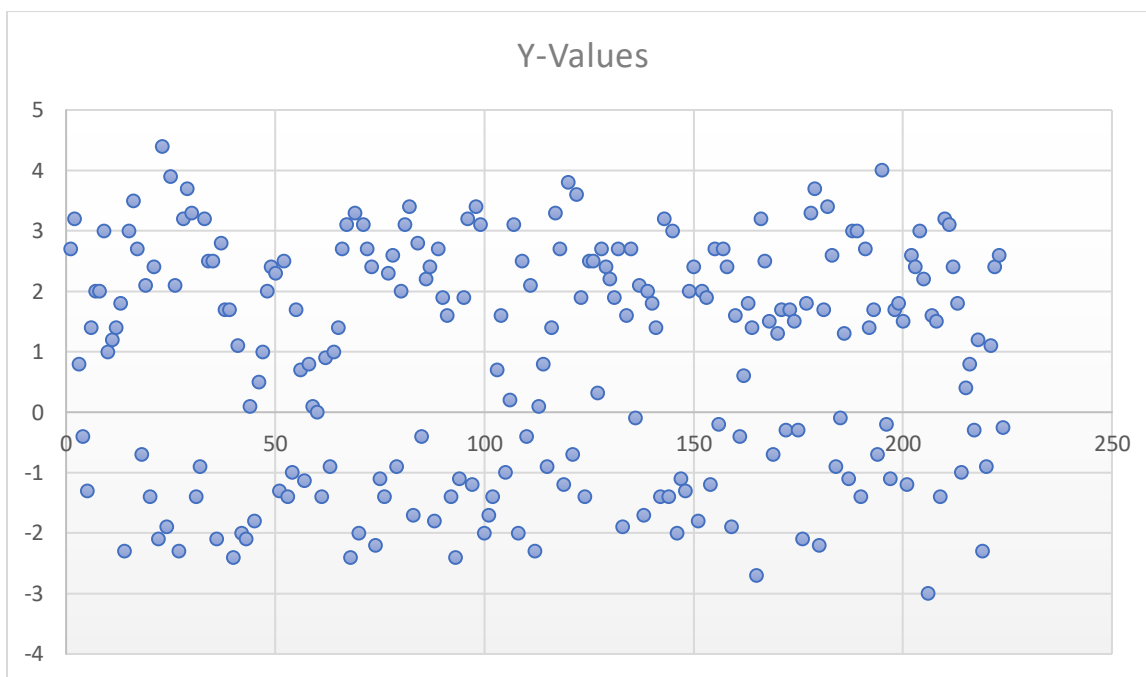


Рисунок 3.4 Диаграмма рассеивания дискриминантной функции

На рисунке 3.4 по оси Y указано значение D_r , рассчитанное по формуле. По оси X – порядковый номер пациента в ретроспективной базе данных. Синим цветом отмечены номера пациентов, у которых в послеоперационном периоде осложнений не было выявлено, красным – пациенты с наличием осложнений. Как видно на диаграмме, все точки, кроме двух, синего цвета (пациенты без осложнений) находятся выше линии отсечения ($D \geq 0$, прогноз благоприятен), красного, кроме четырех, выше ниже отсечения ($D < 0$, прогноз неблагоприятен).

Нахождение шести пациентов в неспецифической зоне значения D , говорит о неправильной классификации. При детальном анализе рассматриваемых случаев неправильной стратификации пациентов и определения вероятности отнесения к той или иной группе, становится очевидным, что пациенты, не попавшие в достоверную выборку, имели вероятность осложнений близкую или равную 0,5 это в свою очередь говорит

о попадании их в «слепую зону» метода, и данный факт не повлиял на общую высокую достоверность разработанного способа.

Два пациента находились в неспецифической зоне, т.е. по имеющимся прогностическим данным не должны были иметь осложнений, но они возникли в действительности.

Для оценки качества полученного прогноза был проведен ROC-анализ. Основой данного анализа является построение так называемой ROC-кривой, которая наиболее часто используется для представления результатов бинарной классификации. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров.

У «идеального» теста кривая проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100%, соответственно, чем ниже изгиб кривой, тем менее качествен тест. График дополняют прямой $y=x$, так как нецелесообразно рассмотрение ROC- кривой, находящейся ниже вогнутой $y = x$. Соответствующая ROC-кривая и её площадь представлена на рисунке 3.5.

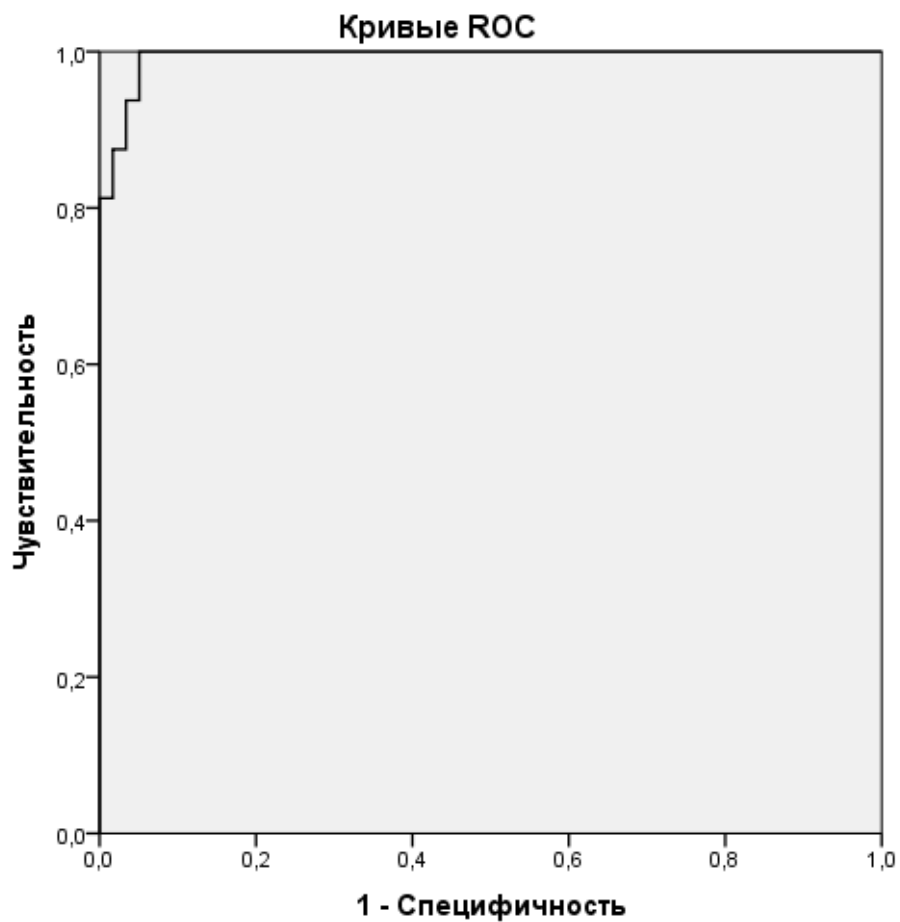


Рисунок 3.5 Полученная ROC-кривая рассчитанной прогностической модели

Таблица 3.19. Расчет площади ROC-кривой

AUC ROC	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,961	0,033	0	0,959	1

а. В непараметрическом случае.

в. Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0.5

На основании расчёта, площадь ROC-кривой равна 0,961, что говорит об отличном качестве построенной модели и статистической достоверности результатов исследования.

Таким образом, проведенный математический анализ выявления факторов, способствующих развитию послеоперационных осложнений при остром холангите, выявил ряд параметров, существенно влияющих на исход. При помощи пошагового дискриминантного анализа удалось установить, что на неблагоприятный исход влияют такие показатели как объем первичного оперативного вмешательства, срок от момента поступления до декомпрессивной процедуры, уровень билирубина при поступлении, уровень прокальцитонина при поступлении. Благодаря указанным параметрам можно выбрать ряд мероприятий по улучшению непосредственных результатов лечения пациентов с острым холангитом путем стандартизации и оптимизации объема и срока предоперационного обследования, отказа или минимизации открытых вмешательств у пациентов с острым холангитом, максимальное сокращение сроков первичной декомпрессии. Исходя из данных первичного обследования, инструментальных методов и лабораторных анализов нами разработан алгоритм диагностики и дифференцированного лечения пациентов с острым холангитом.

3.6. Разработка алгоритма диагностики острого холангита и причины билиарного блока.

Важной задачей комбинации современных лучевых, лабораторных, клинических методов является определение характера билиарного блока (прежде всего доброкачественного или злокачественного). Это позволяет выбрать оптимальный метод билиарной декомпрессии, а также обеспечить мультидисциплинарный подход к лечению основного заболевания, вызвавшего острый холангит. Детальная диагностика определяет возможность прогнозирования и предотвращения осложнений оперативных вмешательств.

Основываясь на данных ретроспективного анализа результатов лечения больных 1 группы (раздел 3 настоящей работы), можно сделать вывод, что выбор методов выявления причин заболевания, его тяжести, зависел от суждений и опыта конкретного специалиста и носил несистемный характер. Так, при невозможности выявления характера причины желчной обструкции, только в 31,6% случаев была выполнена МР-холангиография. Пробы, включающие исследование биомаркеров системного воспаления и генерализации инфекции оценивались в различные сроки от поступления и после оперативных вмешательств, что не позволило сформировать четкую картину значимости указанных параметров в диагностике, определении тяжести и стратификации больных с острым холангитом.

В ходе обследования больных с подозрением на острый холангит должны решаться следующие задачи:

- определение факта наличия заболевания (дифференциальную диагностику с паренхиматозными заболеваниями печени или системными патологиями, сопровождаемыми немеханической желтухой и органной дисфункцией)

- разделение больных по степени тяжести (на основании доступных диагностических критериев, описанных в разделе 2 настоящей работы)
- определение уровня характера билиарного блока (доброкачественный, злокачественный, паразитарный)
- стадирование онкологического заболевания при злокачественных поражениях гепатопанкреатобилиарной зоны, а также оценка местного распространения опухоли и ее резектабельности (на втором этапе лечения холангита)
- оценка вариантов анатомии сосудов в зоне предполагаемого оперативного вмешательства, определение состояния тканей (плотности, перфузии) для оптимального предоперационного планирования и выбора операции

Диагностический алгоритм, направленный на своевременную диагностику острого холангита, должен основываться на доступных для стационаров скорой помощи лабораторных, лучевых, и специальных методах исследования.

3.6.1 Протокол лабораторной диагностики острого холангита.

Для того чтобы определить оптимальный перечень лабораторных исследований, необходимый для постановки диагноза острого холангита и определения его тяжести нужно учитывать особенности патогенеза и стадийности заболевания. Следует прибегать к методам, направленным на раннюю диагностику заболевания, а также, на наш взгляд, одной из задач современного клинического, биохимического, иммунного обследования является полнота информации не только о патологическом состоянии, но и о функциональном резерве организма больного, коморбидных патологиях, наличии и выраженности органных дисфункций.

Общеизвестно, что большое значение для определения прогноза и выработки оптимального алгоритма лечения пациентов с острым холангитом является определение уровня билирубина и его метаболитов. Так, при механической желтухе, предшествующей развитию острого холангита нарушен процесс попадания билирубин-глюкоронида в тонкую кишку, поэтому существенно снижается концентрация уробилиногена и возрастает количество билирубина в моче. Что является дополнительным методом дифференциальной диагностики острого холангита и паренхиматозной желтухи с органной дисфункцией, так как при последней количество уробилиногена в моче остается неизменным.

Рутинный перечень лабораторных тестов должен включать общий анализ крови с анализом лейкоцитарной формулы и оценкой вариабельности эритроцитов и тромбоцитов, анализ мочи с определением концентрации уробилиногена и билирубина, биохимический анализ крови с обязательным определением маркеров цитолиза и холестаза (общий, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ,

ГГТП, КФК, ЛДГ, амилаза, глюкоза, мочевая кислота, креатинин, мочевины), анализ электролитов крови (K, Na, Cl, Mg), развернутую коагулограмму для определения риска развития коагулопатии на фоне механической желтухи и острого холангита, общий анализ мочи, определение прокальцитонина крови, С-реактивного белка, пресепсина (при наличии технической возможности), определение группы крови и резус-фактора. Важными принципами в назначении лабораторных тестов являются обоснованность, своевременность и динамичность. Оценивая данные ретроспективного анализа пациентов 1 группы мы выявили, что среднее время получения общего клинического и биохимического анализов крови составило $131,0 \pm 47,9$ минут после поступления пациента в стационар. Соответственно необходимо оптимизировать сроки назначения и интерпретации лабораторных методов диагностики острого холангита. Так, на наш взгляд, первичные данные должны быть получены в течение 60 минут после поступления больного в стационар. Существенным фактом является то, что динамическую оценку лабораторных данных необходимо планировать через 6-12 часов от получения первичных значений для определения эффективности лечения и возможной прогрессии заболевания и коррекции тактических подходов в лечении. В указанные сроки с учетом патофизиологии острого холангита, необходимо контролировать общий анализ крови, С-реактивный белок, прокальцитонин. Перечень процедур диагностического алгоритма представлен в таблице 3.20.

Таблица 3.20 Оптимальный перечень процедур диагностического алгоритма.

Процедуры исследования	Сроки					
	При поступлении	Через 6 часов	Первые сутки после операции	Третьи сутки после операции	Пятые сутки после операции	При выписке
Сбор жалоб	+	+	+	+	+	+
Анамнез заболевания, жизни, демографические данные	+	-	-	-	-	-
Антропометрические измерения (рост, вес, площадь поверхности тела)	+	-	-	-	+	+
Физикальный осмотр	+	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	-	+	-	-	-
УЗИ органов брюшной полости	+	+	+	+	+	+
Клинический анализ крови (гематокрит, гемоглобин, количество эритроцитов, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула)	+	+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови (расширенный спектр)	+	+	+	+	+	+

Продолжение таблицы 3.20 Оптимальный перечень процедур
диагностического алгоритма.

Прокальцитониновый тест	+	-	+	+	-	+
Определение уровня пресепсина, ИЛ-6 в крови	+	-	+	-	-	-
Уровень С-реактивного белка	+	+	+	+	+	+
Коагулограмма	+	+	+	+	+	+
Тромбоэластограмма	-	+	-	-	-	-
Общий анализ мочи	+	-	+	-	-	+
Тесты на ВИЧ, вирусные гепатиты	+	-	-	-	-	-
Оценка дебита желчи по дренажу в случае наружного дренирования	-	-	+	+	+	+

3.6.2 Оптимальные инструментальные методики диагностики острого холангита

Объем оптимального инструментального обследования пациентов с острым холангитом должен включать методы, направленные на максимально достоверное определение уровня и характера билиарного блока, являющиеся доступными в многопрофильном стационаре и отвечающие современным требованиям безопасности для больного.

Ультразвуковое исследование – наиболее распространенный и доступный метод инструментальной диагностики, позволяющий с высокой точностью определить заболевания гепатопанкреатобилиарной зоны. У пациентов ретроспективной группы в 100% случаев выполняли УЗИ живота с прицельной оценкой состояния желчевыводящих путей, желчного пузыря, поджелудочной железы. Чувствительность метода составляла для определения факта билиарной гипертензии 96%, специфичность 88%, точность 88%, для оценки уровня билиарного блока 79%, 81% и 77% соответственно. При этом признаки, специфичные для острого холангита (утолщение стенок общего печеночного и общего желчного протоков, наличие взвеси в просвете холедоха, снижение скорости портального кровотока) были выявлены только в 8% наблюдений пациентов 1 группы. Основные преимущества рассматриваемого исследования заключаются в его неинвазивности, повторяемости, доступности и относительной простоте выполнения. При этом ограничения в использовании его как единственного способа диагностики уровня и причины обструкции желчных путей при остром холангите можно считать зависимость от квалификации специалиста и затруднительную трактовку результатов в случае наличия распространенных опухолевых поражений органов гепатопанкреатобилиарной зоны.

Многие авторы рекомендуют прибегать к эндоскопическому ультразвуковому исследованию в случае диагностики острого холангита. Этот метод был специально разработан для определения патологии гепатопанкреатобилиарной зоны. Учитывая сочетания преимуществ внутрисветной эндоскопии и прицельного ультразвукового исследования, Эндо-УЗИ является перспективным методом. По данным Кабанова М.Ю. и соавт. (2019) эффективность его в дифференциальной диагностике этиологии поражений дистального отдела холедоха и головки поджелудочной железы составляет 94%, а в выявлении стриктур внепеченочных желчных протоков 89%. К тому же современные ЭУС-системы позволяют выполнять исследование в доплеровском режиме, что способствует выявлению связи опухолей с сосудами мезентерико-портального бассейна. Однако, организационные особенности применения указанного исследования в многопрофильном стационаре в экстренном порядке, дороговизна оборудования и расходных материалов не позволяют нам рекомендовать его к рутинному применению у всех больных с острым холангитом, а использовать только как уточняющий метод на этапе предоперационного планирования у больных с выполненным билиарным дренированием. В ретроспективной части исследования Эндо-УЗИ выполнено только у 14 больных, у которых невозможно было исключить опухолевую стриктуру интрапанкреатической части общего желчного протока. При этом, по литературным данным чувствительность методики составляет 85,7%, а специфичность 78,6%.

Магнитно-резонансная томография в режиме МРХПГ в настоящее время занимает одно из ведущих мест в диагностике заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны. Хорошее качество визуализации печени и желчных протоков возможно при исследовании на магнитно-резонансных томографах со средней и высокой напряженностью поля

(от 0,5 до 3Т) и в настоящее время считается «золотым стандартом» диагностики как объемных заболеваний, так и доброкачественных поражений поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей (Schima W., et al., 2007). На сегодняшний день в современных высоко потоковых центрах возможно и определение наличия холангита по данным МР-холангиографии. Существует ряд признаков, способствующих оценке состояния желчных протоков и функции печени. У 61 (27,2%) больных 1 группы выполнялась МР-холангиография с целью выявления причин билиарного блока. При этом только в 29 (12,9%) случаях исследование проведено в качестве первичной диагностики для определения показаний к оперативным вмешательствам. Оценивались размеры внутripеченочных и внепеченочных желчных протоков, наличие дефектов наполнения и опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны. В тоже время рассматриваемый метод диагностики является неинвазивным, точным и позволяет кроме диагностики холангита помочь в планировании оперативного вмешательства. Таким образом, мы считаем целесообразным выполнение МР-холангиографии в первые сутки от поступления в стационар пациентам со сложностями определения характера обструкции и больным с тяжелым острым холангитом, так как это может способствовать оптимальному выбору методов билиарной декомпрессии и позволит прогнозировать развитие тех или иных послеоперационных осложнений. В остальных случаях применение МР-холангиографии следует отнести к уточняющим методам и выполнять ее для планирования радикального вмешательства.

Весьма перспективным для диагностики острого холангита и его этиологии является спиральная компьютерная томография. На сегодняшний день выполнение СКТ живота с контрастом является рутинной методикой диагностики острых хирургических заболеваний и

поражений гепатопанкреатобилиарной зоны. Однако, в случае пациентов с острым холангитом метод имеет ряд ограничений. Прежде всего к ним относится невозможность введения контраста больным с органной дисфункцией (тяжелой степенью заболевания), которым требуется максимально раннее выявление уровня поражения желчных путей и его этиологии. Однако, в тех случаях, когда имеется возможность выполнить контрастирование и многофазное сканирование, ценность СКТ достаточно высокая. В ретроспективной группе исследования компьютерная томография выполнялась больным с подозрением на опухолевую этиологию заболевания, а также в случаях невозможности верификации причины билиарной обструкции. Следует отметить, что при достаточно невысокой диагностической точности исследования, СКТ обладает рядом преимуществ в виде диагностики онкологических заболеваний, определении сосудистой анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны, в том числе определения типа кровоснабжения печени по N. Michels, что позволяет произвести более качественное предоперационное планирование в случае выполнения радикального вмешательства на втором этапе лечения пациентов с острым холангитом. Таким образом выполнение СКТ необходимо в случаях затруднений в выявлении причин билиарной обструкции, а также во всех наблюдениях острого холангита злокачественной этиологии. Очевидно, что при диагностике различных осложнений в лечении острого холангита, СКТ является «золотым стандартом». Это касается как инфекционных нежелательных явлений (билиарные абсцессы печени, целлюлофасциты), так и диагностики повреждения сосудов и органов гепатопанкреатобилиарной зоны. В ретроспективной группе выполнено 34 исследования 31 пациенту для выявления послеоперационных осложнений.

Кроме описанных выше методов диагностики считаем целесообразным выполнение всем больным с острым холангитом фиброгастродуоденоскопии для определения состояния большого дуоденального сосочка, наличия желчи в просвете ДПК, а также исключения вклинения конкрементов в ампулу БДС при холедохолитиазе, вызвавшем острый холангит.

От рутинного выполнения чрескожной чреспеченочной холангиографии следует отказаться, так как эта инвазивная методика таит в себе риск возникновения послеоперационных осложнений и может использоваться только как этап при выполнении чрескожного дренирования желчных путей.

В последние годы то же касается и ЭРХПГ как изолированного диагностического метода. Значительное количество работ подтверждает опасность рассматриваемой процедуры в отрыве от первичного декомпрессивного вмешательства, так как имеется риск тяжелых негативных явлений. При этом использование интраоперационной холангиографии во время выполнения ЭПСТ или стентирования желчных протоков можно считать дополнительным методом диагностики причины острого холангита.

Роль инструментальных диагностических исследований при остром холангите представлен в таблице 3.21.

Таблица 3.21 Оптимальные инструментальные методы, включенные в диагностический алгоритм у пациентов с острым холангитом.

Процедуры исследования	Сроки					
	При поступлении	Через 6 часов	До декомпрессии	Интраоперационно	После неотложной декомпрессии	При подготовке к второму этапу лечения
УЗИ	+	+	+	+ (при необходимости и навигации)	+	+
ФГДС	+	-	-	-	Для удаления билиарного стента	-
МР-холангиография	При невозможности верифицировать уровень билиарного блока рутинными методами	-	-	-	-	+
СКТ органов брюшной полости	При подозрении на осложнения (абсцессы печени, тромбоз воротной вены, ТЭЛА)	-	-	-	-	* В плановом порядке однократно СКТ груди и живота з

Продолжение таблицы 3.21 Оптимальные инструментальные методы, включенные в диагностический алгоритм у пациентов с острым холангитом.

Прямая холангитография	-	-	-	+	-	-
ЭРХПГ					Пациентам, которым показаны эндобилиарные вмешательства	
ЧЧХГ					Пациентам, которым показаны антеградные вмешательства	
Эндо-УЗИ	-	-	-	-	-	При оценке степени инвазии опухоли, при диф.
МР-эластометрия поджелудочной железы	-	-	-	-	-	Пациентам, которым планируется ПДР

3.7. Рациональная антибактериальная терапия острого холангита

Оценивая результаты анализа ретроспективной группы в части назначения антибактериальной терапии пациентам с острым холангитом, становится очевидным, что выбор эмпирической терапии, смена препарата после получения тестов на микробиологическую чувствительность, продолжительность курса антибактериального лечения носили несистемный характер и требуется определение соответствующей схемы, последовательности и критериев как назначения, так и отмены противомикробных препаратов.

При ретроспективной оценке параметров назначения противомикробных средств обращало на себя внимание, что в большинстве наблюдений - 174 (77,7%) терапия была назначена только при поступлении пациентов на отделения, то есть позднее 6 часов после поступления. Следует обратить внимание на недопустимость задержки в начале антибактериального лечения пациентов с острым холангитом. Оптимальным, на наш взгляд является временной интервал в 1 час после постановки диагноза. В предложенный алгоритм лечения следует внести консультацию клинического фармаколога для оценки и коррекции антибиотикотерапии в течение 24 часов после поступления.

Подходя к выбору групп препаратов для эмпирической терапии острого холангита следует учитывать множество факторов, таких как наличие в анамнезе контакта с системой здравоохранения, планируемые декомпрессивные вмешательства с использованием инородных материалов (стентов, дренажей), длительность заболевания, наличие и вид органной дисфункции, локальные результаты определения чувствительности госпитальной флоры к противомикробным средствам. Согласно анализу литературных данных, основные параметры назначения АБ-препаратов являются: эффективность в

отношении большинства микробных агентов, вызывающих острый холангит, эффективность декомпрессивных мероприятий, клиренс креатинина, степень тяжести заболевания.

Анализируя данные ретроспективной группы очевидным становится тот факт, что большинству больных эмпирически назначали цефалоспорины 2 и 3 поколения, что обусловлено локальными рекомендациями по назначению эмпирической терапии.

По данным историй болезни в проспективной группе исследования был проанализирован спектр возбудителей острого холангита. Оценивались посевы желчи, полученной в ходе декомпрессивных процедур, а также данные бактериологического исследования крови пациентов. Положительными оказались посевы желчи в 216 (96,4%) наблюдениях. Бактериемия отмечена в 65 случаях (29,0%). Наиболее часто из грамотрицательных микроорганизмов встречались кишечная палочка (у 100 больных – 44,6 %), *Klebsiella* spp. (39 – 17,4%), *Pseudomonas* spp. (9 – 4,0%), из грамположительных - *Enterococcus* spp. (60 – 26,7%) и *Streptococcus* spp. (21-9,4%). При анализе устойчивой к антибиотикам широкого спектра флоре, выявлено, что ESBL продуцирующая *E. Coli* встречалась в 28 (28,0%) случаев, причем в 19 наблюдениях у пациентов с острым холангитом тяжелой степени, а при оценке анамнестических данных выяснилось, что 22 пациента получали лечение в учреждениях здравоохранения в сроки от 2 до 12 недель до исследуемого случая заболевания. Бактериемия отмечена в 65 случаях (29,0%) в ретроспективной группе. При сопоставлении встречаемости положительных посевов крови и степени тяжести острого холангита получены следующие данные: при легком холангите – 7(14,2%), при средне тяжелом – 37 (26,2%), при тяжелом – 21 (61,8%).

При сопоставительном анализе эмпирической терапии и результатов посевов желчи и крови пациентов ретроспективной группы

были выявлены несоответствия чувствительности к препаратам, стандартно назначавшимся в стационаре в 39,4% случаев.

Исходя из анализа бактериологического спектра возбудителей острого холангита, разработана схема рациональной противомикробной терапии, представленная в таблице 3.22.

Таблица 3.22. Алгоритм назначения эмпирической антибактериальной терапии в зависимости от степени тяжести острого холангита.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Эмпирическая антибиотикотерапия	Фторхинолоны (Ципрофлоксацин, левофлоксацин) + метронидазол	Цефалоспорины 3 поколения(цефепим, цефтазидин) + метронидазол	Карбапенемы (имипенем, меранем, дорипенем)
Эмпирическая антибактериальная терапия у пациентов высокого риска (контакт с системой здравоохранения: 3 месяца без имплантов, 12 месяцев с имплантами)	Карбапенемы (имипенем, меранем, дорипенем) Или монобактамы(азтреонам) + метронидазол		

Указанная схема позволяет обеспечить перекрытие широкого спектра микроорганизмов, наиболее часто вызывающих острый холангит. Следует отметить, что с учетом генерализации инфекции и особенностей системной воспалительной реакции у больных с рассматриваемой патологией, введение антибиотиков следует производить только внутривенно. От пероральных форм необходимо отказаться.

Что же касается продолжительности противомикробной терапии, то в основе принятия решения об отмене препаратов должна решать

уверенность в эффективной санации желчных протоков и обеспечения эффективного оттока желчи. Исходя из современных литературных данных, оптимальный срок введения противомикробных средств является 3-7 дней после успешной декомпрессии и до 14 дней при выявлении бактериемии грамм-положительными микроорганизмами для профилактики бактериального эндокардита. При этом указанные параметры должны быть оценены в каждой клинической ситуации индивидуально.

3.8. Медикаментозная терапия в лечении пациентов с острым холангитом.

Проблема рациональной лечебной тактики механической желтухе и остром холангите была и остается одной из самых сложных в хирургической гастроэнтерологии [17,18,21]. Прежде всего стоит отметить, что лечение больных с МЖ и острым холангитом должно носить комплексный характер и назначаться мультидисциплинарной командой специалистов. Это обусловлено известными патофизиологическими механизмами, развивающимися при остром холангите и билиарном сепсисе. Целью проведения консервативных мероприятий при механической желтухе и остром холангите кроме купирования спазма гладкой мускулатуры является:

1. Удаление из организма токсических веществ, что может достигаться как методами экстракорпоральной детоксикации, так и применением специальных лечебных методик (в частности, форсированного диуреза) и введением современных дезинтоксикационных препаратов.

2. Восполнение электролитного дефицита и дефицита нутриентов, необходимых для репаративных процессов как в печени, так и в остальных органах и тканях. При этом ряд авторов указывают на

необходимость учитывать два основных момента: во-первых, до устранения желчной гипертензии пластические вещества усваиваются гепатоцитами не полностью. Во-вторых, перегрузка ими организма больного до восстановления нормального оттока желчи предъявляет повышенные требования к гепатоцитам и, вследствие этого, может вызвать срыв адаптационных процессов и ухудшить функцию печени.

3. Метаболическая коррекция является обязательным компонентом сопровождающей терапии холангита. Улучшение обмена веществ во всех тканях организма, в том числе в гепатоцитах и почках, является ключевым фактором, влияющим на исход МЖ. С этой целью используют введение АТФ, коэнзима А, комплекса витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, мексидола и др. Для нормализации сниженного уровня факторов свертывания крови, протромбинового индекса используется введение викасола или плазмы крови (по показаниям).

4. Восполнение объема циркулирующей крови, в том числе растворами электролитов.

5. Улучшение микроциркуляции паренхимы печени (водно-солевые растворы, растворы декстранов).

6. Защита гепатоцитов от структурных повреждений и восстановление их функциональной активности до нормального уровня является необходимым звеном лечения механической желтухи и острого холангита на всех этапах. Этому требованию полностью отвечают препараты янтарной кислоты и ее соли – сукцинаты: в медицинской литературе имеются данные о гепатопротекторных, цитопротективных и антиоксидантных свойствах сукцинатов. Кроме того, они являются энергетическими субстратами и, вследствие этого, метаболическими корректорами.

7. Профилактика сосудистых, кардиальных и респираторных осложнений (пароксизм фибрилляции предсердий, ТЭЛА, ОИМ, ОНМК, РДСВ).

8. Борьба с инфекцией в желчных протоках и профилактика распространения ее по всему организму путем проведения антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия (будет рассмотрена в специальном разделе настоящей работы).

В зависимости от степени тяжести острого холангита, место лечения и его объем должны существенно отличаться, несмотря на общность принципов и подходов к терапии.

Так пациенты с тяжелой формой заболевания, имеющие часто мультиорганные дисфункции должны лечиться в отделениях реанимации и интенсивной терапии. При этом необходимы катетеризация центральной вены для оценки ЦВД, мочевого пузыря с целью изучения темпа диуреза. При остром холангите, осложненном септическим шоком, без эффективной интенсивной терапии выздоровление больного невозможно. Прежде всего следует отметить, что эффективное лечение больных с острым холангитом средней и тяжелой степени возможно только после адекватной билиарной декомпрессии, а также в случае грамотной и своевременной противомикробной терапии. Основная задача терапии в условиях ОРИТ – это оптимизация доставки кислорода в ткани в условиях его усиленного потребления в условиях синдрома системной воспалительной реакции. Этой цели способствует активная гемодинамическая и респираторная поддержка. Также к задачам, реализуемым при интенсивной терапии у пациентов с острым холангитом, можно отнести нутритивную терапию, коррекцию иммунной дисфункции, профилактику тромбоэмболических и

коагуляционных нарушений, профилактику язвенных поражений желудочно-кишечного тракта.

У больных с острым холангитом тяжелой степени часто органная дисфункция манифестирует проявлениями системной гипотонии. К первичным мероприятиям гемодинамической поддержки можно отнести объемную инфузионную терапию, направленную на восстановление адекватной тканевой перфузии и нормализации клеточного метаболизма. Это достигается путем вливания кристаллоидных растворов. Объем инфузионной терапии при остром холангите должен составлять 40 мл на 1 кг массы тела больного, при этом целевые значения гемодинамики должны быть следующими: ЦВД 8-12 мм рт.ст., систолическое АД более 90 мм рт. Ст., а также темп диуреза более 0,5 мл/ кг в час. При невозможности достижения указанных показателей целесообразно применение инотропных препаратов, к которым относятся дофамин, норадреналин, мезатон.

Базовая схема терапии больных с острым холангитом представлена в таблице 3.23. Как видно из представленной таблицы, терапия острого холангита не ограничивается инфузией растворов кристаллоидов, а должна носить комплексный характер и применяться дифференцированно в зависимости от степени тяжести заболевания.

Таблица 3.23. Алгоритм назначения базовой медикаментозной терапии при остром холангите в зависимости от тяжести.

Тяжесть холангита	Grade I	Grade II	Grade III
Направление терапии			

Продолжение таблицы 3.23. Алгоритм назначения базовой медикаментозной терапии при остром холангите в зависимости от тяжести.

Профилактика спазма желчных протоков	Дротаверин (папаверин) 2% 2мл в/в капельно 2 раза в сутки	Дротаверин (папаверин) 2% 2мл в/в капельно 2 раза в сутки	Дротаверин (папаверин) 2% 2мл в/в капельно 2 раза в сутки
Инфузионная терапия	15-20 мл/кг массы тела в сутки (кристаллоидные растворы)	20-30 мл/кг массы тела в сутки (кристаллоидные растворы)	40 мл/кг массы тела в сутки
Анальгетическая терапия	Пероральные НПВС за исключением нимесулида	Метамизол натрия 50%-2 мл внутривенно 3 раза в сутки	Метамизол натрия 50%-2 мл внутривенно 3 раза в сутки
Гепатопротекторная терапия	Адеметионин в таблетках 10 мг/кг в сутки	Адеметионин 20 мг/кг в сутки внутривенно	Адеметионин 20 мг/кг в сутки внутривенно
Метаболическая терапия	-	Ремаксол 400 мл в/в капельно однократно	Ремаксол 800 мл в составе объема инфузионной терапии
Профилактика язвенного поражения ЖКТ	Омепразол таблетки 20 мг утром и вечером	Омепразол 40 мг в/в 2 раза в сутки	Омепразол 40 мг в/в 2 раза в сутки
Профилактика тромбоэмболических осложнений	Не требуется	Фраксипарин 0,4 - 1 раз в сутки при нормальных показателях коагулограммы	Фраксипарин 0,6 - 1 раз в сутки при нормальных показателях коагулограммы
Стимуляция диуреза	-	-	Фуросемид 0,2-1 мг/кг в сутки
Нейропротекторная терапия	-	-	
Вазопрессорная терапия	-	-	Норадреналин, дофамин
Нутриционная поддержка	-	-	Холина альфосцерат,

3.9. Формирование алгоритма маршрутизации, выбора метода билиарной декомпрессии у пациентов с острым холангитом.

В настоящее время в условиях значительного количества больных, поступающих в хирургические стационары мегаполисов первоочередной задачей, является правильная диагностика и выявление пациентов с острым холангитом на этапе стационарного отделения скорой медицинской помощи. С учетом того, что до одной пятой всех больных с рассматриваемым заболеванием поступают с диагнозом направления терапевтического профиля, следует обращать внимание и специалистов смежных профилей на критерии диагностики острого холангита. При подозрении на наличие у пациента осложнений билиарной обструкции, в кратчайшие сроки должны быть выполнены базовые лабораторные и инструментальные диагностические процедуры и незамедлительно должен быть правильно установлен диагноз с указанием степени тяжести острого холангита для организации правильной маршрутизации больного внутри стационара. С целью оптимизации сроков лечения больных с подтвержденным холангитом легкой и средней степени тяжести необходимо дообследовать в условиях отделения скорой медицинской помощи с дальнейшим направлением на отделение хирургического профиля. Пациенты с острым холангитом тяжелой степени должны получать терапию в условиях отделений реанимации хирургического профиля. Общая схема маршрутизации пациентов с острым холангитом показана на рисунке 3.5.

Важной особенностью организации помощи больным с острым холангитом является вторичная оценка тяжести состояния больных и при выявлении прогрессии заболевания на фоне терапии в течение 3-6 часов от момента поступления в группе пациентов со средней тяжестью болезни, необходимо переводить таких больных в реанимационное отделение для предоперационной подготовки и профилактики органной дисфункции. Должна быть немедленно начата интенсивная терапия и назначены антибактериальные препараты.



Рисунок 3.5. Общая схема маршрутизации больных с острым холангитом.

После распределения больных с острым холангитом в соответствующие стационарные подразделения встает вопрос об объеме и сроках оперативного лечения. Возвращаясь к обсуждению этих проблем, необходимо обратиться к данным современной литературы и, на основании данных анализа результатов лечения пациентов ретроспективной группы, обязательно учитывать тяжесть состояния больных с острым холангитом. По данным литературы, подробно рассмотренным в главе 1, экстренная декомпрессия желчевыводящих путей у больных с острым холангитом способствует улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов. Спорным остается вопрос определения границы сроков экстренной и неотложной билиарной декомпрессии, а также необходимость стратификации больных по группам тяжести и этиологии заболевания. Так,

в статье, посвященной необходимости максимально ранних дренирующих операций при остром холангите тяжелой степени Khamaysi I, Taha R. (2020) подчеркивают важность оптимизации маршрутизации и сокращения сроков от момента поступления до операции у больных с острым холангитом Grade III, а также показывают, что осуществление декомпрессивных вмешательств в рассматриваемой группе больных в течение 12 часов от момента поступления позволяет снизить летальность с 21 до 15 % и существенно сократить срок пребывания в стационаре и способствует раннему купированию органной дисфункции.

Результаты ретроспективного анализа лечения пациентов с острым холангитом, представленные в главе 3 настоящей работы также позволяют говорить нам о критических периодах в 12 и 6 часов у больных с холангитом средней и тяжелой степени, что в совокупности с данными литературы позволяет нам предложить алгоритм оптимальных сроков первичного оперативного лечения у больных с острым холангитом. Пациентам с холангитом легкой степени вмешательство целесообразно выполнять в сроки до 24–48 часов, средней степени – до 12 часов и у больных с органной дисфункцией необходимо произвести декомпрессивную процедуру в сроки до 6 часов, что, может способствовать снижению количества осложнений и уровня послеоперационной летальности. Также указанные временные интервалы ожидаемо способны привести к сокращению среднего койко-дня и стоимости лечения пациентов. Однако, организация качественной хирургической помощи в кратчайшие сроки способствует увеличению нагрузки на квалифицированный персонал стационара. Поэтому требуется дополнительное изучение подходов к билиарной декомпрессии в проспективной части исследования.

Еще более сложным вопросом организации помощи больным с острым холангитом является выбор способа оперативного лечения в рассматриваемой категории пациентов. Из анализа прогностических

факторов неблагоприятного исхода, описанного в части 3.5 настоящей работы следует, что имеется достоверная зависимость между объемом оперативного вмешательства и вероятностью осложнений и летального исхода. Таким образом, становится очевидным, что, минимизировав хирургическую агрессию, можно добиться лучших непосредственных результатов лечения больных с острым холангитом. Следует отказаться от выполнения традиционных (открытых) вмешательств у пациентов со всеми формами рассматриваемого заболевания, за исключением тех единичных клинических ситуаций, когда традиционная (открытая) операция является единственным доступным способом дренирования желчевыводящих путей или у пациента кроме острого холангита имеется деструктивный холецистит, осложненный распространенным перитонитом. Однако, следует отметить, что в таких случаях, указанные вмешательства на фоне органной дисфункции в ретроспективной группе были ассоциированы с более чем 80% летальностью.

Современной всеобщей тенденцией является выполнение первичного декомпрессивного вмешательства, направленного на устранение билиарной гипертензии, за которым следует операция по ликвидации причины желчного блока. Одноэтапные операции допустимы только в группе больных с острым холангитом легкой степени и средней степени, положительно отреагировавшие на стартовую терапию.

К выбору способа первичного вмешательства следует подходить с учетом не только степени тяжести, но и этиологии заболевания и оценки уровня билиарного блока. Однако, в группе больных с острым холангитом тяжелой степени, с учетом необходимости максимального раннего разрешения билиарной гипертензии, допустимо ограничение диагностического определения только уровня желчного блока. Ряд авторов [77] говорят о необходимости выделения 3 зон обструкции у пациентов с опухолевой причиной механической желтухи и острого холангита.

Действительно, это позволяет обосновать выбор того или иного вмешательства как оптимального для устранения билиарной обструкции, однако, в то же время и способствует затягиванию обследования больных на дооперационном этапе ввиду невозможности точного определения зоны поражения внепеченочных желчных протоков. Поэтому, на наш взгляд, целесообразно выделить дистальный и проксимальный уровни обструкции. В зависимости от расположения зоны обтурации желчевыводящих путей следует и дифференцированно подходить к обоснованию метода первичного вмешательства. Причем, многие авторы считают, что у больных с острым холангитом тяжелой степени спектр декомпрессивных операций не велик. Основные требования к дренирующим процедурам заключаются в их малой травматичности, низкой длительности, отсутствии необходимости в инвазивном виде анестезии. Сочетание этих факторов сопряжено с низким риском послеоперационных осложнений и позволяет существенно повлиять на показатели летальности в рассматриваемой группе пациентов.

Исходя из литературных данных и результатов анализа лечения больных в ретроспективной части исследования, при остром холангите тяжелой степени и дистальном уровне билиарной обструкции, целесообразно выполнять ретроградные (эндоскопические) вмешательства без выполнения папиллотомии [151]. Учитывая возможности развития осложнений в послеоперационном периоде, а также для осуществления оптимального темпа декомпрессии, операциями выбора являются назобилиарное дренирование и временное стентирование общего желчного протока пластиковыми стентами. Оптимальный диаметр дренажей и стентов должен быть 7-9 Фр. В случае дистального блока и наличия у пациента легкого или среднетяжелого острого холангита предпочтение следует отдавать ЭПСТ.

При проксимальном уровне билиарной обструкции, невозможности верификации зоны обтурации желчных путей, а также при наличии объективных факторов риска неудачи эндоскопического доступа (реконструктивные операции на верхних отделах ЖКТ, парафатериальные дивертикулы, стеноз ДПК и др.) необходимо прибегать к антеградным (чрескожным чреспеченочным) методам разрешения билиарной гипертензии. При этом, оптимальным способом декомпрессии является чрескожное чреспеченочное наружное дренирование. Несмотря на желание хирургов избежать большие наружные потери желчи, у больных с тяжелым острым холангитом на первом этапе от наружно-внутреннего дренирования следует отказаться ввиду значительного числа послеоперационных осложнений в этой группе. В случае опухолевых дистальных стриктур общего желчного протока и невозможности выполнения ретроградного доступа допустимо выполнение чрескожной чреспеченочной холецистостомии. Для всех вариантов антеградного дренирования необходимо использовать стандартные наборы с дренажами типа pig tail диаметром 8-10 Фр. Кроме того, что антеградные методы характеризуются эффективностью выше 90% [56], дополнительным их преимуществом является возможность интраоперационной диагностики уровня и характера билиарного блока, а также позже можно использовать дренаж для выполнения фистуло-КТ-холангиграфии.

Исключением из рассматриваемой тактики лечения больных с тяжелым острым холангитом являются пациенты, у которых острый холангит сочетается с острым деструктивным холециститом. В таком случае оптимальным является принцип малой травматичности вмешательств. При отсутствии клинических признаков перитонита, показано дополнение рассмотренных ранее вмешательств чрескожной холецистостомией. При наличии перитонеальных симптомов необходимо выполнение лапароскопической холецистэктомии, дренирования общего

желчного протока, санации брюшной полости. К открытому вмешательству следует прибегать только в крайнем случае невозможности производства малоинвазивных операций.

Переходя к рассмотрению тактики лечения больных с острым холангитом легкой и средней тяжести следует отметить, что в этих категориях пациентов нет необходимости экстренной декомпрессии желчевыводящих путей в течение 6 часов от поступления, поэтому, с учетом наличия большего времени целесообразно произвести расширенный диагностический поиск и по возможности дооперационно произвести верификацию как уровня так и причины билиарной обструкции для достижения оптимальной комбинации эффективности операций и качества жизни пациентов. Поэтому в дальнейшем тактические подходы будут рассматриваться дифференцированно в зависимости от характера билиарного блока (злокачественный, доброкачественный). Различия в выборе оперативных вмешательств у больных с легкой или средней тяжестью заболевания основаны на высокой вероятности осложнений и летального исхода у пациентов с холангитом Grade II в случае задержки операции более чем на 24 часа [239]. Одновременно, необходимо добиться редукции хирургического стресса в этой группе путем использования минимально инвазивных вмешательств и придерживаясь тактики двухэтапного лечения. Выполнение одноэтапных манипуляций в группе холангита средней степени тяжести допустимо только у пациентов с признаками клинического и лабораторного улучшения на фоне первичной терапии. Что же касается собственно выбора методов оперативного лечения, то стоит отметить, что в группах острого холангита Grade I, Grade II целесообразно расширение спектра вмешательств. При наличии холедохолитиаза, непротяженных дистальных стриктур (до 10 мм) необходимо выполнять ЭПСТ, санацию общего желчного протока, литоэкстракцию. В случае холангита средней степени тяжести или

неуверенности в полноте санации желчных протоков и обеспечения оптимального желчеоттока, целесообразно ЭПСТ дополнять стентированием общего желчного протока пластиковым стентом 7-8 Фр.

При диагностированном злокачественном поражении органов гепатопанкреатобилиарной зоны, вызвавшем острый холангит, в многопрофильных стационарах необходимо использовать антеградные методы устранения билиарной гипертензии, так как в случае операбельных опухолей наличие дренажа в проксимальных отделах билиарного дерева способствует сокращению продолжительности радикальной операции и достоверно снижает вероятность несостоятельности билиодигестивных анастомозов. Также, при необходимости проведения длительной неоадьювантной терапии возможна замена наружных дренажей на наружновнутренние или антеградные эндопротезы.

Однако, важным моментом является максимально раннее стадирование онкологического процесса и определение операбельности пациента. Так как в случае невозможности выполнения радикальной операции после купирования холангита, в группе острого холангита легкой степени целесообразно применение эндоскопического стентирования саморасправляющимися нитиновыми стентами как окончательного паллиативного метода лечения. Рассматривая вопрос выполнения эндоскопических вмешательств при различных формах обструкции желчных путей необходимо указать на необходимость использования методик и приемов, позволяющих снизить количество как интра так и послеоперационных осложнений. К таким способам относятся: балонная дилатация папиллы после предрассечения большого дуоденального сосочка, превентивное стентирование Вирсунгова протока, применение отдельной параллельной канюляции панкреатического и общего желчного протоков, использование папиллотомов типа Easytome и др.

При легком холангите возможно также выполнение комбинированных или гибридных операций, позволяющих как купировать билиарную гипертензию, так и устранить причину заболевания. Однако, с учетом дискутабельности рассматриваемого подхода в современной литературе, необходимо с осторожностью подходить к подбору пациентов для описанных процедур. Поэтому в проспективной части исследования мы сформировали выборку больных, которым выполнены различные виды гибридных операций.

Обобщенный алгоритм лечения пациентов в стационаре представлен на рис. 3.6.

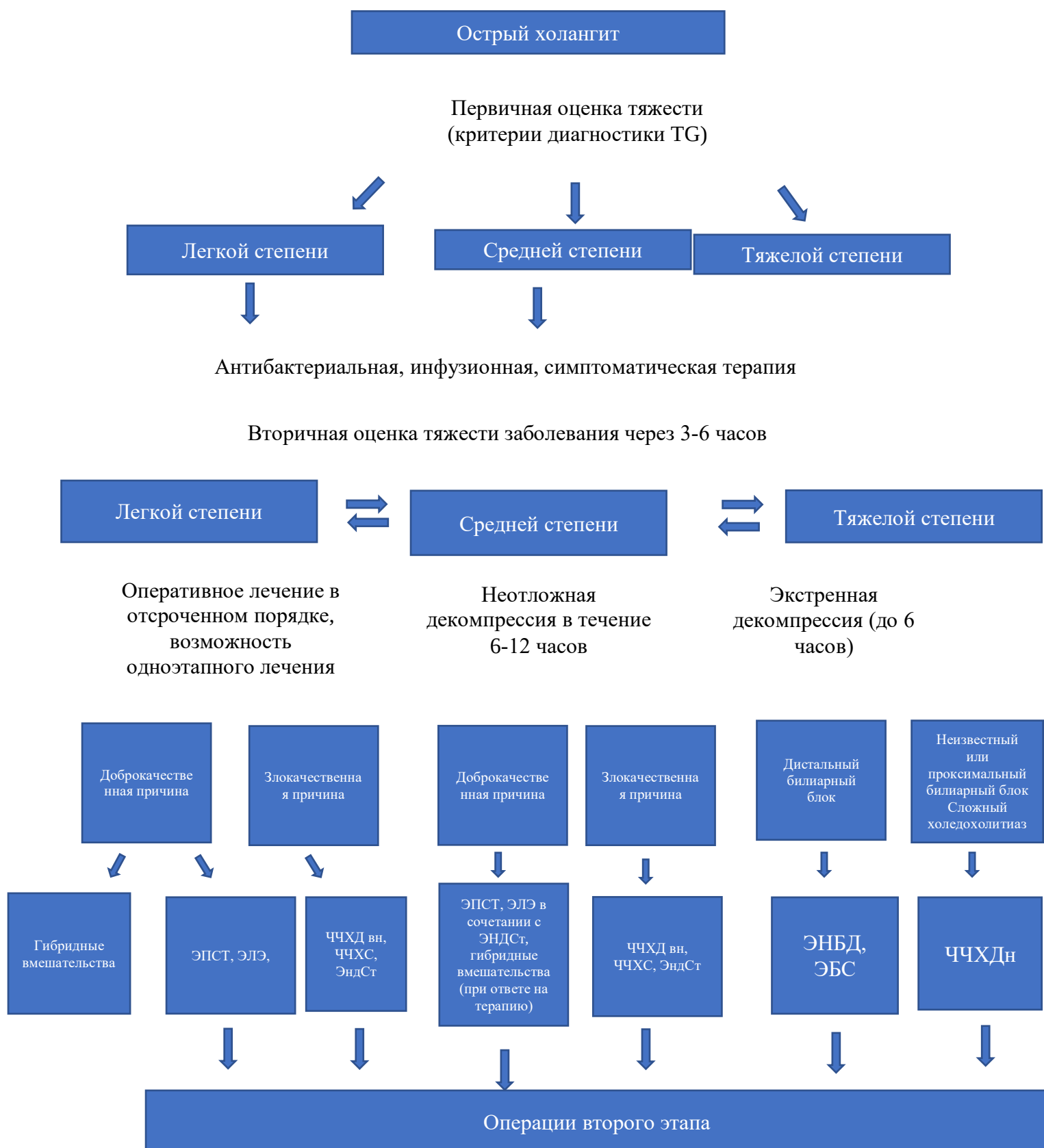


Рисунок 3.6. Алгоритм лечения больных с острым холангитом в стационаре.

После успешного устранения желчной гипертензии, при купировании клинических и лабораторных признаков острого холангита наряду с вопросом о продолжительности противомикробного лечения стоит и проблема сроков выполнения второго этапа - радикального лечения. Качество жизни пациентов с наружными дренажами остается достаточно низким, потери белка и электролитов с желчью, длительный период ахолии запускает каскад патофизиологических механизмов, способных неблагоприятно повлиять на исход заболевания. Отдельного рассмотрения заслуживает данная проблема у онкологических пациентов, так как иммуносупрессия на фоне холангита может способствовать прогрессии основного заболевания.

В современной литературе упоминаются различные критические сроки операций второго этапа: от 72 часов [266] до 30 дней после эффективного декомпрессивного вмешательства. [141]. Исследования Li VK, Yum JL, Yeung YP [211] говорят о том, что в случае холедохолитиаза как причины острого холангита вмешательства, направленные на устранение причины заболевания должны выполняться в сроки до 6 недель. Это позволяет снизить количество послеоперационных осложнений без влияния на общую летальность.

Очевидно, что не существует единого алгоритма и подходов к определению оптимальных сроков радикального лечения пациентов, перенесших острый холангит.

На наш взгляд необходимо дифференцированно подходить к выбору периода лечения второго этапа. С учетом медико-экономических стандартов и сложности маршрутизации больных, целесообразно производить оперативные вмешательства в рамках первичной госпитализации за исключением пациентов с высоким индексом

коморбидности и пациентов, которым показана неоадьювантная химиотерапия.

В случаях доброкачественных поражений билиарного тракта второй этап лечения можно планировать в сроки от 3 суток после декомпрессии при условии купирования органной дисфункции, положительной биохимической и клинической динамике течения острого холангита.

При опухолевой этиологии поражения желчных путей считаем оптимальным в дополнение к вышеизложенному учитывать еще уровень гипербилирубинемии, он должен быть ниже 60 мкмоль/л при радикальных вмешательствах и ниже 120 мкмоль/л при паллиативных операциях.

3.10 Резюме

Оценивая данные ретроспективного анализа непосредственных результатов лечения пациентов с острым холангитом, становится очевидным, что, проблема диагностики и лечения билиарных осложнений не утратила своей актуальности. С учетом того, что причины, вызвавшие билиарный блок разнородны, а на результат лечения влияет множество факторов, острый холангит является сложной диагностической, лечебной и тактической проблемой современной хирургии. Как показал ретроспективный анализ, разделение больных по группам тяжести заболевания определяет прогноз и привлекает внимание специалистов к пациентам с тяжелыми формами. Имеется необходимость в разработке схемы маршрутизации пациентов внутри стационара. В настоящий момент не существует универсального метода, способного определить причину и тяжесть острого холангита. Требуется разработка стандартизированного протокола диагностики, консервативной и антибактериальной терапии, а также совершенствование подходов к срокам и видам оперативных

вмешательств у пациентов с осложнёнными заболеваниями гепатопанкреатобилиарной зоны.

Несмотря на значительную долю малоинвазивных вмешательств в структуре операций в рассматриваемой группе, показатели летальности и осложнений остаются неприемлемо высокими (18,2% и 38,8% соответственно). Следует отметить, что, если структурировать осложнения по видам манипуляций и по степени тяжести острого холангита, выявляется зависимость между неблагоприятным исходом, объемом оперативного вмешательства и тяжестью заболевания. Анализ наших данных применения традиционных операций в группах больных с тяжелым холангитом и холангитом средней тяжести свидетельствует о том, что практически у всех этих больных в послеоперационном периоде регистрируются осложнения, летальность в группе тяжелого холангита может достигать 80%. При этом нет прямой корреляционной зависимости между длительностью вмешательства и исходом лечения. Среднее время выполнения операции формирования холецистоюноанастомоза составило, например, $54,4 \pm 11,6$ минуты, при этом летальность у больных с острым холангитом, перенесших это вмешательство составляет 66,7%. У больных с острым холангитом Grade II и Grade III следует минимизировать количество открытых операций, направленных как на устранение причины острого холангита, так и выполненных с целью декомпрессии билиарного тракта.

В группе больных, перенесших чрескожные чреспеченочные вмешательства, вопреки ожиданиям, мы встретили достаточное большое количество послеоперационных осложнений. Антеградные вмешательства, имеющие характер наружновнутренних, характеризовались как большим процентом осложнений, так и чаще относились к категориям тяжелых, требующих активных хирургических мер по их устранению. Это позволяет нам судить о том, что у пациентов с острым холангитом выполнение

наружновнутренних антеградных вмешательств на первом этапе сопряжено с большим риском осложнений и послеоперационной летальности.

При оценке предпочтений в использовании дренирующих вмешательств, не удалось выявить связь между этиологией заболевания, его длительностью, уровнем билиарного блока и выбором метода первичной декомпрессии.

Менее половины больных ретроспективной группы были оперированы на втором этапе, это связано прежде всего с большим количеством комбинированных операций в качестве декомпрессивных, а также с высоким уровнем летальности. Обращают на себя внимание показатели неблагоприятных исходов обширных вмешательств даже после купирования острого холангита и механической желтухи, что может говорить о необходимости оценки перенесенного холангита наравне с резектабельностью опухоли, коморбидным статусом и функциональным состоянием пациента на этапе предоперационного планирования.

Проведенный математический анализ причин развития осложнений и неблагоприятного исхода выявил ряд статистически значимых факторов, с учетом которых удалось построить прогнозирующую функцию и провести дискриминантный анализ, способствующий выделению 4 основных параметров, влияющих на исход и оценить их математическую значимость в прогнозе. К ним относятся объем оперативного вмешательства, длительность нахождения в стационаре до декомпрессии, уровень общего билирубина и уровень прокальцитонина при поступлении. Исходя из этого, можно предположить, что, минимизировав объем операции, сократив сроки первичного дренирования можно повлиять на непосредственные результаты лечения больных с острым холангитом. Одним из важных компонентов комплекса мероприятий, направленных на минимизацию послеоперационных осложнений, безусловно, является стандартизация обследования пациентов для выявления факторов риска неблагоприятного

исход, а также формирование алгоритма дифференцированной хирургической помощи в зависимости от степени тяжести острого холангита. Также целесообразно дифференцировано подходить к антибактериальной и медикаментозной терапии у больных с острым холангитом.

Вторым направлением в достижении лучших результатов в лечении пациентов с острым холангитом является внедрение современных малоинвазивных методов в повседневную практику многопрофильных стационаров. На сегодняшний день существует значительное количество методов декомпрессии желчных путей. Именно их оптимизация и разработка новых модификаций вмешательств является перспективным направлением, которое может повлиять на улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с острым холангитом.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ХОЛАНГИТОМ (ПРОСПЕКТИВНАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Несмотря на хронологическую разницу в оказании помощи пациентам ретроспективной и проспективной групп, статистический анализ показал их относительную клиническую, возрастную, половую, коморбидную однородность. После разработки оптимизированного алгоритма оказания помощи больным с острым холангитом, основанном на данных современных крупномасштабных исследований и анализе собственного опыта лечения таких пациентов, он был внедрен в практику Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе и кафедры военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Ежегодно производили оценку предварительных результатов исследования для определения эффективности предложенной тактики лечения и при необходимости ее коррекции. О всех случаях осложнений сообщали в локальный этический комитет при СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Окончательному анализу подверглись 735 случаев оказания помощи пациентам с острым холангитом, госпитализированных в вышеуказанные лечебные учреждения в период с 01 января 2014 года по 31 марта 2021 года. Все пациенты поступили в стационар по неотложным показаниям. При этом 44 (6%) больных были переведены из других стационаров Санкт-Петербурга с диагностированным основным заболеванием и осложнением в виде острого холангита, в том числе в 31(4,2%) случае из инфекционного стационара при выявлении билиарного блока и синдрома системной воспалительной реакции, в 9 (1,2%) наблюдениях из неспециализированных лечебных учреждений с диагнозом билиарный сепсис и в 4 (0,5%) случаях осложнений при повреждениях внепеченочных желчных протоков.

При оценке структуры жалоб пациентов проспективной группы и причин их обращения за медицинской помощью, выявлено, что ведущим симптомом была желтуха, указанная в сопроводительных документах в 701 (95,4%) случае. Однородность с ретроспективной группой также показал анализ первичных диагнозов направления врачами службы скорой помощи: в качестве основного диагноза острый холангит указывался в 105 (14,2%) наблюдений, механическая желтуха, цирроз печени, острый холецистит указывались в 544 (74%), 29(4,1%) и 107(14,6%) случаях соответственно.

При анализе первичной документации врачей стационарного отделения экстренной медицинской помощи, структура жалоб пациентов выглядит следующим образом: преобладают пожелтение кожных покровов, боли в эпигастрии и правом подреберье, ознобы и фебрильная лихорадка. Подробная относительная частота встречаемости различных клинических проявлений острого холангита у пациентов основной группы исследования представлена в таблице 4.1

Таблица 4.1. Структура жалоб пациентов с острым холангитом при поступлении в стационар (проспективная группа)

Вид жалоб	Количество больных	Доля от общего чис. больных, %
Пожелтение кожи и склер	711	96,7
Боли в эпигастрии и правом подреберье	634	86,3
Боли в спине	76	10,3
Боли в груди	64	8,7
Ознобы	571	77,7
Повышение температур тела	688	93,6

Продолжение таблицы 4.1. Структура жалоб пациентов с острым холангитом при поступлении в стационар (проспективная группа)

Тошнота	208	28,3
Рвота	117	15,9
Горечь во рту	249	33,8
Онемение и(или) Парестезии конечностей	41	5,6
Общая слабость	508	69,1
Спутанность, нарушен памяти	32	4,3

Таким образом, сочетание желтушности кожных покровов, лихорадки и болей в эпигастрии или правом подреберье (триада Шарко) наблюдалось в 634 (86,3%) случаях. Обращает на себя внимание тот факт, что при сравнительной оценке не отмечено статистических различий в структуре основных жалоб пациентов ретроспективной и проспективной групп.

Объективно при поступлении общее состояние большинства пациентов (n=556, 75,6%) основной группы было оценено как средней степени тяжести, 162 пациента (22%) относились к категории тяжелых, 17(2,3%) больных с острым холангитом поступали в относительно удовлетворительном состоянии.

После первичной диагностики, с учетом применения разработанного тактического алгоритма, в течение 1 часа от поступления в стационар больные были стратифицированы по степени тяжести острого холангита на три группы. Острому холангиту тяжелой степени (Grade III) соответствовали 162 (22%) пациента, средней степени тяжести – 421 (57,3%) и 152 (20,7%) больных подходили под диагностические критерии острого холангита легкой степени.

Статистический анализ различий в ретроспективной и проспективной группах исследования представлен в таблице 4.2.

Таблица 4.2. Сравнительная оценка относительного распределения пациентов по степени тяжести острого холангита в I и II группах исследования.

Степень тяжести холангита	Основная группа	Контрольная группа	p
Легкая (Grade I)	152 (20,7%)	49 (21,9%)	0,645
Средняя (Grade II)	421 (57,3%)	141 (62,9%)	0,1
Тяжелая (Grade III)	162 (22,0%)	34 (15,1%)	0,143

Статистически значимых различий в группах по степени тяжести острого холангита выявлено не было. Более половины больных в обеих группах исследования отнесены к группе острого холангита средней степени тяжести,

С учетом проведенного ретроспективного анализа и поиска максимально простого инструмента определения тяжести состояния пациента с острым холангитом, в основной группе исследования от расчёта степени тяжести и прогноза механической желтухи было решено отказаться.

Как мы предполагали из анализа результатов лечения больных контрольной группы, особенное значение следует уделять маршрутизации пациентов с острым холангитом, поэтому нами был внедрен принцип дифференцированного подхода к лечению острого холангита в проспективной части исследования. Все больные с тяжелым холангитом в течение 1-6 часов после поступления в стационар госпитализировались в отделение хирургической или септической реанимации, остальные пациенты находились в отделениях хирургического профиля с условием динамического контроля состояния и повторной оценки тяжести заболевания. В случае прогрессии холангита, необходимости предоперационной подготовки, больные также маршрутизировались в отделения реанимации и интенсивной терапии.

Следует отметить, что ввиду обращения пристального внимания на проблему острого холангита, обучения врачей отделения экстренной медицинской помощи, дежурных хирургов, врачей УЗИ и терапевтов, в основной группе исследования в отличие от ретроспективной не было случаев непрофильной госпитализации пациентов с острым холангитом, что способствовало оптимизации сроков диагностики и начала терапии.

Как указывалось ранее в настоящей работе, важным прогностическим критерием является повторная оценка степени тяжести заболевания через 3-6 часов от начала терапии. В проспективной части исследования регресс тяжести холангита был отмечен в 67 (9,1%) наблюдения, при этом в 11 (1,5%) у больных с тяжелым холангитом купировались признаки органной дисфункции, а у 56 (7,6%) больных отмечалась положительная динамика лабораторных показателей, позволившая перевести их при вторичной оценке из средней степени тяжести в категорию острого холангита легкой степени. Следует отметить, что в 23 (3,1%) наблюдениях проспективной группы исследования выявлена прогрессия степени тяжести острого холангита в виде манифестации органной дисфункции или лабораторного ухудшения. В 11(1,5%) случаях констатирован переход пациентов в группу средней степени тяжести из легкой, в 7 (1%) из средней степени в тяжелую у 5 (0,7%) больных с легкой степенью тяжести холангита при вторичной оценке выявлены признаки органной дисфункции и, соответственно, они были отнесены к категории тяжелого холангита. Интересен тот факт, что при ретроспективном анализе случаев оказания помощи пациентам с прогрессией тяжести заболевания на фоне первичной терапии выявлена достоверная связь с неблагоприятным исходом. Из 23 пациентов рассматриваемой категории в 10 (43,4%) случаях наступил летальный исход, что существенно отличается от долевых показателей общей летальности. Указанный факт говорит о том, что прогрессия степени тяжести острого холангита на фоне первичной инфузионной, антибактериальной и симптоматической терапии является

самостоятельным фактором неблагоприятного исхода заболевания. В связи с этим, выявление предикторов прогрессии тяжести острого холангита явилось отдельной задачей нашего исследования и будет освещено в разделе, посвященном биомаркерам в диагностике острого холангита. Также, на наш взгляд, тактика лечения больных с прогрессией тяжести острого холангита должна быть изменена в пользу маршрутизации их в отделения интенсивной терапии, эмпирического применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия группы карбапенемов (имепенем, меропенем) и максимально ранней декомпрессии билиарного тракта.

Распределение больных проспективной группы по этиологическому фактору возникновения острого холангита представлены в разделе 2 настоящей работы. Следует лишь отметить, что существенных отличий в структуре причин заболевания между первой и второй группами исследования не наблюдалось.

С учетом данных, полученных в результате комплексного многофакторного анализа исходов в ретроспективной части работы, выявления наиболее значимых факторов, определяющих прогноз течения острого холангита, в проспективной группе мы старались избежать выполнения традиционных (открытых) вмешательств, оптимизировать время выполнения декомпрессивных вмешательств, а также пристальное внимание уделяли значению биомаркеров в стратификации пациентов и их маршрутизации внутри стационара.

4.1 Диагностика острого холангита в проспективной части исследования.

4.1.1 Лабораторная диагностика.

Для оптимизации выявления и дифференциальной диагностики заболеваний печени и желчевыводящих протоков нами был разработан стандартный протокол для пациентов с подозрением на острый холангит.

При клиническом сочетании механической желтухи с синдромом системной воспалительной реакции, в отделении экстренной медицинской помощи назначались общий клинический анализ, развернутый биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, методы инструментальной диагностики.

Основные лабораторные показатели, характеризующие состояние гомеостаза пациентов основной группы при поступлении в стационар отражены в таблицах 4.3 и 4.4

Таблица 4.3. Показатели клинического анализа крови у больных проспективной группы в зависимости от степени тяжести острого холангита.

Тяжесть холангита	Лейкоциты х 10 ⁹ /л	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты х 10 ⁹ /л	Нейтрофилы %	СОЭ мм/час
Grade I (Легкий холангит)	10.5±4.5	133±21,7	232,3±34,1	88,9±17,1	16,1±12,3
Grade II (Холангит средней степени тяжести)	11,25±4,4	126±19,3	227,1±32,0	89,3±15,7	21,1±18,2

Продолжение таблицы 4.3. Показатели клинического анализа крови у больных проспективной группы в зависимости от степени тяжести острого холангита

GRADE III (тяжелый холангит)	13,8±7,2	121±30,1	156,6±41,2	87,2±18,3	23,5±19,7
Значение p	p1-3≤0,05 P1-2,2-3>0,05	p>0,05	p1-3≤0,05 P1-2,2-3>0,05	p>0,05	p>0,05

Таблица 4.4 Показатели биохимического анализа крови у больных проспективной группы в зависимости от степени тяжести острого холангита.

Тяжесть холангита	Средний уровень билирубина мкмоль/л	Средний уровень АЛТ, Ед/л	Средний уровень АСТ, Ед/л	Средний уровень общего белка г/л	Средний уровень креатинина, мкмоль/л
GRADE I (Легкий холангит)	124,4±43,2	117±23,4	96±34,2	70,3±4,2	59,1±24,5
GRADE II (Холангит средней степени тяжести)	137,4±51,7	104±30,2	91±27,6	68,6±5,5	69,7±28,6
GRADE III (тяжелый холангит)	219±94,2	123±36,3	101±40,4	69,7±12,8	118,3±54,4
Значение p	p1-3≤0,05 P1-2,2-3>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p1-3,2-3≤0,05 p1-2>0,05

Таблица 4.5 Показатели свертываемости крови у больных проспективной группы в зависимости от степени тяжести острого холангита.

Тяжесть холангита	АЧТВ, с	Средний уровень МНО	Средний уровень ПТИ	Средний уровень фибриногена, г\л
GRADE I (Легкий холангит)	30,1±2,1	1.3±0.4	80,0 ±16,3	3,7±0,4
GRADE II (Холангит средней степени тяжести)	30,7±2,9	1.21±0,3	80,4±15,4	4,4±1,3
GRADE III (тяжелый холангит)	32,1±	1.4±0,6	76±22,2	4,1±1,7
Значение p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Обращает на себя внимание наличие статистически значимых отличий в большинстве случаев только в лабораторных показателях между легким и тяжелым острым холангитом. Несмотря на отсутствие существенных отличий в представленных показателях проспективной части исследования, отмечается некоторая разнородность в уровне билирубина во всех группах по сравнению с контрольной группой. Данные анализа лабораторной диагностики в проспективной группе подтвердили тот факт, что рассматриваемые параметры имеют низкую чувствительность и специфичность для диагностики острого холангита и не могут коррелировать в необходимой степени с клинической

картиной. Тем не менее контроль основных лабораторных параметров необходим для оценки состояния больных и назначения соответствующей терапии.

Также по уровню клинических и биохимических показателей нельзя ориентироваться в выборе сроков и видов хирургического лечения и антибактериальной терапии.

4.1.2 Значение биомаркеров генерализации инфекции в диагностике и прогнозировании исходов лечения острого холангита

У пациентов с острым холангитом тяжелой степени применение эффективных противомикробных средств в течение первого часа от выявленной гипотензии способствует повышению показателей выживаемости до 79,9%. Каждый час задержки лечения в течение первых 6 ч снижает выживаемость на 7,6 %. Согласно данным анализа в ретроспективной группе именно время от поступления до хирургического лечения является одним из самых существенных факторов, на которые мы можем воздействовать. В связи с этим для более раннего выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом нами было спланировано и проведено исследование значения определения различных биомаркеров системной воспалительной реакции и сепсиса в диагностике острого холангита.

В настоящее время широко применяется уровень прокальцитонина как фактор прогноза и возможного разделения пациентов с острым холангитом на группы по степени тяжести [40]. Однако, при проведении анализа использования указанного маркера сепсиса в диагностике холангита в ретроспективной группе исследования нами выявлены существенные недостатки рассматриваемого метода: наличие достаточно большой «серой зоны» неопределенности, в которой уровни прокальцитонина могут составлять до 1,2-2,7 нг/мл при опухолях гепатопанкреатобилиарной зоны, операциях,

предшествующих травмах, в первые сутки развития сопутствующей вирусной инфекции (в том числе и новой коронавирусной инфекции), что особенно затрудняет дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся желтухой и синдромом системной воспалительной реакции. Также, достаточно большое (25-30 часов) время полужизни прокальцитонина ограничивает применение данного маркера для оценки непосредственной эффективности билиарной декомпрессии у больных с острым холангитом. Дискутабельным остается и вопрос целесообразности мониторинга ПКТ с целью оценки эффективности антибактериальной терапии. Так в исследовании, посвященном значению прокальцитонина в оценке эффективности терапии острого холангита [91] в одно из выводов сказано, что оценка эффективности лечения больных с определением ПКТ не влияло на количество неблагоприятных исходов, но существенно увеличивало время пребывания в ОРИТ. В то же время другое масштабное проспективное исследование, включавшее 621 больного показало, что снижение интенсивности антибиотикотерапии на основании данных динамики ПКТ позволило снизить продолжительность использования противомикробных средств на 4 дня без повышения общей летальности [61]. На наш взгляд, основной проблемой, связанной с применением ПКТ как основного маркера ССВР и сепсиса у больных с острым холангитом это его диагностическая неопределенность и в первые сутки заболевания и лабильность концентрации в ответ на хирургическое лечение, другими словами, ПКТ при остром холангите имеет пониженную значимость именно тогда, когда это наиболее необходимо. Для проведения корреляционной зависимости между показателями различных биомаркеров нами было проведено корреляционное исследование в проспективной группе. Прокальцитонин рутинно определялся всем пациентом с острым холангитом при поступлении, на 3 и 7 сутки лечения. В эти же сроки 93 больным основной группы, не отличавшимся по полу, возрасту, относительному распределению по степени тяжести заболевания

оценивали уровень пресепсина, ИЛ-6, С-реактивного белка. С учетом того, что основную роль в синтезе пресепсина играет активация макрофагов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный протеид mCD-14, ожидалось, что данный биомаркер будет иметь большую специфичность для бактериальной инфекции и динамичность изменений в ответ на билиарную декомпрессию. Также предполагалось, что определение ПСП С-РБ и интерлейкинов будет иметь значение в стратификации больных по степени тяжести и рискам неблагоприятного исхода.

Основной вопрос, на который должен отвечать «идеальный» маркер генерализации инфекции при остром холангите, это есть ли у пациента билиарный сепсис (или тяжелый билиарный сепсис), то есть на основании данных об уровне биомаркера мы должны провести черту между легким и тяжелым (средней тяжести) заболеванием, а также выявить пациентов с потенциальным риском неблагоприятного исхода лечения, так как от этого будет зависеть и маршрутизация и подходы к хирургическому лечению. Рассматриваемые биохимические показатели должны способствовать определению тех групп, для которых попадание в «терапевтическое окно» существенно отразится на прогнозе. Значения уровней ПКТ, ПСП, ИЛ-6, С_РБ представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 Уровень биомаркеров генерализованной инфекции при поступлении в стационар в зависимости от степени тяжести острого холангита

	Легкой холангит	Средней тяжести	Тяжелый холангит	Значение p
Прокальцитонин, нг/мл	1,9±1,4	2,2±0,9	4,2±3,1	P1-2>0,05 P1-3, 2-3<0,05
Пресепсин, пг/мл	631,2±423,2	801±371,3	1021±342,2	<0,05
ИЛ-6, пг/мл	1603±1201	1829±809	2312±1206	<0,05

С-реактивный белок,	8,4±5,6	8,9±6,3	10,2±12,6	P1-2, 2-3>0,05 P1-3 <0,05
---------------------	---------	---------	-----------	------------------------------

Из представленных данных можно сделать вывод, что все исследуемые параметры достоверно позволяют разделить нетяжелый и тяжелый холангит, в то же время пресепсин является перспективным параметром корреляции между всеми степенями тяжести острого холангита. Исходя из анализа данных и медианных величин для стратификации по степени тяжести изучаемого заболевания нами предложены следующие значения: пороговый уровень диагностики острого холангита легкой степени – 600 пг/мл, средней и тяжелой степени 750 пг/мл и 900 пг/мл соответственно. При проведении ROC-анализа, для указанных показателей были выявлены следующие AUC ROC: 0,82; 0,79 и 0,86 для легкого, среднего и тяжелого холангита соответственно, что говорит об удовлетворительной модели распределения больных по группам.

Немаловажно изменение уровней маркеров генерализованной инфекции после начала лечения и операции. Для этого мы оценили динамические концентрации рассматриваемых белков у пациентов с острым холангитом тяжелой степени по клиническим данным (рис. 4.1). В первые сутки оценивались рассматриваемые показатели до выполнения декомпрессивных вмешательств.

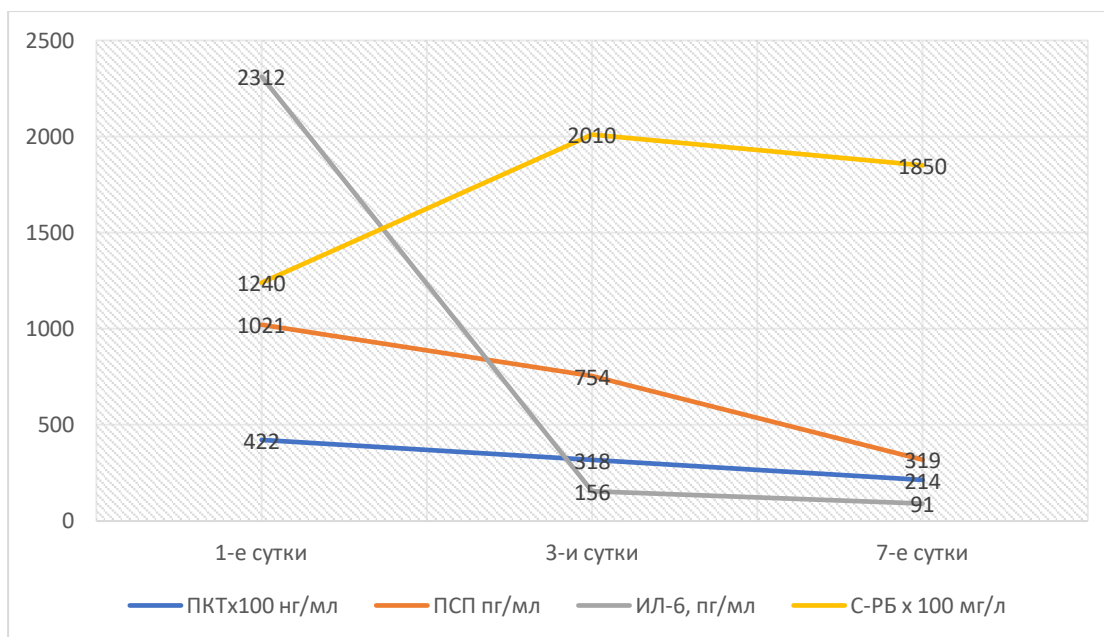


Рисунок 4.1. Динамика уровней биомаркеров у пациентов с тяжелым острым холангитом.

Исходя из полученных результатов, можно сказать, что при остром холангите тяжелой степени отмечаются высокие уровни всех исследуемых биомаркеров в первые сутки от поступления, при этом кинетика их концентраций указывает на преимущественное значение С-РБ и ИЛ-6 как показателей воспалительной реакции, а уровни прокальцитонина и пресепсина способны отражать динамику течения сепсиса и полноту контроля источника.

Еще одной важной задачей настоящей части проспективного исследования являлось определение наличия связи между уровнями биомаркеров генерализованной инфекции и прогнозом исхода заболевания. Для этого оценивали показатели ПСП, ПКТ, ИЛ-6, С-РБ в первые сутки и по завершении лечения больных выявляли различия между средним показателем рассматриваемых параметров и исходом. При анализе оказалось, что уровни ПСП и прокальцитонина с высокой достоверностью дискриминировали пациентов с неблагоприятными исходами. Средний уровень неблагоприятного прогноза составил для ПКТ – 14,4 нг/мл и 3603 пг/мл для

ПСП соответственно. ИЛ-6 и С-РБ не показали статистической разнородности в обеих сравниваемых группах.

Кроме дифференциальной диагностики и определения прогноза динамика биомаркеров воспаления и генерализации инфекции способна отражать эффективность терапии и билиарной декомпрессии. При этом, определяющее значение для оперативности мониторинга этих параметров имеет время полужизни маркера. Этот показатель для пресепсина и С-РБ составляет около 1ч, ПКТ – 25 часов, ИЛ-6 – 12 часов[104]. Для оценки эффективности терапии и билиарной декомпрессии провели сравнительный анализ выживших и невыживших пациентов с острым холангитом (оценивалась 30-дневная летальность) по параметрам динамики изменения концентрации биомаркеров при поступлении, на 3 сутки, 7 -е сутки (рис. 4.2-4.5).

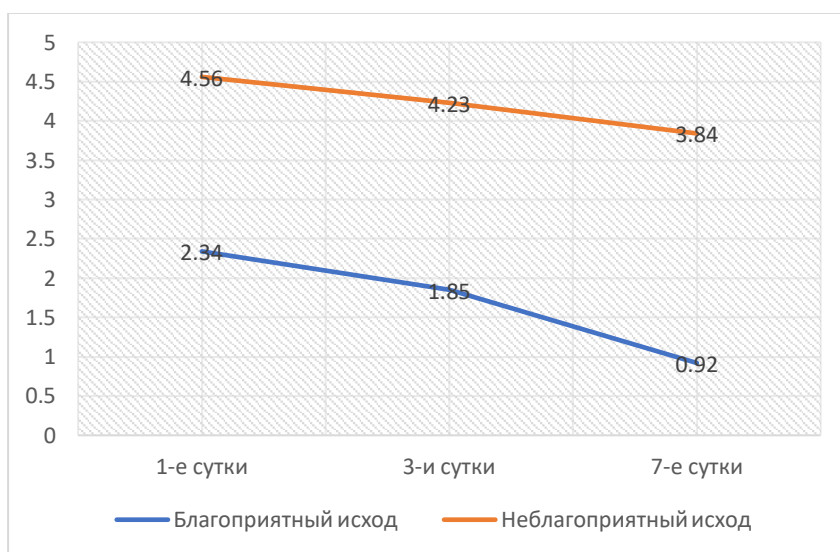


Рисунок 4.2 Динамика уровня прокальцитонина у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом, нг/мл

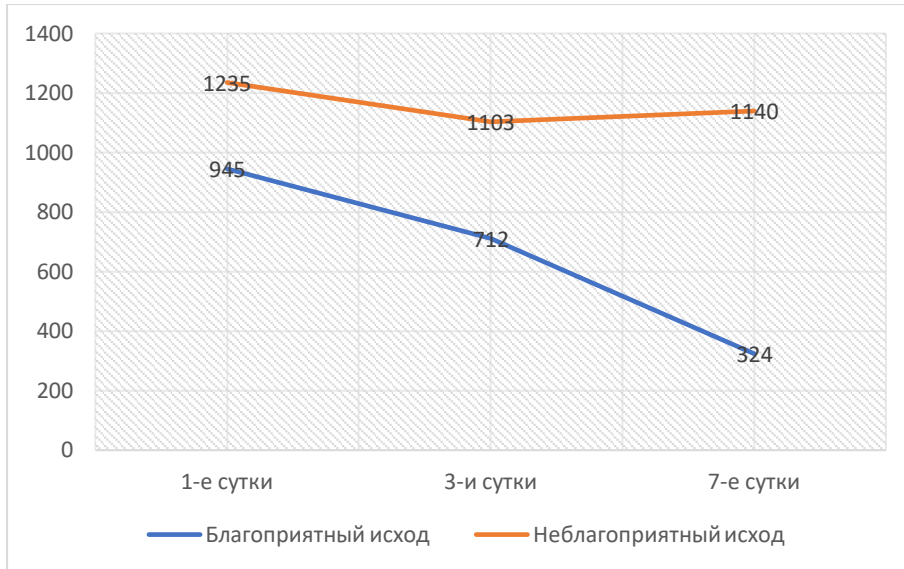


Рисунок 4.3 Динамика уровня пресепсина у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом, пг/мл

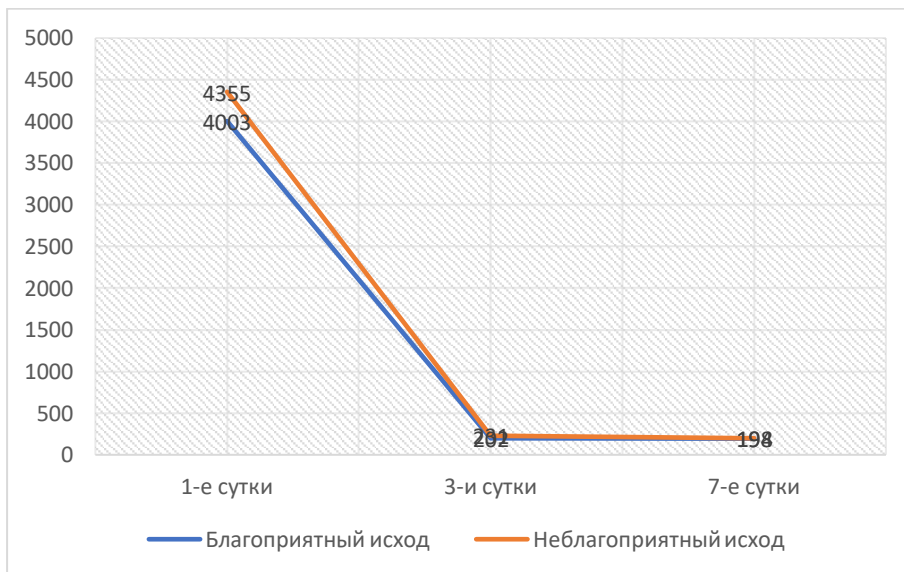


Рисунок 4.4 Динамика уровня ИЛ-6 у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом, нг/мл

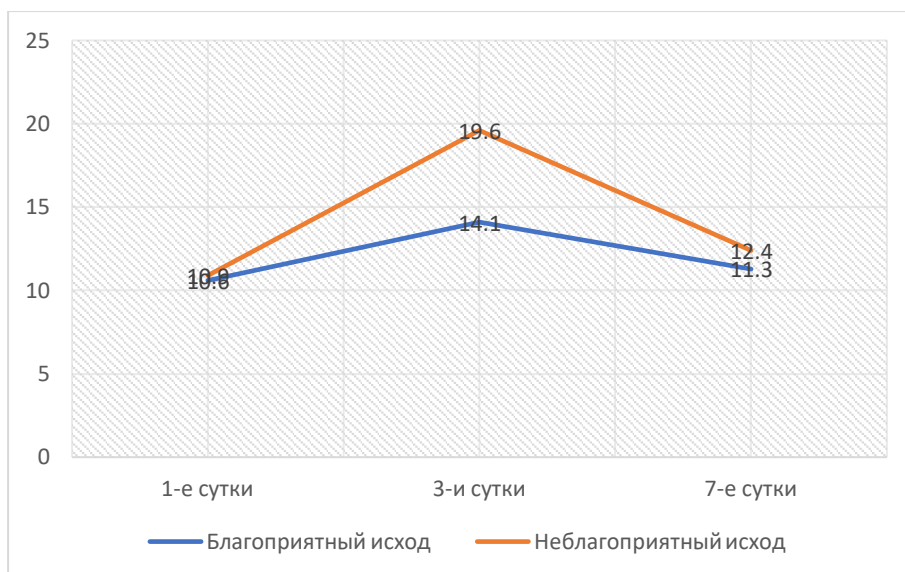


Рисунок 4.5 Динамика уровня С-РБ у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом, мг/дл

Оценивая полученные результаты, можно сделать вывод, при анализе динамики течения острого холангита и билиарного сепсиса, а также для контроля эффективности терапии целесообразно применение ПСП и ПКТ, в свою очередь пресепсин являлся единственным маркером, уровень которого не понижался на фоне терапии у пациентов с неэффективным дренированием желчевыводящих путей.

Еще одним краеугольным камнем проблемы лечения острого холангита является возможность прогнозирования прогрессии тяжести острого холангита. При анализе результатов лечения пациентов с прогрессией тяжести заболевания на фоне терапии, оказалось, что летальность в этой категории больных превышает 40%. Для исследования возможности предиктивной функции исследовали уровни ПКТ, ПСП, ИЛ-6, С-РБ у пациентов с клинически подтвержденной отрицательной динамикой состояния. Выборка включала 23 больных. Средний уровень прокальцитонина составил $8,8 \pm 5,4$ нг/мл, что было достоверно выше среднего показателя среди всех пациентов с острым холангитом. Значение пресепсина составляло $876,5 \pm 431,1$ пг/мл, при этом статистической достоверности в отличиях со средним показателем

указанный биомаркер не демонстрировал. Значения ИЛ-6 и С-РБ отличались высокой вариативностью и не показали возможности прогнозирования ухудшения течения заболевания.

Таким образом, в диагностике, стадировании и определении прогноза острого холангита существенную роль могут сыграть показатели маркеров генерализации инфекции. При этом, ПКТ достоверно указывает на наличие холангита у пациентов в сочетании с клинической картиной при уровне выше 2,2 нг/мл и на наличие тяжелого холангита (тяжелого билиарного сепсиса) при значениях 4,2 нг/мл с показателем AUC ROC 0,76. Тем не менее, на основе этого рутинно исследуемого биомаркера можно оценить прогноз неблагоприятного исхода при значении выше 14,4 нг/мл, а также предположить прогрессию тяжести состояния больного при уровне 8,8 нг/мл даже у больных с острым холангитом легкой степени.

Значение пресепсина в диагностике и определении степени тяжести острого холангита представляется наиболее оптимальным. По данным регрессионного анализа удовлетворительной является модель стратификации пациентов по тяжести: легкой степени – 600 пг/мл, средней и тяжелой степени 750 пг/мл и 900 пг/мл соответственно. Также указанный маркер определяет прогноз неблагоприятного исхода, эффективность терапии и адекватность билиарной декомпрессии. Однако, недостаточно информативным оказалось использование ПСП как предиктора прогрессии тяжести острого холангита. К тому же, рутинное круглосуточное определение пресепсина в крови больных ограничено высокой стоимостью методики и организационными ограничениями.

ИЛ-6 и С-РБ при остром холангите были оценены как маркеры, отражающие степень выраженности воспалительного ответа в большей мере, чем показатели генерализации бактериальной инфекции и предикторы неблагоприятного исхода. Применение их у пациентов с острым холангитом целесообразно при проведении дифференциальной диагностики с системными

аутоиммунными заболеваниями и определение уровней этих биомаркеров целесообразно в качестве дополнительного метода для симптоматического лечения.

4.1.3 Результаты применения лучевых методов в диагностике острого холангита и его этиологии в проспективной группе исследования.

Согласно разработанному протоколу диагностики острого холангита при выявлении факта, уровня и причины билиарной обструкции всем пациентам применяли УЗИ брюшной полости, причем на 1, 3, 7 сутки послеоперационного периода этот метод использовали для оценки динамики билиарной гипертензии и как скрининговый для выявления осложнений.

В нашем проспективной части работы УЗИ выполнено 100 % пациентам. Чувствительность метода для выявления факта билиарной гипертензии составила 88,1%, для уровня билиарного блока – 71,4%, для выявления холедохолитиаза и опухолей панкреатодуоденальной зоны 77,6% и 71,1% соответственно. В основной группе исследования отмечено, что ультразвуковая картина зачастую не соответствует клинической и в 7 (0,9%) случаях ложноотрицательное заключение об отсутствии расширения внутрипеченочных протоков при наличии признаков острого холангита способствовало поздней диагностике острого холангита.

В проспективной группе больных у 51 (6,9%) больных в качестве уточняющего метода выполнено эндоскопическое ультразвуковое исследование. По нашим данным, полученным в основной группе наблюдения, эффективность данного метода в дифференциальной диагностике дистальных обструкций общего желчного протока составляет 88,4%, а в диагностике опухолевых заболеваний поджелудочной железы – 92,1%.

СКТ с болюсным контрастированием выполнена 241(32,8%) пациенту основной группы. По нашим данным чувствительность для факта,

уровня и этиологии билиарного блока составила – 95,4%, 85,1%, и 79,4% соответственно. Особенно ценным при выполнении СКТ у пациентов с поражением органов гепатопанкреатодуоденальной зоны явилось выявление инвазии опухолей в магистральные сосуды, а также вариативное кровоснабжение печени и поджелудочной железы. По нашим данным в проспективной группе исследования для опухолевого поражения чувствительность в выявлении сосудистой инвазии составила 85,4 %.

Относительно новой методикой, применяемой в диагностике причин острого холангита, является чрездренажная контрастная КТ-холангиография. В нашем исследовании мы модифицировали рассматриваемую методику следующим образом: при наличии дренированных желчных протоков (ЧЧХД, НБД, дренирование общего желчного протока по Холстеду, Керу) по специальной методике вводится 20 мл контрастного вещества (урографин 76%), разведенного на 50% с физиологическим раствором натрия хлорида. При этом используется внутривенное введение контраста. Наиболее эффективно оценить гепатопанкреатобилиарную зону представляется возможным в отсроченную венозную фазу исследования.

Данная модификация в сравнении со стандартным протоколом КТ позволяет выявлять не только собственно поражение печени, поджелудочной железы, желчных протоков, но и оценивать эффективность дренирования, наличие послеоперационных осложнений, а также оценивать косвенные признаки микроциркуляции в органах и тканях при воспалительных и опухолевых поражениях. Исследование более информативно в выявлении «сложных форм» холедохолитиаза. Всего данный вид исследования выполнен 85 (11,6%) больным проспективной группы. Ограничением к более широкому применения метода стали необходимость наружного дренирования желчных протоков (ЧЧХД, ЧЧХС, НБД), а также невозможность выполнения у пациентов с почечной

дисфункцией или ХБП. Однако, чувствительность метода составила 100% для выявления блока, 100% для уровня блока, 94,3% для доброкачественных форм заболеваний и 92,2% для злокачественных, что отличает данный способ от обще применяемых.

При определении хирургической тактики у пациентов с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной зоны, зачастую необходимы дополнительные высокотехнологичные способы определения как холангита, так и его осложнений. К таким методам относится МР-холангиография. Как мы описывали в главе 3 настоящего исследования, данный метод зарекомендовал себя как уточняющий в ретроспективной группе и позволил существенно поменять тактику при планировании операций второго этапа. Однако насколько применимо данное исследование в ургентной диагностике острого холангита, есть ли признаки, наличие которых может коррелировать с клинической картиной заболевания, возможно ли прогнозировать исход и планировать оперативное лечение в зависимости от находок при МР-холангиографии? На эти вопросы нам предстоит ответить в ходе настоящего исследования.

В проспективной группе всего выполнили 602 исследования: 147 больным (96,7%) с острым холангитом тяжелой степени выполняли МР-холангиографию в первые сутки от поступления в стационар. Пациентам с заболеванием средней и легкой степени рассматриваемый метод диагностики применялся в 354 случаях (84,1%) и 101 (62,3%) соответственно. 133 больным не выполняли МР-холангиографию из-за наличия противопоказаний или по организационным причинам. Выборку пациентов ретроспективной группы для статистического анализа можно считать достоверной. Относительные различия по полу, возрасту, коморбидности отсутствовали.

Проанализировав заключения МР-холангиографии ретроспективной группы исследования, мы пришли к выводу, что существует ряд лучевых

маркеров, коррелирующих с клинической картиной острого холангита. МР-находки при остром холангите и их значение в диагностике острого холангита представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7. Значение МР-признаков в диагностике острого холангита

Признак	Всего	При тяжелом холангите
1. Расширение внутрипеченочных протоков	597 (99,2%)	147 (100%)
2. Наличие стриктур желчных протоков (в том числе опухолей)	108 (17,9%)	24 (16,3%)
3. Визуализация конкрементов	342 (56,8%)	102 (70,1%)
4. Скопление жидкости вокруг желчных протоков	64 (10,6%)	31(21,1%)

Продолжение таблицы 4.7. Значение МР-признаков в диагностике острого холангита

5. Наличие жидкости перипортально	37(6,1%)	18(12,2%)
6. Утолщение стенки долевых и внепеченочных желчных протоков на T2ВИ	431(71,6%)	142 (96,6%)
7. Отек стенки желчных протоков на DWI	117(19,4%)	61 (41,5%)
8. Внутрипросветно в билиарном дереве визуализируется содержимое с промежуточным или гипоинтенсивным сигналом на T2 ВИ и промежуточным по интенсивности сигналом на T1 ВИ	63 (10,5%)	34(23,1%)

9. Диффузно неравномерное контрастирование паренхимы печени: обнаруживаются участки накопления контраста, имеющие клиновидную форму	37 (6,1%)	29 (19,7%)
10. Инфильтрация жировой клетчатки печеночно-двенадцатиперстной связки.	24(4,0%)	15(10,2%)
11. Лимфаденопатия ворот печени	191(31,7%)	51 (34,7%)
12. Холангиогенные абсцессы	21 (34,9%)	16(10,9%)
13. Наличие тромбов в воротной вене	5(0,8%)	5(3,4%)

Как видно из таблицы, чувствительность изолированно рассматриваемых признаков за исключением расширения внутрипеченочных протоков низкая. А согласно данным литературы специфичность изолированного описания дилатации билиарного дерева не превышает 50% для острого холангита[Jeong Min, 2018] .

Однако, если разделить указанные факторы на 3 категории: признаки визуализации билиарного блока (1-3), признаки описания местных изменений тканей гепатопанкреатобилиарной зоны (4-10) и признаки наличия осложнений (11-13), можно предположить вероятностную модель диагностики острого холангита. Для перевода в балльную систему нами предложено оценивать наличие явлений группы визуализации билиарного блока в 2 балла, признаков местных изменений тканей в 1 балл и визуализации осложнений в 3 балла. Проведен дискриминантный анализ значения указанной модели и выяснено, что при наличии 6 баллов и выше AUC ROC для представленной модели

составляет 0,91. Таким образом, МР-холангиография в диагностике острого холангита может не только способствовать выявлению причины билиарного блока и предоперационному планированию, но и при помощи соответствующей математической модели помочь в диагностике острого холангита.

4.2. Результаты лечения больных в проспективной группе исследования.

Исходя из патофизиологии острого холангита, все пациенты с этим заболеванием нуждаются в оперативном лечении. В проспективной группе исследования были прооперированы 735 (100%) больных, включенных в эту группу. При этом двухэтапная тактика лечения применялась у 618 больных, 117 пациенты вошли в группу гибридных оперативных вмешательств. С учетом данных, полученных при анализе результатов лечения в ретроспективной группе, мы стремились отказаться от традиционных (открытых) вмешательств, минимизировали хирургическую агрессию, стремились укоротить сроки ожидания билиарной декомпрессии во всех подгруппах больных, руководствуясь принципом: чем уже терапевтическое окно, тем лучше непосредственный результат лечения. В то же время пришли к выводу, что ряду больных целесообразно выполнять одномоментные вмешательства.

С учетом, разработанного на основании анализа лечения пациентов ретроспективной группы алгоритма, старались придерживаться следующих сроков первичных операций: для больных с холангитом тяжелой степени – до 6 часов от поступления, средней степени тяжести – до 12 часов, легким – до 24 часов. Время от поступления в стационар до оперативного вмешательства операции фактически варьировало от 2 до 72 часов (в единичных случаях легкого холангита с положительной динамикой на фоне лечения) в зависимости от степени тяжести холангита и организационных особенностей оказания помощи.

Рассматриваемые временные параметры у больных проспективной группы отражены в таблице 4.8.

Таблица 4.8. Сроки первичной декомпрессии у пациентов с острым холангитом в проспективной группе.

Степень тяжести острого холангита	Сроки первичных декомпрессивных вмешательств				
	До 6 часов	6-12 часов	12-24 часа	24-48 часов	Свыше 48 часов
Легкий (GI)	18 (11,1%)	27 (16,7%)	83 (51,2%)	25 (15,4%)	9 (5,6%)
Средней тяжести (GII)	22 (5,2%)	339 (80,5%)	46 (10,9%)	14 (3,4%)	0
Тяжелый (GIII)	131 (86,6%)	16 (10,5%)	4 (2,6%)	1 (0,3%)	0
Всего	171 (23,3%)	382 (52,0%)	133(18,1%)	40 (5,4%)	9(1,2%)

Как видно из таблицы, в проспективной группе нам удалось приблизиться к искомым срокам первичной декомпрессии. Единичные случаи поздних оперативных вмешательств в группах тяжелого и среднетяжелого холангитов являются результатом поздней диагностики заболевания. Ранняя декомпрессия билиарного тракта (до 6 часов от поступления) была выполнена 86,6% пациентов с тяжелым холангитом, более 80% больных со средней тяжестью заболевания были оперированы в сроки до 12 часов. При проведении сравнительного анализа с ретроспективной группой исследования обращает на себя внимание существенное смещение в сторону сокращения сроков от поступления в стационар до выполнения билиарной декомпрессии. При оценке отклонений от заданных целевых временных параметров в

проспективной группе мы обнаружили прямую положительную связь с количеством осложнений и послеоперационной летальностью в группах средне-тяжелого и тяжелого холангита. Причем, вопреки ожиданиям, основанным на данных ретроспективного анализа результатов лечения, мы не обнаружили статистически достоверных отличий в группах до 12 и 12-24 часа у пациентов с острым холангитом средней степени тяжести. В группе острого холангита Grade I не было статистически достоверной зависимости результатов лечения от сроков оперативного лечения. Тем не менее, стоит отметить, что у пациентов, состояние которых ухудшалось на фоне терапии летальность превышала 40%, поэтому, на наш взгляд, с учетом неблагоприятного прогностического фактора прогрессии тяжести заболевания к таким больным нужно относиться как к требующим максимально ранней (экстренной) билиарной декомпрессии независимо от первоначальной категории тяжести острого холангита. Корреляция летальности и сроков первичных вмешательств в проспективной части исследования представлена в таблице 4.9.

Таблица 4.9. Зависимость летальности от сроков первичных вмешательств.

Степень тяжести острого холангита	Сроки первичных декомпрессивных вмешательств,				
	До 6 часов	6-12 часов	12-24 часа	24-48 часов	Свыше 48 часов
Легкий (GI)	0(0%)	1(3,7%)	3 (3,6%)	1 (4,0%)	1 (11,1%)
Средней тяжести (GI)	1 (4,5%)	17 (5,0%)	5 (10,9%)	2 (14,3%)	-

Тяжелый (GIII)	29 (22,1%)	7 (43,8%)	3 (75%)	1(100%)	–
-------------------	------------	-----------	---------	---------	---

Распределение больных основной группы по степени тяжести и выполненные первичные и одномоментные операции представлены в таблице 4.10.

Из приведенных данных видно, что наиболее часто билиарная декомпрессия достигалась при помощи ретроградных методик, причем в группе тяжелого холангита преимущественно использовали эндоскопическое стентирование и эндоскопическое назобилиарное дренирование. У пациентов со злокачественной (или неопределенной на этапе ОЭМП) этиологией заболевания выполняли чрескожное чреспеченочное холангиодренирование. На этапе накопления опыта в проспективной группе 5 больным с легким холангитом для минимизации потерь белка и электролитов выполняли наружно-внутреннее холангиодренирование, однако в 4 случаях развился острый панкреатит от легкой до тяжелой степени, потребовавший замену дренажа на наружный.

Таблица 4.10. Распределение пациентов проспективной группы по степени тяжести острого холангита и видам первичных оперативных вмешательств.

Виды оперативных вмешательств	Острый холангит n=735						Всего
	Легкой степени Grade I		Средней степени Grade II		Тяжелой степени Grade III		
	Доброкачественный	Злокачественный	Доброкачественный	Злокачественный	Доброкачественный	Злокачественный	

ЭПСТ	12	-	271	-	44	-	327
ЭНБД	2	-	8	-	28	2	40
ЭСТ	1	7	-	11	34	10	63
ЧЧХДн	-	20	18	45	-	28	111
ЧЧХД н	-	5	-	-	-	-	5
ЧЧХС	-	1	2	16	-	4	23
ЛСХЭд	6	-	34	-	-	-	42
Гибридные	106	-	11	-	-	-	117
Открытые	2	-	5	-	-	-	7
Всего	129	33	349	72	108	44	735

В связи с этим, в дальнейшем наружно-внутреннее холангиодренирование как первичное декомпрессивное вмешательство в проспективной группе не использовалось. Эндоскопическое стентирование широко применялось как в группе со злокачественным, так и с доброкачественным поражением гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Ретроспективный анализ результатов лечения контрольной группы показал, что выбор метода хирургического пособия конкретному пациенту должен зависеть от множества разнородных факторов, включающих клиническую и лабораторно-инструментальную картины (тяжесть общего состояния пациента, значимость коморбидности, тяжесть острого холангита и наличие органной дисфункции, расширения внутрипеченочных желчных протоков), уровня билиарного блока. Также выполнение неотложной билиарной декомпрессии может ограничиваться организационно-технической стороной вопроса (наличие стентов и дренажей, подготовленных специалистов, свободных операционных с возможностью рентген-позиционирования), что особенно актуально в период пандемии и массового

поступления больных в неинфекционные стационары скорой помощи. Рассматриваемые ограничения и тяжелое общесоматическое состояние пациентов на фоне длительной желтухи, недостаточная визуализация желчных протоков, не позволили выполнить чрескожное чреспеченочное холангиодренирование, вместо которого в 21 случае злокачественного билиарного блока выполнялась ЧЧХС под УЗИ-навигацией.

Выполнение дренирующих операций во всех случаях способствовало клинически значимой регрессии механической желтухи. Однако, эффективность первичной билиарной декомпрессии, оцененная по динамике уровня общего билирубина крови отличалась для разных видов вмешательств. Так стоит отметить, что наименее эффективным и прогнозируемым методом декомпрессии билиарного тракта являлась холецистостомия. На рисунке 4.5 представлен темп динамики билирубина в зависимости от выбора методики оперативного лечения.

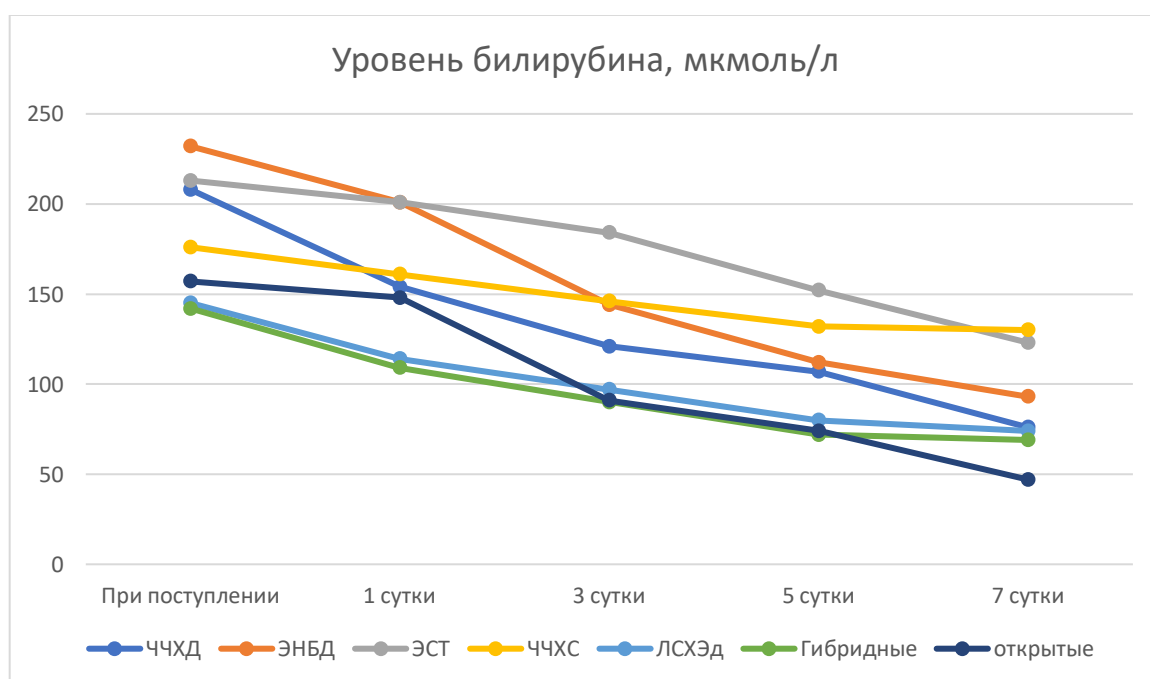


Рисунок 4.5 Динамика уровня общего билирубина при различных вариантах желчеотведения в основной группе исследования.

Оценивая представленную графическую модель, можно сделать вывод также о чрезмерном темпе декомпрессии желчных путей при традиционных вмешательствах. Указанное обстоятельство, по-видимому, обусловлено большим диаметром Т-образных дренажей, которые устанавливались при открытых операциях. Несмотря на то, что в группах больных, которым производились ЧЧХД, ЭНБД, эндоскопическое стентирование уровень билирубина был достоверно выше, все методы, кроме холецистостомии продемонстрировали эффективное влияние на уровень гипербилирубинемии.

Анализ результатов оценки регрессии органной дисфункции у пациентов с тяжелым острым холангитом, выяснилось, что этот показатель составил $20,4 \pm 11,4$ часа для эндоскопических методов, $31,1 \pm 17,4$ часа для антеградных способов, при этом $p=0,064$, то есть различия были статистически недостоверны.

Переходя к непосредственному изучению результатов различных видов первичных оперативных вмешательств, следует отметить, что при анализе данных в проспективной группе, мы обратили внимание на разнородность данных в группах острого холангита доброкачественной и злокачественной этиологии, поэтому дальнейшие сведения, полученные в ходе исследования будут представлены с учетом природы острого холангита.

4.2.1 Результаты эндоскопических методов лечения в проспективной группе исследования

Эндоскопическое оперативное лечение применялось в 430 случаях у пациентов основной группы. При этом, эндоскопическая папиллосфинктеротомия выполнялась только в подгруппах с доброкачественным билиарным блоком ($n=327$). При этом следует отметить, что еще в 18 случаях первичное выполнение ЭПСТ было неэффективным, поэтому указанные пациенты вошли в группу открытых вмешательств ($n=2$) и группу ЧЧХД ($n=16$). В итоге добиться надежной декомпрессии при ЭПСТ

удалось в 94,8%. У 28 пациентов в ходе ФГДС было выявлено вклинение конкрементов ампулу БДС (рис.4.6) и в этих случаях производили экстренную ЭПСТ, несмотря на степень тяжести острого холангита.



Рисунок 4.6. Эндофото. Вклинение конкремента в ампулу БДС до и после папиллотомии. Пациент А. И/Б 886264.

В таких случаях для обеспечения эффективного и безопасного рассечения ампулы дуоденального сосочка использовали игольчатый папиллотом вместо струнного.

Также в 42 (13,1%) наблюдениях группы ЭПСТ наблюдались парапапиллярные дивертикулы, существенно затруднявшие проведение вмешательства, однако применяемая методика двойной канюляции вирсунгова протока и общего желчного протока (рис. 4.7) позволила эффективно выполнить папиллосфинктеротомию.



Рисунок 4.7. Эндофото. Устье дивертикула ДПК, использование метода двойной канюляции. Пациент У. И/Б 190911

Наличие стриктуры общего желчного протока, расположенной проксимальнее БДС, потребовало выполнение 27 пациентам (8,3%) последующего стентирования зоны стриктуры пластиковым стентом (рис. 4.8).



Рисунок 4.8. Эндофото. Стентирование общего желчного протока после ЭПСТ. Пациент Б. И/Б 830790.

Первичное стентирование общего желчного протока выполняли пластиковыми стентами 7-10 фр в 35 случаях доброкачественных стриктур холедоха и при наличии крупных конкрементов (более 12мм), причем 34 больных этой группы относились к холангиту тяжелой степени. Указанная методика использовалась преимущественно у тяжелых пациентов, так как позволяла добиться эффективного дренирования желчных протоков, избежав травматичного ЭПСТ, тем самым минимизируя риски послеоперационных осложнений и обеспечивая оптимальный темп декомпрессии. Также рассматриваемая технология применялась в 24 наблюдениях при дистальных опухолевых стриктурах общего желчного протока и в 4 случаях проксимальных стриктур, явившихся причиной острого холангита. Однако, следует отметить, что у всех 4 больных наблюдались осложнения в виде дислокации или обтурации стента. Поэтому, исходя из представленного опыта можно сделать вывод, что эндоскопическое стентирование при проксимальных опухолевых стриктурах желчных протоков не является оптимальным методом декомпрессии при остром холангите.

Еще одним малотравматичным методом билиарной декомпрессии при остром холангите является эндоскопическое назобилиарное дренирование желчных протоков (рис.4.9). Данный способ декомпрессии применялся в 40 (5,4%) случаях проспективной группы, в основном у пациентов с тяжелым течением заболевания.

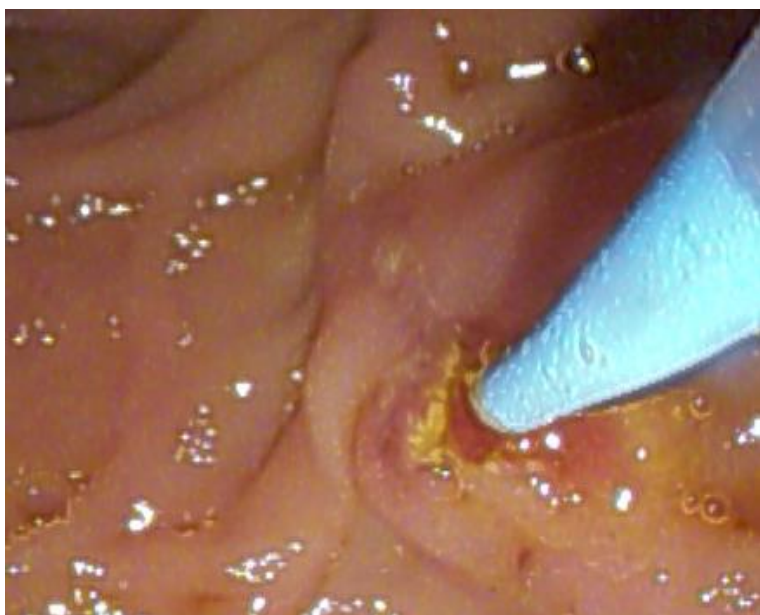


Рисунок 4.9. Эндофото. Вид установленного назобилиарного дренажа. Пациент Н. И/Б 808033.

Существенные особенности методики, положительно отличающие его от других способов декомпрессии- отсутствие необходимости выполнения рассечения ампулы БДС, управляемость дренажа, возможность санации желчных протоков, приемлемый темп декомпрессии. Однако, в 3 (7,5%) наблюдений отмечалась миграция дренажа и возникала необходимость повторного вмешательства. К тому же пациенты отмечают существенный дискомфорт от стояния дренажа через носовой ход. Тем не менее, с учетом достаточной простоты эндоскопической манипуляции и эффективной декомпрессии желчевыводящих путей, можно рекомендовать указанный способ в качестве первичной дренирующей операции у пациентов с острым холангитом тяжелой степени и в случаях прогнозируемых высоких периоперационных рисков.

Переходя к анализу непосредственных результатов эндоскопических методик декомпрессии в проспективной группе исследования, стоит обратить внимание, что данная категория манипуляций все чаще выполняется повсеместно в экстренных хирургических стационарах и может быть признана

наиболее эффективной, безопасной и позволяет обеспечить лучшее качество жизни пациентам с острым холангитом. Средняя длительность вмешательств составила $44,3 \pm 18,6$ минут.

Осложнения эндоскопических операций в проспективной группе исследования представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11. Осложнения эндоскопических методик дренирования желчных протоков в основной группе исследования.

Осложнения	Количество, n (%)	Степень по Clavien–Dindo (2004)
Кровотечение в зоне папиллотомии	4(0,9%)	II, IIIa
Резидуальный холедохолитиаз	9 (2,1%)	IIIa, IIIb
Дислокация стента (НБ дренажа)	7(1,6%)	III a
Острый панкреатит, не потребовавший оперативного лечения	31 (7,2%)	II, IIIa
Острый панкреатит, потребовавший оперативного лечения	3 (0,7%)	IIIb
Перфорация ДПК	1 (0,2%)	IV
Вклинение корзины Дормиа в ампулу БДС	1 (0,2%)	IIIb

Продолжение таблицы 4.11. Осложнения эндоскопических методик дренирования желчных протоков в основной группе исследования.

Перфорация холедоха	2 (0,4%)	IV
Всего	58 (13,5%)	

При детальной оценке осложнений эндоскопических методов декомпрессии, выяснено, что нежелательные явления после ЭПСТ встречались в 29 (8,9%), после НБД и эндоскопического стентирования в 4(10%) и 15 (23,8%) наблюдений. Из представленных данных можно сделать вывод, что несмотря на относительно невысокий общий уровень послеоперационных осложнений, высок удельный вес тяжелых нежелательных явлений, к тому же использование эндоскопического стентирования для первичной билиарной декомпрессии продемонстрировало значимо высокий уровень осложнений, превышающий 20%. Летальность в группе составила 6,0% (26 из 430 пациентов), что при анализе литературных данных позволяет сделать вывод об относительной безопасности ретроградных методов в лечении пациентов с острым холангитом.

4.2.2 Результаты антеградных методов билиарной декомпрессии в проспективной группе исследования.

Вопрос о выборе способа неотложной билиарной декомпрессии до сих пор остается открытым. Не существует единого мнения относительно выбора оптимального метода дренирования желчных путей. Несмотря на значительные успехи и хорошие результаты ретроградных оперативных вмешательств, повсеместное их применение не представляется возможным. Прежде всего это касается пациентов с опухолевым поражением гепатопанкреатобилиарной зоны, больных с проксимальным уровнем блока, а также находящихся в критическом состоянии.

Принимая во внимание результаты ретроспективного анализа результатов лечения пациентов контрольной группы нами были более четко сформулированы показания к антеградной желчной декомпрессии. Тем не менее в период 2014-2016 года в проспективной части исследования удельный вес антеградных операций был выше, чем в 2016-2021 г.

В проспективной части исследования антеградное дренирование выполнено в 129 (17,0%) случаях. Преимущественно производили наружное чрескожное чреспеченочное холангиодренирование (рис. 4.10) – 111 (86,0%), в 23 (14,0%) наблюдениях – чрескожную чреспеченочную холецистостомию и в 5 случаях на этапе набора материала наружно-внутреннее холангиодренирование.

При анализе основной и контрольной групп исследования, в проспективной группе оказалось больше пациентов с злокачественной природой билиарного блока – 119 (92,2%). Во всех 10 наблюдениях антеградного дренирования в проспективной группе больных с доброкачественным характером билиарного блока данный метод использовался при невозможности применения эндоскопических методов.



Рисунок 4.10 – Интраоперационная холангиограмма при наружном антеградном дренировании желчных протоков. Пациент А. И/Б 674900.

Антеградные методы декомпрессии оказались эффективным у всех больных проспективной группы вне зависимости от уровня билиарного блока и этиологического фактора, что выгодно отличает эту группу манипуляций от эндоскопических способов.

Средняя длительность антеградных оперативных вмешательств вне зависимости от их вида составила $37,9 \pm 10,5$ минут, что достоверно отличается от эндоскопических методов лечения.

Осложнения после антеградных вмешательств возникли у 28 (21,7%) больных, при этом при анализе структуры осложнений (табл. 4.12) обращает на себя тот факт, что большинство из них не требовали повторных вмешательств и не отмечалось летальных исходов, непосредственно обусловленных оперативным вмешательством.

Таблица 4.12. Структура послеоперационных осложнений в группе антеградного дренирования желчных путей в проспективной группе.

Осложнения	Количество (%)	Степень по Clavien–Dindo (2004)
Внутрибрюшное кровотечение	5 (3,8%)	IIIb
Гемобилия, потребовавшая оперативного вмешательства	1 (0,8%)	IIIa
Гемобилия, не требующая оперативного вмешательства	11 (8,5%)	II
Миграция дренажа	4 (3,1%)	IIIa
Желчный перитонит	2 (1,6%)	IIIb
Острый панкреатит	5 (3,9%)	IIIb
Всего	28 (21,7)	

Летальность в группе антеградных методов составила – 12,4% (16 пациентов из 129) до второго этапа оперативного лечения. Еще 15 больных

погибли в позднем послеоперационном после выполнения вмешательств второго этапа.

Подводя итог, можно отметить, что антеградные методики отличаются крайне высокой долей успеха при остром холангите, не требуют эндотрахеального наркоза, относительно низкой продолжительностью, эффективность вне зависимости от уровня билиарного блока. Кроме того антеградные методы дренирования желчного дерева в неотложной хирургии позволяют решать не только лечебные, но и диагностические задачи.

4.2.3 Результаты открытых и первичных лапароскопических операций в проспективной группе исследования

Несмотря на то, что анализ прогностических факторов неблагоприятных исходов показал, что открытые вмешательства являются предиктором осложнений и летальности у больных с острым холангитом, полностью избежать указанных вмешательств в основной группе не представлялось возможным. Традиционным способом оперированы 7 больных с сочетанием острого холецистита и острого холангита, так как выполнить холецистэктомию и адекватное дренирование общего желчного протока у этих пациентов не представлялось возможным. При этом осложнения в виде инфекции области хирургического вмешательства наблюдались у 3(42,9%) больных, у 1 больного в послеоперационном периоде развился ОИМ, у одного ТЭЛА, летальность в этой группе оказалась ожидаемо высокой и составила 42,9%. В послеоперационном периоде погибли 3(42,9%) из 7 пациентов, причем среди них не было больных с острым холангитом тяжелой степени.

Также в случаях клинического сочетания острого холангита и острого холецистита в 42 случаях выполнялись лапароскопические холецистэктомии с дренированием общего желчного протока. Преимущественно дренировали холедох через культю пузырного протока, в 11 наблюдениях использовали

дренирование ОЖП по Керу. ЛСХЭ с дренированием выполнялись в 34 наблюдениях в группе острого холангита средней тяжести, в 2 тяжелой и в 6 легкой степени тяжести острого холангита. Несмотря на малую травматичность вмешательств, осложнения в виде желчеистечения развились в 7 (16,7%) случаев, миграции дренажа в 2 (4,8%), ИОХВ в 2 (4,8%). У двух пациентов диагностирован ОИМ, в 1 наблюдении ОНМК. Летальные исходы зарегистрированы в 9 (21,4%) случаев.

Таким образом обращает на себя внимание высокие показатели осложнений и летальности в группах открытых и лапароскопических операций у пациентов с острым холангитом в сочетании с острым холециститом. В проспективной группе исследования подтвердились данные о необходимости минимизации рассматриваемых операций у пациентов с острым холангитом.

Результаты гибридных оперативных вмешательств будут детально рассмотрены в главе 6 настоящего исследования.

4.2.3 Выбор видов и сроков оперативных вмешательств второго этапа

При применении двухэтапной тактики лечения после эффективной декомпрессии встает вопрос о необходимости и выборе оперативных вмешательств, направленных на устранение этиологического фактора, приведшего к острому холангиту. Также важны сроки выполнения этих процедур. После стабилизации общего состояния пациента (снижения уровня билирубина, купирования органной дисфункции и др.), выполнения комплексного обследования, направленного на уточнение основного заболевания, характера и распространенности опухолевого процесса, оценку коморбидности и планирование интраоперационных действий, производили операции второго этапа. Причем, пациенты, которым выполнялись НБД, временное эндоскопическое стентирование могли подвергаться нескольким

операциям, например ЭПСТ с литотрипсией и литоэкстракцией и лапароскопической холецистэктомии. Структура вмешательств второго этапа представлена в таблице 4.13. Всего в отсроченном порядке выполнено 435 операций 401 больному, что составило 54,6% от общего числа пациентов основной группы. В 117 наблюдениях применен одноэтапный подход к лечению острого холангита.

Таблица 4.13. Структура операций второго этапа, их осложнений и летальности в проспективной группе исследования.

Наименование операции	Количество	Осложнения	Летальность
ЭПСТ, литоэкстракция	51	4 (7,8%)	0
Энд. стентирование нитиноловым стентом	6	1 (17,5%)	0
ЧЧХД (наружно-внутреннее)	21	7 (33,3%)	3 (14,2%)
Лапароскопическая холецистэктомия	291	11(3,8%)	0
Панкреатодуоденальная резекция	34	16 (47,1%)	8(23,5%)
Формирование гепатикоеюноанастомоза	31	8(25,8%)	4(12,9%)
Гемигепатэктомия	1	1 (100%)	0
Всего:	435	48 (11,0%)	15(3,5%)

Сроки операций второго этапа для острого холангита легкой степени составили $6,14 \pm 4,23$ суток, среднего и тяжелого $9,3 \pm 8,7$ и $19,1 \pm 16,6$ дней соответственно. Крайне сложно определить критерии оптимального срока

операций второго этапа. Очевидно, что это должен быть персонифицированный подход к каждому пациенту, системно и взвешенно необходимо использовать такие критерии как наличие органной дисфункции, уровень билирубина, коморбидную патологию, объем планируемой операции, риски анестезии. При отсутствии противопоказаний в проспективной группе мы стремились к выполнению операций, направленных на устранение этиологического фактора в ту же госпитализацию.

Для определения подходов к срокам вмешательств, в проспективной группе нами были детально оценены результаты лапароскопических холецистэктомий у пациентов с нетяжелым острым холангитом, без осложнений после первичных вмешательств, перенесших ЭПСТ и санации желчных путей. Мы разделили 218 пациентов по срокам выполненного в плановом порядке оперативного лечения. ЛСХЭ была выполнена до 7 (3-7) суток после первичного вмешательства у 89 больных и в 129 случаях рассматриваемая операция выполнялась в сроки превышающие 7 суток (8-29 дней). Больные относились первично к острому холангиту легкой и средней степени, у всех пациентов было выполнено первичное оперативное вмешательство, отмечалась уверенная регрессия ССВР и продолжалась антибактериальная терапия. В подгруппах не было различий по полу, возрасту, степени тяжести заболевания. При оценке результатов мы отметили, что среднее время операции достоверно не отличалось ($58,1 \pm 21,4$ минут и $62,0 \pm 24,6$ минут в группах ранней и отсроченной холецистэктомии, $p=0,12$), также не было различий в летальности и количестве послеоперационных осложнений, В группе ранней холецистэктомии в 1 случае наблюдалась конверсия или конверсии на открытую холецистэктомию из-за технических сложностей, связанных с местными воспалительными изменениями при синдроме Мириззи 2 типа. В то же время длительность госпитализации для группы ранней холецистэктомии была достоверно меньше ($10,6 \pm 3,1$ дня против $16,2 \pm 5,4$ дня $p = 0,04$). Также продолжительность антибактериальной

терапии составила $6,8 \pm 1,1$ в группе пациентов, кому ЛСХЭ выполнялась до 7 суток, что существенно ($p=0,017$) отличалось от указанного параметра в группе отсроченных операций: $10,2 \pm 3,4$ дней.

Таким образом, ранняя холецистэктомия после перенесенного острого холангита легкой или средней степени тяжести безопасна для выполнения и позволяет сократить пребывание больных в стационаре и длительность антибактериальной терапии. При этом не выявлено отличий в количестве осложнений и послеоперационной летальности.

Результаты лапароскопических холецистэктомий говорят о безопасности данного вида операций в текущей госпитализации. Пациентам с опухолевым поражением гепатопанкреатобилиарной зоны выполняли паллиативные (стентирование, гепатикоеюноанастомоз на петле по Ру) и радикальные вмешательства.

К наиболее травматичным процедурам относилась панкреатодуоденальная резекция, которая выполнена 34 пациентам основной группы. Послеоперационные осложнения возникли у 16 пациентов (47,1%) больных. При анализе структуры интраабдоминальных осложнений отмечено, что чаще развивалась панкреатическая фистула (8 – 23,5% наблюдений), реже (5 – 14,7%) зафиксировано развитие гастростаза, у двух больных (5,9%) диагностировано такое грозное осложнение, как аррозивное внутрибрюшное кровотечение из сосудов зоны операции, в одном случае развилась ТЭЛА.

При формировании гепатикоеюноанастомоза на петле по Ру столкнулись с нежелательными явлениями в 8 (25,8%) случаях. Большинство из них составляли желчеистечение и отграниченные скопления жидкости в брюшной полости, возникшие вследствие несостоятельности анастомоза, только в 1 случае потребовалась релапаротомия для устранения последствий желчной фистулы.

Общая летальность на протяжении лечения пациентов проспективной группы отражена в таблице 4.14. Несмотря на значительное снижение этого

показателя по сравнению с ретроспективной группой исследования, при детальном рассмотрении структуры летальности в проспективной группе (табл. 4.15) можно сделать вывод о том, что оптимизированная тактика лечения больных с острым холангитом позволила существенно повлиять на результаты лечения пациентов с этим заболеванием доброкачественной этиологии, однако летальность в группе злокачественных причин острого холангита остается высокой. По-видимому различия в патофизиологии развития системной воспалительной реакции при разных этиологических факторах заболевания объясняют резистентность к изменяемой тактике лечения у больных с опухолевым поражением гепатопанкреатобилиарной зоны.

Таблица 4.14 Летальность в группах проспективной части исследования

Тяжесть холангита	Летальность
Легкий холангит	6 (3,7%)
Средней тяжести	25 (5,9%)
Тяжелый холангит	40 (26,3%)
Всего	71 (9,7%)

К значимым контрольным точкам результатов лечения пациентов также относятся показатели длительности госпитализации, пребывания в ОРИТ и сроков антибактериальной терапии. Эти данные для проспективной группы представлены в таблице 4.16.

Таблица 4.15 Структура летальности в проспективной группе исследования

Причина смерти	Доброкачественный			Злокачественный			Всего
	Легкий	Средний	Тяжелый	Легкий	Средний	Тяжелый	
							735

	129	329	108	33	72	44	
Сепсис	1 (0,8%)	3 (0,9%)	8 (7,4%)		1 (1,4%)	2 (4,5%)	
ПОН		2 (0,6%)	3 (2,8%)		2 (2,8%)	8 (18,1%)	
ОИМ	1(0,8%)	4 (1,2%)	9 (8,3%)	1 (3,0%)	1 (1,4%)	1 (2,3%)	
ОНМК		2 (0,6%)	2 (1,9%)	1 (3,0%)			
ТЭЛА		4 (1,2%)	2 (1,9%)		1 (1,4%)	1 (2,3%)	
Раковая интоксикация				2 (6,0%)	5 (6,9%)	4 (9,0%)	
Всего	2 (1,6%)	15 (4,6%)	24 (22,2%)	4 (12,1%)	10 (13,9%)	16 (36,4%)	71 (9,7%)
	41 (7,2%)			30 (20,1%)			

Для отражения изменений в результатах лечения после внедрения разработанного алгоритма диагностики и лечения, мы произвели сравнительную оценку с показателями ретроспективной группы. Динамика показателей осложнений и летальности представлена на рис. 4.11

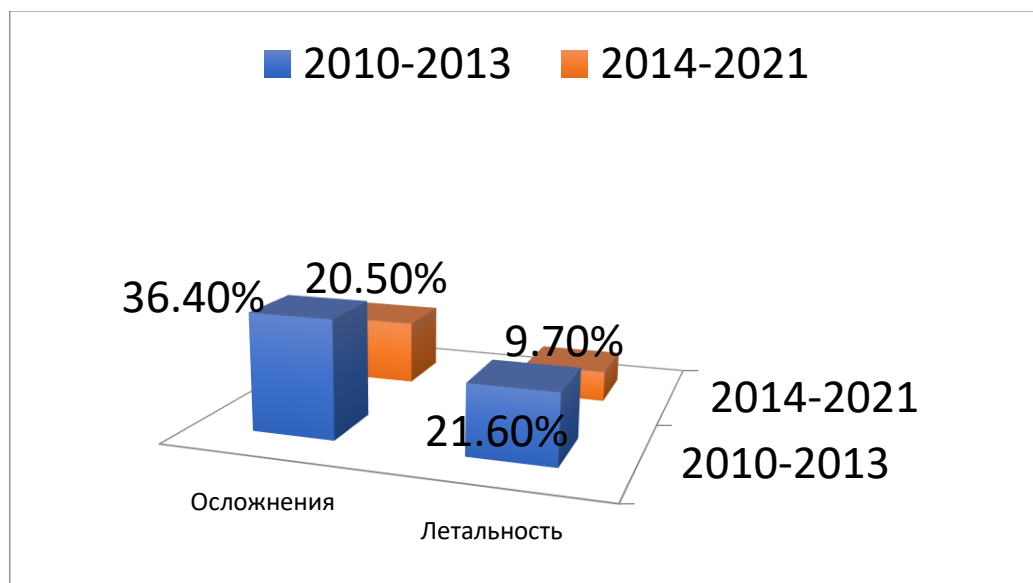


Рисунок 4.11. Сравнительные характеристики летальности и осложнений в ретроспективной и проспективной группах.

Таблица 4.16. Длительность госпитального периода, нахождения в ОРИТ, антибактериальной терапии для пациентов основной группы в зависимости от тяжести заболевания.

Тяжесть холангит	Койко-день, дни	Пребывание ОРИТ, часы	Длительность АБ-терапии, дни
Легкая	14±6,4	4,4±2,3	4,9±1,2
Средняя	18±7,2	8,1±6,4	7,9±3,5
Тяжелая	25±18,1	68,7±53,4	17,1±9,4
Значение p	<0,05	P1-2=0,64; p2-3,1-	<0,05

ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ХОЛАНГИТА У ПАЦИЕНТОВ ОСОБЫХ КАТЕГОРИЙ

С развитием современных технологий все большему количеству пациентов доступны трансплантации печени при ее заболеваниях в стадии декомпенсации. С ростом количества пациентов перенесших ортотопическую трансплантацию печени, растет и число больных с осложнениями данного оперативного вмешательства. С учетом особенностей течения патологических процессов у больных, находящихся на иммуносупрессивной терапии, атипичного течения острого холангита на фоне рубцовых стриктур после трансплантации, целесообразно рассмотреть эту проблему в отдельном разделе.

В проспективную группу исследования вошли 9 больных в анамнезе перенесших ортотопическую трансплантацию печени. Из них было 4 мужчины, 5 женщин. Средний возраст составил 52,3±13,4 года (27-62 года).

Срок после пересадки печени варьировал от 1 до 16 лет. Во всех случаях манифестацией заболевания являлись желтуха и боли в правом подреберье, с учетом особенностей иммунного статуса больных, лихорадки не было, при том, что трое пациентов при поступлении имели органную (почечную) дисфункцию, то есть относились к категории острого холангита тяжелой степени. Учитывая то, что неудача терапии у больных рассматриваемой группы может привести к печеночной недостаточности и необходимости ретрансплантации печени, антибактериальную терапию всем больным начинали с имипенема в сочетании с ванкомицином в расчетных дозах с учетом клиренса креатинина.

Во всех случаях причиной холангита являлись стриктуры билиобилиарного анастомоза (рис. 5.1-5.2), причем в 2 (22,2%) наблюдениях имелись еще и проксимальные внутрипротоковые стриктуры. Средний уровень общего билирубина при поступлении составлял $125,6 \pm 43,2$ мкмоль/л, АЛТ и АСТ $154,4 \pm 101$ Ед/л и $109,3 \pm 58,7$ Ед/л соответственно.

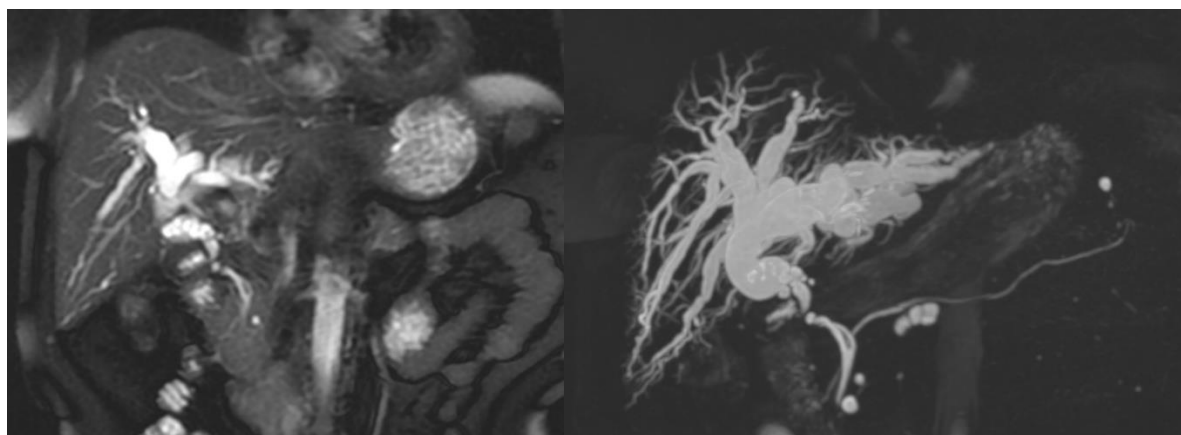


Рисунок 5.1. МР-холангиография Пациент Ж. 60 лет. (И/Б/ 1023278) Состояние после ортотопической трансплантации печени. Стриктура в области билиарного анастомоза. Осумкованная перипортальная гематома.

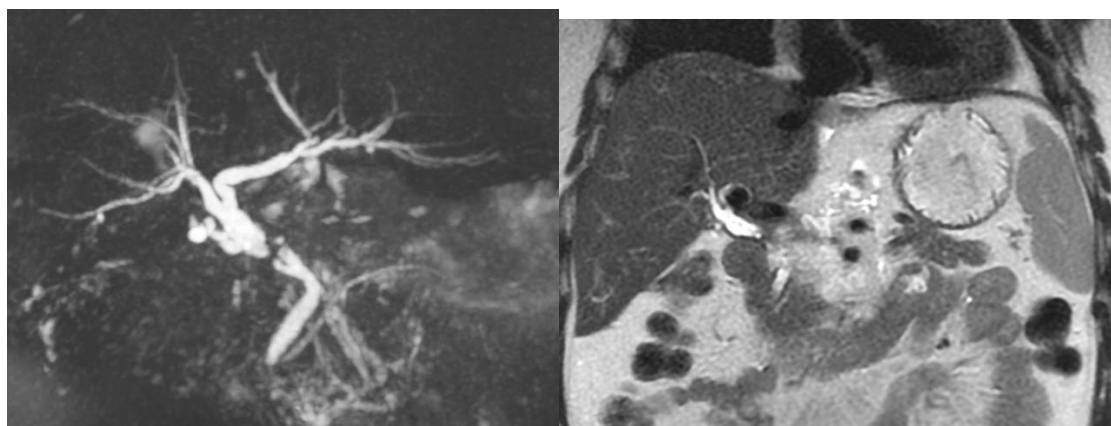


Рисунок 5.2. МР-холангиография. Пациент Б. 45 лет. (ИБ 976534). Состояние после ортотопической трансплантации печени. Протяженная стриктура в области билиарного анастомоза.

Обращает на себя внимание склонность к лейкопении у всех больных рассматриваемой категории. Среднее значение лейкоцитов составляло $2,9 \pm 2,1 \times 10^9/\text{л}$. Средний размер внутрипеченочных протоков составлял $3,4 \pm 1,2 \text{ мм}$. С учетом перенесенной операции в анамнезе вероятность успеха чрескожного антеградного дренирования была оценена как низкая. Поэтому методом выбора являлась ЭРХПГ и стентирование зон сужения пластиковыми стентами. В 8 (88,9%) случаев, несмотря на трудности канюляции и длительность процедуры, удалось выполнить указанную манипуляцию. В 1 (11,1%) случае попытки ЭРХПГ оказались безуспешными. При повторной операции у данной пациентки произведена пункция правого долевого протока под УЗИ контролем и проведение гидрофильного проводника диаметром 0,35 фр. В просвет ДПК с одновременным захватом его дуоденоскопом и последующим эндоскопическим стентированием (рис. 5.3).



Рисунок 5.3. МР-холангиография. Пациент Д. 56 лет. (И/Б 675431). Состояния после ортотопической трансплантации печени, эндобилиарного протезирования, замены стентов.

Регрессия органной дисфункции и гипербилирубинемии достигнута во всех наблюдениях. В 1 (11,1%) случае развилось осложнение: перфорация холедоха в зоне стриктуры анастомоза с формированием ограниченного затека, потребовавшего дренирования под контролем УЗИ и назначением дополнительной антибактериальной терапии. В 1 случае через 1,5 месяца после стентирования пациентка поступила в клинику повторно с признаками генерализованной инфекции. При МР-холангиографии было выявлено, что из-за недостаточности декомпрессии сформировались абсцессы в печени (рис. 5.4).

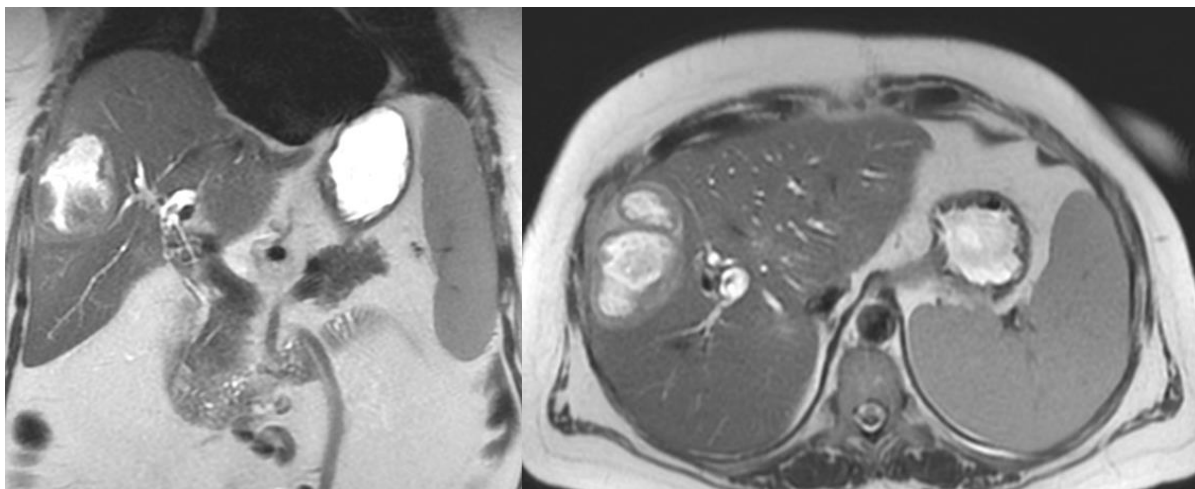


Рисунок 5.4. МР-холангиография. Пациентка Д. 56 лет. (И/Б 675431) Состояния после ортотопической трансплантации печени, эндобилиарного протезирования, замены стентов. МР-признаки многокамерного абсцесса в S8-S5 печени. Стриктура в области билиарного анастомоза.

Применялась тактика повторного стентирования и дренирования абсцессов под УЗИ-навигацией. Из 9 пациентов 6 потребовали повторных стентирований в сроки от 3 месяцев до 4 лет после первичных вмешательств. Летальных исходов в рассматриваемой группе пациентов не было.

Таким образом, пациенты с острым холангитом на фоне ишемических и рубцовых стриктур общего желчного протока после ортотопической трансплантации печени составляют отдельную проблему современной неотложной хирургии. Исходя из полученных результатов лечения, методом выбора является ретроградное эндобилиарное стентирование. Антибиотикотерапию у таких пациентов следует начинать эмпирически с препаратов группы карбапенемов.

Отдельной проблемой в неотложной хирургии может считаться острый холангит у беременных. С увеличением среднего возраста беременных в РФ, роста числа пациентов с ЖКБ, отсутствием систематической диспансеризации населения, растет и число пациенток, находящихся на различных сроках гестации с острым холангитом. В проспективной группе исследования в 3

случаях наблюдали указанное заболевание у беременных. В 1 наблюдении у больной острый холангит легкой степени диагностирован в сочетании с острым калькулезным холециститом и холедохолитиазом на 18 неделе гестации. Выполнена лапароскопическая холецистэктомия с наружным дренированием общего желчного протока по Холстеду. Дренаж оставлен до наступления родов, после чего в плановом порядке выполнена ЭРХПГ, ЭПСТ. У 1 пациентки холедохолитиаз, осложненный легким холангитом был выявлен на 34 неделе гестации, отмечалась положительная динамика в виде регресса ССВР и механической желтухи на фоне консервативной и антибактериальной терапии. В 1 случае острого холангита средней степени тяжести, отсутствия динамики на фоне терапии выполнено гибридное оперативное вмешательство. Для демонстрации возможностей одноэтапного лечения у беременной во 2 триместре, клиническое наблюдение представлено ниже.

Больная Р., 35 лет поступила в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе 05.06.2017 в состоянии средней тяжести. Предъявляла жалобы на боли в эпигастрии, тошноту, пожелтение кожных покровов, повышение температуры тела до 38,60 С. Обследована в отделении экстренной медицинской помощи. Поставлен предварительный диагноз: ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Холедохолитиаз. Механическая желтуха. Острый холангит средней степени тяжести. Угрожающие преждевременные роды 20-21 недель.

В анамнезе у пациентки привычное невынашивание беременности. Страдала ЖКБ в течение 3 лет до настоящего заболевания. От проведения манипуляций с использованием рентгеновских методик категорически отказывалась.

В анализах крови обращали на себя нарастающий лейкоцитоз (до 22,4 х 10⁹/л), гипербилирубинемия (128,6 мкмоль/л). Активность АЛТ-183 Ед/л, АСТ-81 Ед/л. ФЭГДС - Катаральный бульбит. На момент осмотра данных за вклинение конкремента в устье БДС не обнаружено. По данным УЗИ плода – прогрессирующая беременность 20-21 недель.

При МРТ брюшной полости выявлено, что желчный пузырь не увеличен, размерами 6,9х2,3 см, форма деформирована за счет перегибов в шейке и дне. Стенка не утолщена. Содержимое неоднородное – густая желчь и множественные конкременты размерами до 0,9 см. Паравезикальная клетчатка не изменена. (Рис.5.16) При МР-холангиографии внутри- и внепеченочные протоки расширены. Внутривнутрипеченочные протоки расширены до 9,8 мм. Общий печеночный проток расширен до 15,2 мм. В проекции шейки желчного пузыря определяется конкремент размерами 9,4х7,4 мм, выступающий в просвет общего печеночного протока. Холедох в дистальных отделах не расширен - 3,0 мм.

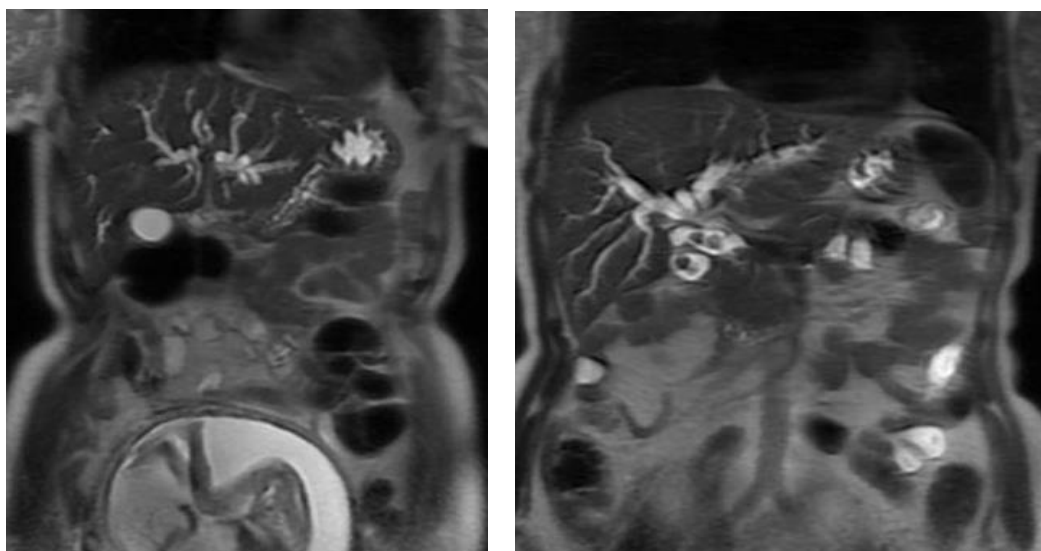


Рисунок 5.16 а. МРТ живота. Визуализируются расширенные протоки и плод в матке. Б. МР-холангиограмма. Визуализируются конкременты в желчном пузыре и общем желчном протоке. Больная Р. и/б 32443, 2017 год.

С учетом риска преждевременных родов, прогрессирующей гипербилирубинемии, клиникой острого холангита, консилиумом принято решение об одноэтапном лапароскопическом хирургическом лечении. Предоперационный диагноз: ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Синдром Мириззи 2 типа (по Csendes). Механическая желтуха. Острый

холангит средней степени тяжести (Grade II – TG-13). Привычное невынашивание беременности. Угроза преждевременных родов 21-22 нед.

06.06.2017 выполнена лапароскопическая холецистэктомия, холедохотомия, литоэкстракция, дренирование ОЖП по Керу. Интраоперационно выявлен холецисто-холедохеальный свищ (Синдром Мириззи 2 типа). Выполнена холецистотомия по передней стенке желчного пузыря (рис.5.17), холедохотомия через свищевой ход, холедохоскопия, литоэкстракция и санация внепеченочных желчных протоков. Оперативное вмешательство завершено дренированием общего желчного протока по Керу и контрольным дренированием подпеченочного пространства.

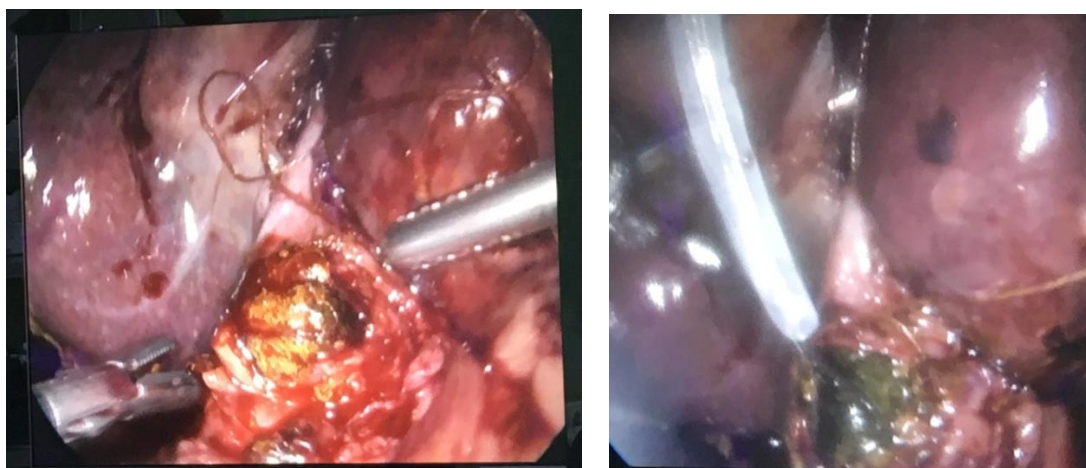


Рисунок 5.17. Интраоперационное фото, холедохотомия и литоэкстракция корзиной Дормиа. Больная Р. и/б 32443, 2017 год.

В раннем послеоперационном периоде отмечалась стойкая положительная динамика в виде нормализации клинического и биохимического анализов крови, нормализации температуры тела. При контрольной МР-холангиографии дефектов наполнения не выявлено, отмечалась регрессия признаков билиарной гипертензии. Дебит желчи составлял 150-200 мл в сутки. 13.06.2017 г. дренаж ОЖП перекрыт.

Пациентка выписана на амбулаторное лечение на 10 сутки послеоперационного периода. На 16 сутки госпитализирована в многопрофильный стационар на акушерское отделение для оценки состояния плода и профильного лечения. Патологии со стороны органов брюшной полости не выявлено.

В дальнейшем беременность протекала без признаков патологии. Больная находилась под наблюдением акушеров, хирургов, систематически контролировались клинические и биохимические анализы крови, выполнялись УЗИ органов живота.

На 36 неделе выполнено кесарево сечение. Родилась доношенная девочка 8/9 баллов по шкале Апгар.

Через месяц после родоразрешения пациентка госпитализирована в НИИ скорой помощи для удаления дренажа и контрольного обследования. Выполнена чрездренажная холангиография (рис.5.18) Патологии не выявлено, дренаж удален. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.



Рисунок 5.18. Контрольная холангиограмма. Умеренное расширение общего желчного протока, отсутствие дефектов наполнения. Больная Р. и/б 32443, 2017 год.

При контрольной МР-холангиографии через 8 месяцев после вмешательства дефектов наполнения и стриктур общего желчного протока не выявлено

Таким образом, одноэтапное малоинвазивное лечение холецистохоледохолитиаза, осложненного синдромом Мириззи, механической желтухой и острым холангитом может применяться у пациенток во втором триместре беременности как альтернатива сложившейся двухэтапной тактике.

ГЛАВА 6 ГИБРИДНЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ХОЛАНГИТОМ.

6.1. Современные возможности гибридных вмешательств в лечении холедохолитиаза, как причины острого холангита.

Данные многих исследований показывают, что тактика двухэтапного лечения пациентов с острым холангитом способствует улучшению непосредственных результатов и может применяться в большинстве современных стационаров. Однако, несмотря на общепринятые подходы, в последнее время все чаще встречаются сообщения о возможности одноэтапного лечения при соблюдении условий тщательного отбора пациентов, а также наличия необходимого оборудования и подготовленных специалистов.

По данным различных авторов [11; 44, 118] холецистохоледохолитаз встречается в 8-18 % случаев всех симптомных форм желчно-каменной болезни.

Сочетание хронического калькулезного холецистита с холедохолитиазом, явившимся причиной острого холангита в проспективной группе больных наблюдалось в 51,4 % случаев, то есть составляли более половины от общего числа пациентов. В рассматриваемой категории больных необходимо произвести холецистэктомию и удаление конкрементов общего желчного протока, иногда дополнить вмешательство дренированием (стентированием) желчных путей. Достижение указанных целей может быть выполнено в различных сочетаниях, разнесенных во времени. С учетом общепринятой практики и повсеместного внедрения малоинвазивных технологий, удаление желчного пузыря во всех случаях производится лапароскопическим способом. При этом конкременты из билиарного тракта удаляются до, после или во время выполнения холецистэктомии. У каждого

подхода имеются свои преимущества и недостатки [106]. Выбор метода оперативного вмешательства в основном зависит от развития направления гибридной хирургии в стационаре, опыта бригады, доступности современных технологий. В опубликованных исследованиях [134] не отмечено статистически значимых различий в количестве осложнений и значений летальности между одноэтапным и разнесенными во времени вмешательствами при холецистохоледохолитиазе. В то же время существует ряд достоинств методики одномоментной литоэкстракции из желчных протоков и лапароскопической холецистэктомии. Прежде всего они связаны с качеством жизни пациентов. Нет необходимости проведения двух последовательных анестезий, в случае острого холангита, при большинстве вмешательств не требуется длительного наружного дренирования билиарного тракта. И одновременно, ряд исследователей говорят о снижении частоты послеоперационных панкреатитов при одномоментных операциях. Однако, в проведенном группой авторов [254] метаанализе различных опубликованных исследований, было показано, что у больных с одномоментным решением нескольких хирургических проблем, вероятность желчеистечения в послеоперационном периоде выше. В рассматриваемой работе оптимальным способом лечения холедохолитиаза был признан метод, заключающийся в комбинации лапароскопической холецистэктомии и ЭПСТ. Все чаще встречаются исследования, относящие гибридные процедуры к компонентам программы ускоренного выздоровления пациентов с холедохолитиазом [157]. В указанных работах показано, что сочетание лапароскопической холецистэктомии с эндоскопической литоэкстракцией снижает стоимость лечения в клинике и достоверно способствует уменьшению нахождения пациентов в стационаре в сравнении с общепринятой методикой выполнения отсроченной холецистэктомии после ЭПСТ.

В последние несколько лет в своих клинических рекомендациях Всемирное общество неотложной хирургии (The World Society of Emergency

Surgey - WSES) и Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver - EASL) рассматривают гибридные операции как возможную альтернативу двухэтапному последовательному лечению холецистхоледохолитиаза при условии достаточной оснащенности стационара и наличия опытных специалистов. [200].

Различными авторами предлагаются десятки способов одномоментных гибридных вмешательств, суть которых сводится к нескольким типам процедур: лапароскопическая холецистэктомия и выполнение ЭПСТ под контролем дуоденоскопа без использования рентгена [70], лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с антеградной папиллотомией под контролем дуоденоскопа [86], ЛСХЭ с одновременным выполнением транспузырной баллонной дилатации большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки и литоэкстракцией [176], ЛСХЭ в сочетании с ЭПСТ с рентгеновским контролем, лапароскопическая холецистэктомия с одновременным выполнением холедохоскопии с литоэкстракцией через холедохотомическое отверстие или через пузырный проток [70], методика Rendezvous (сочетающая в себе антеградную канюляцию общего желчного протока во время холецистэктомии и ЭПСТ без необходимости рентген-контроля) [67]. Последние два рассматриваемых способа кроме преимуществ общих для всех гибридных процедур, отличаются еще и отсутствием необходимости применения ионизирующего излучения, что может широко использоваться в хирургии холедохолитиаза и острого холангита у беременных.

Несмотря на то, что первые публикации о гибридных вмешательствах в России появились в 90-е годы 20 века [75], они не получили значительного распространения ввиду, прежде всего, из-за организационных сложностей и отсутствия технологических возможностей и подготовленного персонала.

При оценке исходов лечения как в ретроспективной, так и в проспективной группах настоящего исследования, обращал на себя тот факт, что непосредственные результаты, количество осложнений и значения

летальности были сопоставимы при одноэтапном и двухэтапном лечении в группе больных с острым холангитом легкой степени доброкачественной этиологии.

В клинике Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе широкое применение гибридные технологии нашли с 2012 года. Технологический прогресс, улучшение систем визуализации, возможность комбинирования лапароскопического и эндоскопического оборудования в одной стойке, наличие гибридной операционной послужили толчком для внедрения рассматриваемых технологий при лечении осложненных форм ЖКБ.

6.2. Модифицированные методики выполнения гибридных оперативных вмешательств при остром холангите доброкачественной этиологии.

Гибридные операции заключаются в сочетании нескольких технологий (лапароскопии, эндоскопии, рентгена). При этом, как правило участвует одна хирургическая бригада, имеющая специализацию и опыт эндоскопических выполнения эндоскопических операций. В случае комбинации лапароскопической холецистэктомии с ЭПСТ, целесообразно участие двух бригад (хирургической, эндоскопической).

Все вмешательства проводятся под общей комбинированной анестезией в положении пациента на операционном столе на спине с разведенными ногами или в положении на спине с приподнятым правым боком для обеспечения более удобного доступа к БДС дуоденоскопом. Осуществляется положение Фовлера с опущенными ногами и ротацией стола на 15—20° вправо. Лапароскопическую стойку(консоль с видеолапароскопическим оборудованием) располагали справа от операционного стола на уровне грудной клетки больного. В случае комбинации лапароскопической холецистэктомии с ЭПСТ, хирург располагался между ног пациента. При

проведении холедохоскопии и литоэкстракции в сочетании ЛСХЭ оперирующий специалист находился слева от пациента (рис. 6.1 а). При проведении ЭПСТ эндоскопист располагался в районе левого плеча больного (рис. 6.1 б).

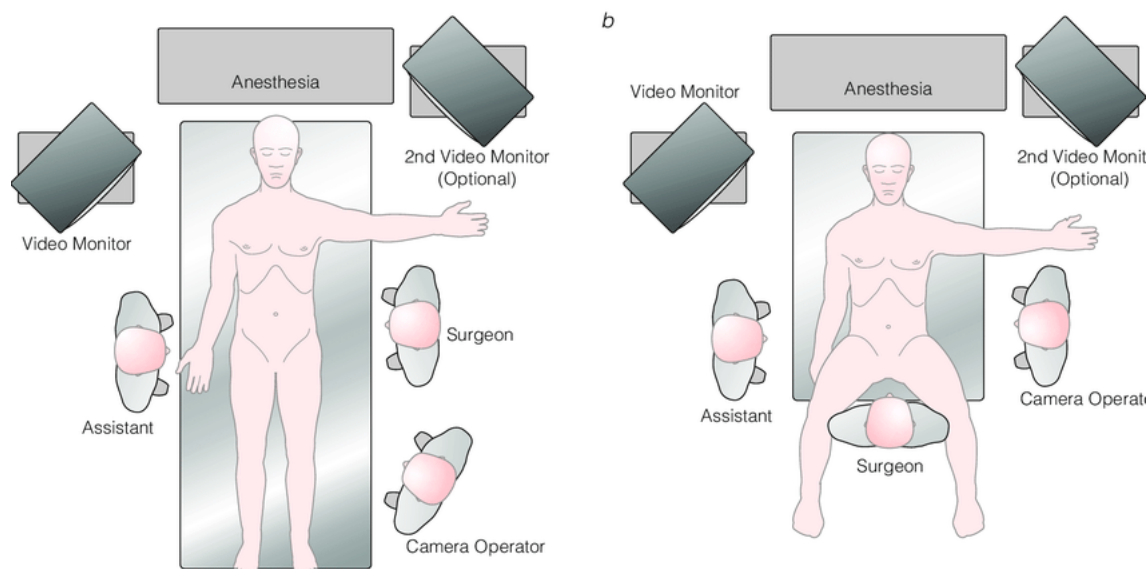


Рис. 6.1. Расположение хирургической и эндоскопической бригады при проведении холедохоскопии в сочетании с ЛСХЭ.(а), при выполнении ЛСХЭ в сочетании с ЭПСТ(б).

Оперативные вмешательства можно условно разделить на несколько последовательных этапов: 1) лапароскопическая мобилизация желчного пузыря, пузырного протока и элементов печечно-двенадцатиперстной связки; 2) доступ в желчные пути (холедохотомия, через пузырный проток, или канюляция БДС); 3) диагностика билиарного блока (характер, уровень, количество конкрементов); 4) эндоскопическая литоэкстракция; 5) контроль состояния желчевыводящих путей после устранения билиарного блока (холедохоскопический или рентгенологический); 6) закрытие доступа к желчным путям, при необходимости билиарное дренирование; 7) этап холецистэктомии.

Лапароскопический доступ осуществляли при помощи 4 троакаров. Первый использовали для применения лапароскопа (10 мм), по методике Хассона устанавливали его в 1 см ниже пупка, второй (основной манипуляционный) троакар диаметром 12 мм устанавливали в 2 см ниже мечевидного отростка по срединной линии, два дополнительных манипуляционных троакара размещали в правом подреберье по среднеключичной линии и на 3-4 см ниже по передней подмышечной линии. Рабочее давление углекислого газа в брюшной полости достигало 10-12 мм рт.ст. Выполняли ревизию брюшной полости: оценивали наличие и количество выпота, состояние стенки желчного пузыря, инфильтративные и рубцовые изменения в области печечно-двенадцатиперстной связки. Затем вскрывалась брюшина области треугольника Кало и над передней стенкой общего желчного протока при помощи монополярного крючка. Для большей мобильности желчного пузыря и профилактики травмирования внепеченочных желчных путей сначала выделяли пузырную артерию, клипировали ее и пересекали, выделяли пузырный проток на максимальном протяжении от шейки пузыря до места впадения его в общий желчный проток. Следующим этапом осуществляли клипирование проксимальной части пузырного протока. На этом этапе важным аспектом является повторная оценка анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны по визуальным данным предоперационного планирования (снимки КТ, МР-холангиографии, УЗИ).

В половине случаев наблюдений для оценки архитектоники желчных путей, определения актуальных размеров и положения конкрементов выполняли пункционную интраоперационную холангиографию. Под лапароскопическим контролем в участке пузырного протока дистальнее ранее наложенной клипсы прокалывали его стенку и вводили до 20 мл 76% урографина, производили контроль при помощи С-дуги. (рис. 36).



Рис. 6.2. Интраоперационная пункционная холангиограмма, выполненная через пузырный проток. Видны множественные дефекты наполнения (конкременты) в общем желчном, общем печеночном и левом долевым протоках. Пациент К. и/б 786543.

После определения состояния желчевыводящих путей, принимали решение о способе литоэкстракции. При выборе метода литоэкстракции руководствовались критериями, предложенными J. Rogers (2010), которые включают оценку размера и количества конкрементов, особенности анатомии общего желчного протока, состояние парафатеральной зоны, диаметра пузырного протока.

В случае единичных крупных конкрементов (более 12 мм), отсутствия инфильтрации печечно-двенадцатиперстной связки и ее рубцовой деформации, производили холедохотомию, которую выполняли продольно, максимально близко к верхнему краю двенадцатиперстной кишки. Указанный

вариант доступа в общий желчный проток является наиболее благоприятным, так как в случае большого размера конкрементов возможно его продление в сторону конfluence долевых протоков, а также наиболее удобно выполнение шва холедоха и его дренирование (рис.6.3).

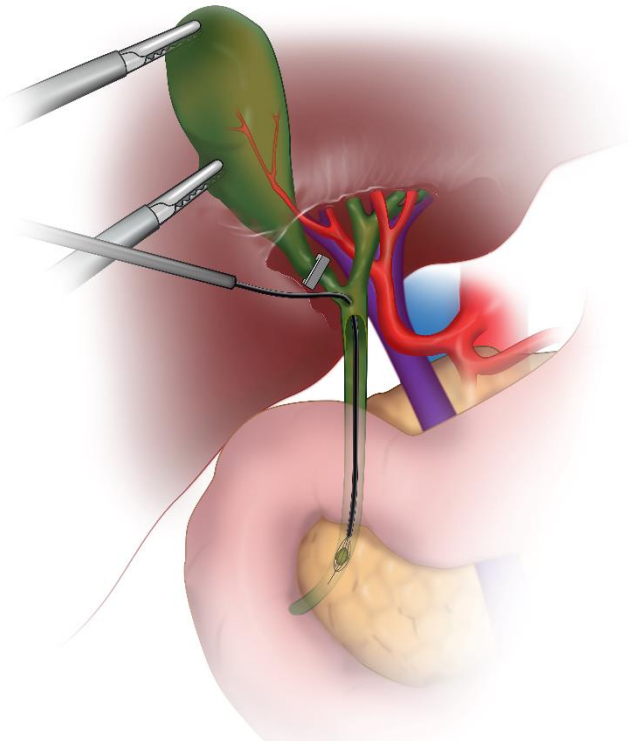


Рисунок 6.3. Схема выполнения литоэкстракции из общего желчного протока при доступе через холедохотомическое отверстие.

В случае наличия большого диаметра пузырного протока (более 6 мм), угла впадения его в ОЖП более 45° , единичных конкрементов небольшого размера (до 8 мм) целесообразно выполнение введения операционного видеохоледохоскопа через отверстие в пузырном протоке (рис. 6.4).

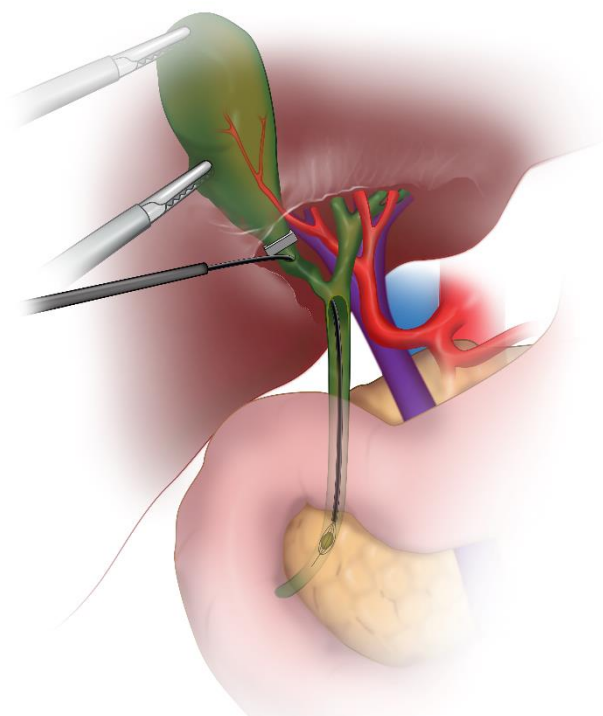


Рисунок 6.4. Схема выполнения холедохоскопии и литоэкстракции при доступе через пузырный проток.

Однако, эта методика, привлекающая хирургов возможностью в ряде случаев избежать холедохотомии, не лишена недостатков. Прежде всего это связано с тем, что из-за впадения пузырного протока в общий желчный под острым углом обычно удается провести эндоскоп только в дистальные отделы желчного дерева, тогда как осмотр долевых и общего печеночного протоков, как правило, невозможен. Отчасти избежать указанных особенностей помогает разработанная нами методика, заключающаяся в максимальной лапароскопической мобилизации пузырного протока, выпрямлении его и баллонной дилатации места слияния с общим печеночным протоком до диаметра 7-8 мм. При использовании видеохоледохоскопа диаметром 10 Фр (3,3 мм) этого бывает достаточно для выполнения полноценной ревизии билиарного тракта вплоть до субсегментарных протоков. Однако, необходимость литоэкстракции при помощи корзины Дормиа делает его более

ригидным и фактически полноценная литоэкстракция из проксимальных отделов желчных протоков оказывается технически невыполнимой. В некоторых клинических ситуациях, таких как синдром Мириззи или наличие короткого широкого пузырного протока, доступ через него является методом выбора.

Независимо от способа введения холедохоскопа, производится полноценная ревизия желчных протоков. Во время выполнения указанной процедуры необходимо аспирировать содержимое желчных протоков для выполнения бактериальных посевов с целью идентификации возбудителя инфекции и определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам. Далее исследование обязательно проводится при заполнении желчного дерева стерильным физиологическим раствором, который является хорошей оптической средой, способствует расправлению холедоха и помогает отмыть его просвет от взвеси сладжа и гноя при остром холангите. В литературе встречаются данные о необходимости добавления антибиотиков широкого спектра к перфузату во время хоангиоскопии для обеспечения санации желчных протоков. В ходе настоящей работы указанные методы не применялись. Во время рассматриваемого типа операций холангиоскопия является диагностической, оперативной и контрольной процедурой. Успешность и высокая диагностическая ценность холедохоскопии достигается за счет ее строгой систематичности. Нам представляется более целесообразным начинать осмотр желчного дерева с максимально проксимальных его отделов (сегментарных и субсегментарных). Для этого сначала находят слияние долевых протоков для определения контрольной точки исследования. Осмотр внутripеченочных протоков лучше начинать с более длинного левого, тем более что он, как правило, располагается по оси гепатикохоледоха. Следует отметить, что при выраженной длительной билиарной гипертензии эндоскоп свободно проходит

в участки желчного дерева 1-2 порядка. Далее осматриваются дистальные отделы желчного дерева. На наш взгляд следует считать правилом проводить осмотр каждого из участков протоков дважды при последовательном проведении эндоскопа вперед и при медленном его извлечении. С уменьшением диаметров наиболее распространенных моделей операционных холедохоскопов, проведение инструмента через папиллу в двенадцатиперстную кишку стало рутинной безопасной процедурой, позволяющей оценить состояние указанной анатомической области. При невозможности движения эндоскопа без физических усилий имеет смысл выполнить контрольную хоалагиографию, заполнив контрастом холедох через канал холедохоскопа. Это позволит избежать травм интрапанкреатической части общего желчного протока и диагностировать вклиненные в ампулу Фатерова соска конкременты, стриктуры и дистальные опухоли билиарного тракта.

Следует подчеркнуть, что кроме выявления характера билиарного блока при остром холангите имеет диагностическое значение еще и оценка состояния слизистой оболочки желчных протоков. Распространенный отек слизистой, множественные петехии, наличие фибрина на стенках протоков могут говорить о длительности и тяжести заболевания (рис. 6.5). Среди 90 больных, которым выполнялась холедохоскопия макроскопические признаки острого холангита были выявлены у 82 пациентов (91,1%). У 8 (8,9%) пациентов отсутствовали указанные стигмы острого холангита. При анализе, оказалось, что во всех восьми случаях клинические признаки заболевания появились до 24 часов до операции. Таким образом, наличие реактивных изменений на стенках желчных протоков, выявляемые при холедохоскопии, можно отнести к косвенным признакам длительности острого холангита.

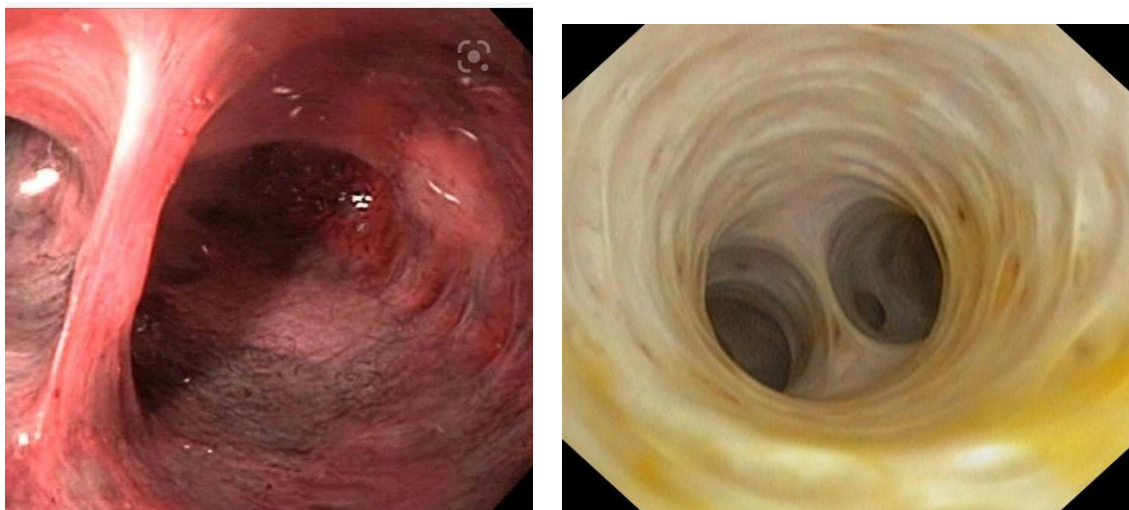


Рисунок 6.5. А) Эндокартина острого холангита (средней степени тяжести по клиническим данным). Пациент В. и/б 827654 Б) Эндокартина острого холангита (легкой степени по клиническим данным). Пациент Т. и/б 860065

В преобладающем большинстве случаев (93,6%) наших клинических наблюдений выявлялись конкременты расположенные ниже слияния долевых протоков. При выявлении камней мы использовали несколько способов литоэкстракции. Наиболее простой из них - это продолжающаяся аспирация содержимого протока в сочетании с плавным извлечением холедохоскопа из просвета желчных путей. При отсутствии фиксации, небольшие конкременты легко могут быть удалены таким способом. Однако, самым эффективным и распространенным вариантом захвата камней желчных протоков является применение расправляющихся эндоскопических корзин. В большинстве случаев (74,4%) в нашей работе использовали трехлепестковые нитиноловые корзины Dormia диаметром от 3 до 6 Фр. Проводили закрытую корзину на 5-6 мм за камень, медленно открывали ее до максимального диаметра и при постоянной подаче физиологического раствора захватывали конкремент, извлекая его вместе с эндоскопом. В пятой части случаев не удавалось завести камень между лепестками корзины. Тогда использовали зонд Фогарти размерами 3, 5, или 7 фр., который вводили в канал холедохоскопа или

параллельно ему, и под видеоконтролем осуществляли заведение дистальной части зонда за конкремент, затем раздували манжету и медленно извлекали его из просвета желчного протока вместе с зондом.

В 14 (12,8%) случаях из-за характеристик конкрементов (фиксированные, плотные, пигментные) нам не удавалось пройти инструментом между стенкой общего желчного протока и камнем. В таких случаях прибегали к специальным техническим приемам, позволяющим осуществить литоэкстракцию. Жестким гидрофильным проводником с острым концом под контролем эндоскопа производили надлом стенки конкремента, после чего меняли инструмент на гидрофильный проводник 0,35 мм, продвигая его мягкий конец вдоль стенки холедоха, пока он не проходил препятствие. Затем, по проводнику заводили корзину эндоскопического литотриптора, помещали конкремент между браншами инструмента и производили дробление камня с последующим его извлечением. В 2 (1,8%) клинических наблюдениях мы применяли методику контактной волновой литотрипсии во время холедохоскопии. Для этого использовали контактный комбинированный литотриптер Olympus ShockPulse-SE. Для фрагментации конкрементов применяли непрерывную ультразвуковую энергию с частотой 21 000 Гц с переменной подачей низкочастотной механической энергии 300 Гц. С учетом особенностей технических характеристик оборудования, заведение волновода происходило параллельно холедохоскопу. Использование указанного генератора через канал холедохоскопа не представляется возможным. Под контролем эндоскопа подводили конец волновода к передней грани конкремента и производили дробление. Обычно требовалось не более 2-3 активаций режима литотрипсии. Мелкие осколки аспирировались через канал волновода, а средние и крупные извлекали из желчных протоков при помощи корзины Хачина с зондом 1,7 фр., специальной корзинки в виде парашюта

(рис. 6.6) у которой отсутствует кончик, что позволяет раскрыть ее за зоной конкремента в слепую без риска нанесения травмы и перфорации протока.



Рисунок 6.6. Корзина Хачина в виде парашюта, используемая для литоэкстракции

После того как все конкременты были удалены, необходимо выполнить контрольное исследование на наличие резидуальных камней и отсутствия блока желчных путей. На этапе освоения методики, в первых 16 наблюдениях, мы выполняли контроль комбинацией холедохоскопии, и контрастной холангиографии. Однако, получив первые непосредственные результаты, пришли к выводу, что достаточно одного из методов контроля полноценности литоэкстракции. При выполнении холедохоскопии через пузырьный проток, удобно дренировать общий желчный проток по Холстеду-Пиковскому, герметизируя билиарный тракт при помощи рассасывающих нитей 3,0. (рис. 6.7). Это позволяет одновременно выполнить контрастирование желчных путей, оценить полноту литоэкстракции, исключить повреждение стенки протока во время балонной дилатации и степень эвакуации контраста в двенадцатиперстную кишку.

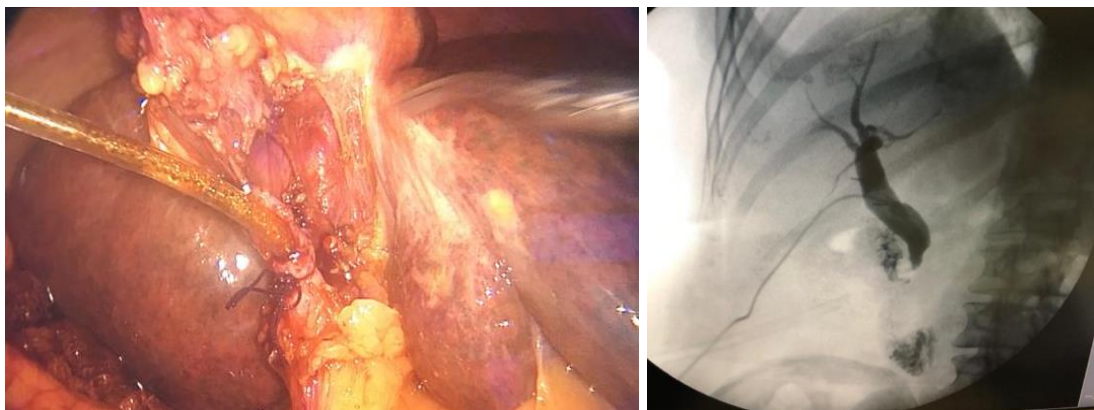


Рисунок 6.7. А) Герметизация пузырного протока после транспузырной холедохоскопии и дренирования общего желчного протока по Холстеду-Пиковскому. Б) контрольная интраоперационная холангиограмма. Пациент С. и/б 831571

При выполнении этапа литоэкстракции через холедохотомическое отверстие для адекватного заполнения желчных протоков контрастом требуется их эффективная герметизация, для чего необходимо либо выполнить глухой шов холедоха, либо дренирование его Т-образной трубкой. Эти манипуляции существенно увеличивают продолжительность вмешательства в случае выявления неудаленных конкрементов. Поэтому, мы придерживаемся тактики выполнения контрольной холангиоскопии у пациентов с холедохотомией. Эффективность рассматриваемых процедур для оценки адекватности санации желчных путей в нашем исследовании статистически не различалась, частота резидуального холедохолитиаза составляла 1,8% и 2,3% для контрольных холангиографии и холедохоскопии соответственно ($p=0,34$).

После того как мы убеждались в отсутствии конкрементов в желчных протоках, выполняли дренирование общего желчного протока. Для этого использовали несколько способов: по Холстеду-Пиковскому, по Керу, проведением пластикового стента в просвет ДПК. Выбор метода декомпрессии зависел от нескольких факторов: уверенности в адекватной

санации протоков, доступа для литоэкстракции, степени тяжести острого холангита, состояния желчевыводящих путей.

Следующим этапом выполнялась стандартная лапароскопическая холецистэктомия с удалением препарата и конкрементов в контейнере через субкисфоидальный разрез.

При выполнении в качестве разновидности гибридных вмешательств методики Rendezvous (Встреча -фр.) после мобилизации желчного пузыря, клипирования и рассечения пузырного протока в него заводили гидрофильный проводник диаметром 0,35 – 0,5 мм длиной 4 м и плавно продвигались антеградно до визуализации кончика проводника в просвете ДПК (при помощи дуоденоскопа). Через канал эндоскопа заводилась мягкая нитиноловая петля для захвата проводника, после чего он проводился через дуоденоскоп для выполнения дальнейших манипуляций (рис. 6.8.).

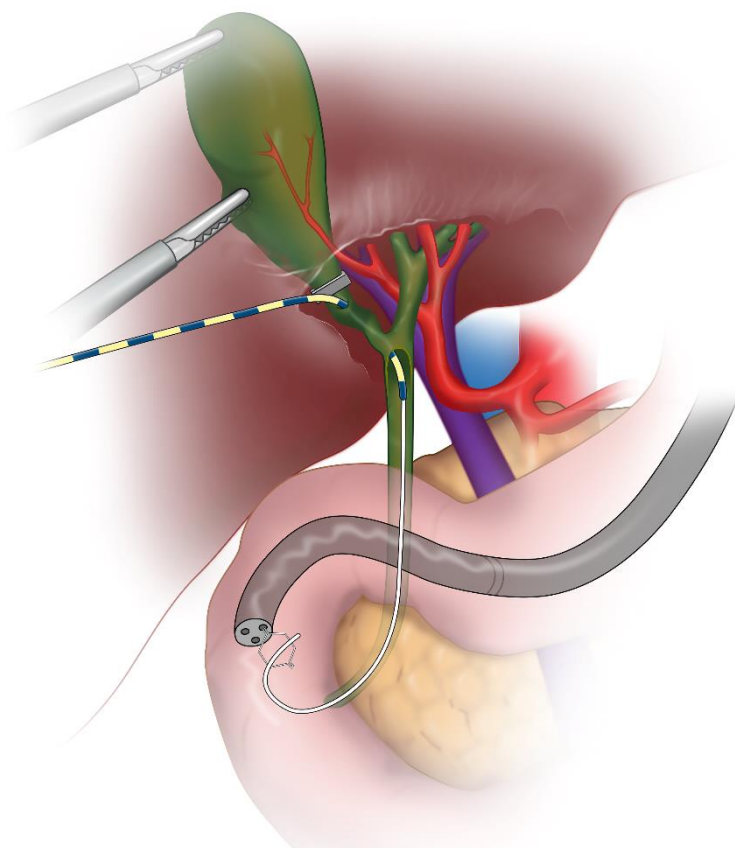


Рисунок 6.8. Схема операции Rendezvous.

Затем по проводнику заводили трехпросветный канюляционный папиллотом длиной струны 5-30 мм. Для безопасного выполнения манипуляции режущая часть папиллотома располагалась на 11 часах условного циферблата при положении пациента на спине. При помощи монополярной коагуляции в режиме резания (35 ВТ) производилось парциальное стадированное рассечение сфинктера Одди. Обычно длину рассечения папиллы выбирали исходя из размеров конкремента, но не менее 6-7 мм. После этапа папиллотомии, достижения эффективного гемостаза переходили к литоэкстракции, для чего через папиллотом производили замену гидрофильного проводника на жесткий, по которому заводили эндоскопический механический литотриптор. При использовании корзин Дормиа, их вводили параллельно жесткому проводнику. Во всех случаях удавалось произвести эффективное удаление конкрементов из общего желчного протока. Контроль адекватности санации желчных путей производили либо с помощью контрастной холангиографии, заполняя желчные протоки 76% урографинном через канал папиллотома, либо при помощи эндоскопического гибкого холангиоскопа SpyGlass (Boston scientific, США). Этот уникальный «дочерний» эндоскоп имеет выдающиеся характеристики высокой разрешающей способности в сочетании с гибкостью и диаметром менее 3 мм. (Рис. 6.9).

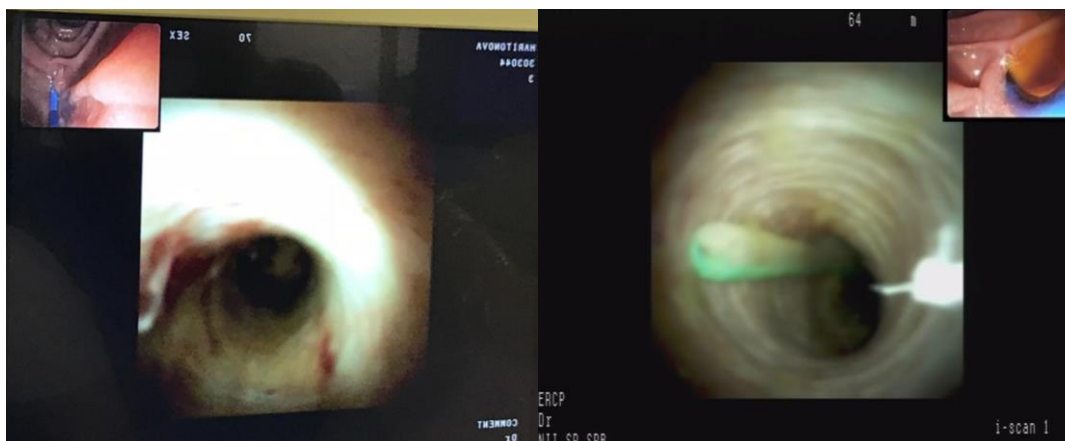


Рисунок 6.9. Эндофото контрольной ретроградной холангиоскопии после выполнения эндоскопической литоэкстракции. Использован холангиоскоп SpyGlass. На правом фото в просвете визуализируется установленный дренаж. Пациентка Х. и/б 303044.

В некоторых клинических ситуациях (у 16 пациентов – 13,7% случаев), когда прогнозируется риск интраоперационных осложнений (повреждений желчных протоков, сосудов), при сложной анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны, перенесенных операциях на верхних отделах брюшной полости, для навигации во время вмешательства использовали технологию ICG. То есть применяли фотодинамическую флюоресценцию индоцианина зеленого (водорастворимый раствор с пиком спектрального поглощения 800-810 нм в плазме или крови, с содержанием натрия йодида не более 5%). Для этого за 20 минут до операции внутривенно вводили 5 мл рассматриваемого раствора, разведенного водой для инъекции, затем во время оперативного вмешательства переключали световод в специальный источник с определенной длиной волны. Благодаря тому, что индоцианин зеленый выводится печенью, он накапливается в желчи и посредством света в спектральном разложении в околоинфракрасной области можно визуализировать анатомические структуры, прежде всего желчные протоки, а

также определять уровень билиарного блока и расположение конкрементов в холедохе (рис. 6.10).

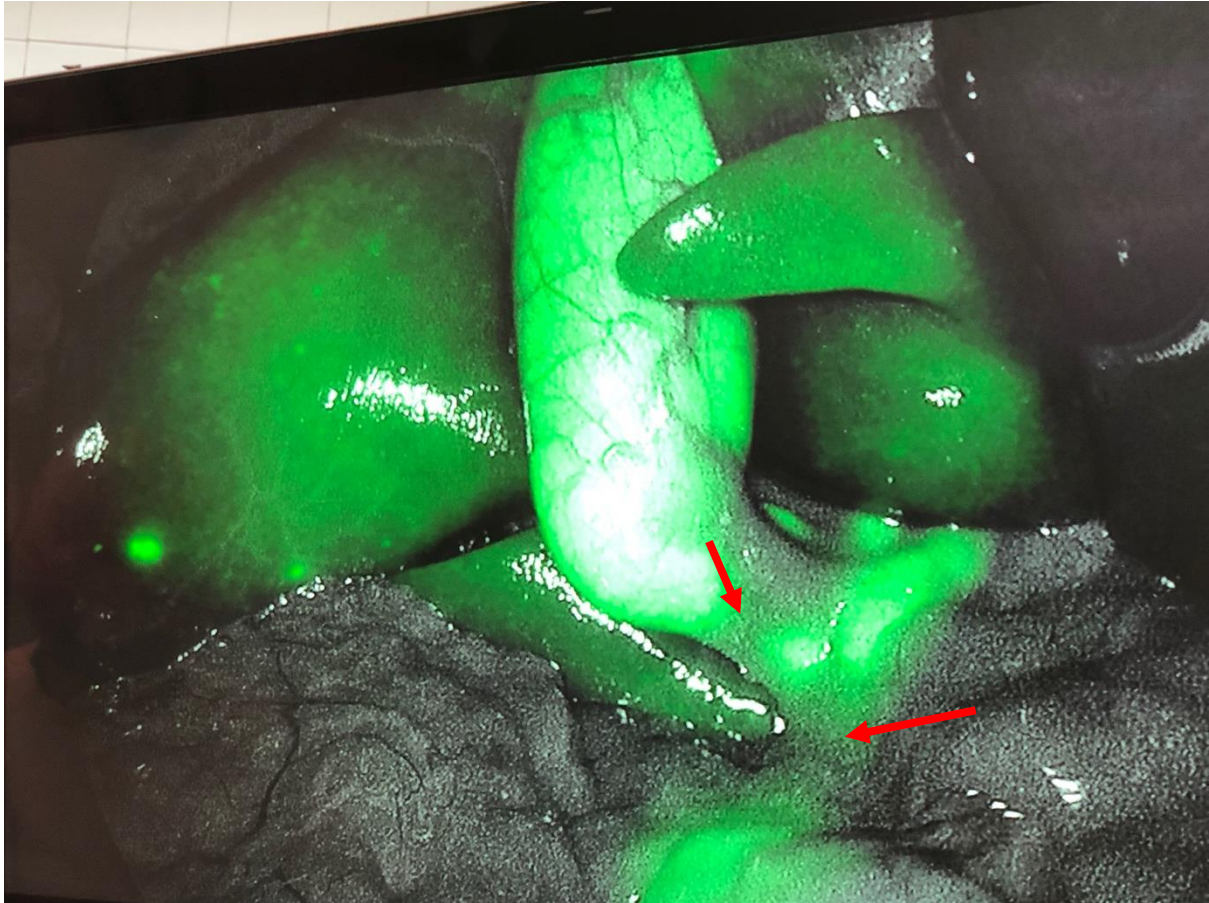


Рисунок 6.10. Интраоперационное фото. Применение индоцианина зеленого во время гибридного оперативного вмешательства. Пациент Т. и/б 860065. Стрелками указаны тени конкрементов в пузырном и общем желчном протоке. Определяются признаки неполного билиарного блока (желчь визуализируется в двенадцатиперстной кишке).

После выполнения основного этапа вмешательства, устранения билиарного блока, встает вопрос о необходимости и виде дренирования желчных протоков. С учетом наличия у всех пациентов в исследовании клинических признаков острого холангита, операции завершали выполнением декомпрессивных процедур: лапароскопическим либо назобилиарным дренированием, стентированием общего желчного протока. При выборе

метода билиарного дренирования, прежде всего, принимали во внимание метод основного этапа операции, наличие сомнений в полноценной санации желчных протоков, состояние слизистой желчных путей по результатам холангиоскопии, возраст пациента, его социальную активность. Для оценки функции печени, определения динамической дисфункции ДПК, последующих бактериологических проб желчи целесообразно операцию завершать наружным дренированием общего желчного протока по Холстеду-Пиковскому (через пузырный проток) или по Керу при доступе через холедохотомическое отверстие. Однако, длительное ношение наружного дренажа, возможные большие потери желчи (до 1000 мл), ведущие к электролитным нарушениям и гипопроteinемии, неблагоприятно сказывается на течении послеоперационного периода. В связи с этим, мы шире стали использовать стентирование общего желчного протока как метод превентивного внутреннего дренирования желчных протоков. Применяли пластиковые стенты диаметром 6-10 Фр., которые после нормализации клинических показателей удаляли через 4-15 дней при выполнении стандартной дуоденоскопии.

6.3 Результаты гибридных оперативных вмешательств.

Проспективному исследованию подверглись результаты лечения 117 пациентов, которым выполнялись гибридные вмешательства в период с 2014 по 2021 годы. Критериями включения в группу гибридных вмешательств являлись: острый холангит легкой степени или средней тяжести, которые положительно отреагировали на консервативную терапию, отсутствие органной дисфункции, доказанная доброкачественная причина билиарного блока, отсутствие общих противопоказаний к лапароскопическим или эндоскопическим вмешательствам, индекс коморбидности Charlson менее 4.

Для определения показаний и вида вмешательств руководствовались критериями, предложенными Roger S.J. (2010). То есть оценивали диаметр пузырного и внепеченочных желчных протоков, размеры конкрементов в общем желчном протоке, их количество, наличие s-образного изгиба холедоха, парафатериальных дивертикулов, реконструктивных операций в анамнезе (таб. 6.1)

Таблица 6.1. Критерии выбора типа гибридного оперативного вмешательства.

	Размеры конкрементов	Количество конкрементов	Аномалии желчных протоков (S-образный холедох и др.)	Аномалии ДПК (Парафатериальные дивертикулы)	Реконструктивные операции в анамнезе
ЛСХЭ+ холедохотомия + холедохоскопия (n=84)	любые	любое	Да	Да	Да

Продолжение таблицы 6.1. Критерии выбора типа гибридного оперативного вмешательства.

ЛСХЭ+ ревизия холедоха через пузырный проток (n=6)	Менее 6 мм	Единичные (менее 5)	Нет	Да	Да
ЛСХЭ+ЭПСТ (n=18)	Менее 12 мм	любое	Нет	Нет	Нет
Методика Rendezvous (n=11)	Менее 12 мм	Единичные (менее 5)	Да	Да	Нет

Как видно из таблицы 6.1 в большинстве клинических ситуаций можно использовать комбинацию лапароскопической холецистэктомии с доступом через холедохотомию и ЭПСТ.

В нашем исследовании все вмешательства проводились в гибридной операционной, оснащенной передвижным рентгеновским комплексом с использованием лапароскопической и эндоскопической стоек. Средний возраст больных составил $59,8 \pm 16,7$ лет. Соотношение пациентов мужского и женского пола достоверно не отличалось от данных общей проспективной группы исследования. Были применены следующие методики лапароэндоскопических вмешательств: 84 (71,8%) лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с лапароскопической холедохотомией, холедохоскопией и литоэкстракцией. Доступ в общий желчный проток через пузырный с предварительной его мобилизацией и дилатацией осуществляли в 6 случаях (5,1%). 9 пациентам (7,7%) с парафатериальными дивертикулами выполнено сочетание ЛСХЭ с дренированием, канюлированием ОЖП и последующей ЭПСТ и литоэкстракцией (методика Rendezvous). В 18 (16,8%) случаях одномоментная операция включала лапароскопическую холецистэктомию и эндоскопическую папиллосфинктеротомию. У всех пациентов диагностирован острый холангит, вызванный холедохолитиазом. Пациентов с острым холангитом легкой степени (Grade I) было 106 (90,6%), средней степени тяжести (Grade II) – 11. Больные с признаками тяжелой формы (стадии) заболевания в группы гибридных операций не включались. Средний уровень общего билирубина при поступлении у больных составил $134,8 \pm 36,1$ мкмоль/л. Время от поступления пациентов до выполнения операции варьировало от 4 до 42 часов, и в среднем составляло $16,4 \pm 5,2$ часа. При этом все операции у больных с острым холангитом средней степени тяжести выполнялись в сроки до 12 часов. Эффективным (то есть полноценная санация желчных протоков) вмешательство было признано в 113 (96,6%) случаев.

В таблице 6.2 представлены сравнительные лабораторные данные при поступлении и на 3 сутки послеоперационного периода. Статистически значимых различий между различными видами гибридных вмешательств выявлено не было. Во всех случаях отмечался регресс показателей лейкоцитоза, прокальцитонина и общего билирубина, свидетельствующий об эффективности вмешательства.

Таблица 6.2. Динамика лабораторных показателей в различных группах гибридных оперативных вмешательств.

Тип вмешательства	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$		Прокальцитонин нг/мл		Общий билирубин мкмоль/л	
	до оп.	после оп.	до оп.	после оп.	До оп.	После оп.
ЛСХЭ+ХТ	14,3 $\pm$ 2,3	8,9 $\pm$ 1,9	1,01 $\pm$ 0,4	0,44 $\pm$ 0,1	119,7 $\pm$ 42,3	26,7 $\pm$ 7,4
ЛСХЭ+ХСПП	13,9 $\pm$ 3,0	9,1 $\pm$ 3,4	0,95 $\pm$ 0,1	0,52 $\pm$ 0,2	99,6 $\pm$ 38,7	31,0 $\pm$ 5,6
ЛСХЭ+ЭПСТ	15,1 $\pm$ 3,8	8,0 $\pm$ 2,1	1,15 $\pm$ 0,2	0,42 $\pm$ 0,1	124,5 $\pm$ 31,6	39,6 $\pm$ 10,7

Продолжение таблицы 6.2. Динамика лабораторных показателей в различных группах гибридных оперативных вмешательств

ЛСХЭ+ Rendezvous	16,2 $\pm$ 3,5	8,6 $\pm$ 3,3	0,88 $\pm$ 0,1	0,27 $\pm$ 0,1	105,2 $\pm$ 35,3	27,3 $\pm$ 9,4
------------------	----------------	---------------	----------------	----------------	------------------	----------------

Статистически достоверных отличий в динамике лабораторных показателей отмечено не было. Таким образом можно сделать вывод, что все

используемые типы оперативных вмешательств являлись одинаково эффективными с позиции лечения острого холангита.

В таблице 6.3 отражены контрольные данные по группам различных видов оперативных вмешательств.

Таблица 6.3. Основные показатели периоперационного периода в группах гибридных операций.

Тип вмешательства	Время вмешательства, минут	Кровопотеря, мл	Время дренирования (стентирования) ЖВП, дни	Длительность госпитального периода, дни
ЛСХЭ+ХТ	89,6±22,2	95±35,6	16,3±4,7	9,6±3,7.
ЛСХЭ+ХС ПП	96,4±33,3	50,1±28,4	14,1±2,1	10,3±3,4
ЛСХЭ+ЭП СТ	73,4 ±16,1	34,9±19,6	10,1±4,2	9,0±4,1
ЛСХЭ+ Rendezvous	92±31,2	40,2±20,4	11,4±2,8	11,7±2,2
Значение p	P ₁₋₃ =0,018; 0,67	0,59	0,88	0,54

Обращает на себя внимание статистически достоверное отличие в длительности вмешательств в группах лапароскопической холедохотомии и сочетания ЛСХЭ с эндоскопической папиллосфинктеротомией. Несмотря на указанный факт, время операций в группах сравнения, в среднем, не превышало 90 минут. Одновременно, не было отмечено значимых различий в объеме интраоперационной кровопотери, длительности дренирования (стентирования) желчных путей и госпитального периода.

Осложнения встречались у 8 пациентов (6,8%). Виды нежелательных явлений и их тяжесть представлены в таблице 6.4. У 2 больных группы сочетания ЛСХЭ и ЭПСТ отмечалась транзиторная гиперамилаземия, не имевшая клиники острого панкреатита. Дополнительной терапии или

изменения тактики лечения не требовалось. В 4 (3,4%) случаях наблюдался резидуальный холедохолитиаз, потребовавший повторной эндоскопической литоэкстракции под общим обезболиванием (тип III b по Clavien-Dindo, 2004). Следует отметить, что трое из четырех пациентов относились к группе выполнения доступа в общий желчный проток через холедохотомию, и всем из них выполнялся двойной (холедохоскопия и холангиография) контроль санации желчных путей. Одному пациенту с описанным осложнением выполнялась ЛСХЭ в сочетании с методикой Rendezvous. Также, необходимо обратить внимание, что в 2 наблюдениях (1,7%) отмечено желчеистечение по контрольному дренажу, не потребовавшее изменения тактики лечения (тип I по Clavien-Dindo 2004). В одном случае вмешательство было выполнено через пузырный проток, который был по-видимому поврежден во время холедохоскопии, и в одном наблюдении рассматриваемое осложнение наблюдалось после холедохотомии и последующего дренирования общего желчного протока по Керу.

Умерли двое пациентов (1,7%). Одному из них выполнялась методика Rendezvous, у другого произведена лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с холедохотомией. Оба негативных исхода отмечались у пациентов старшей возрастной группы (70 и 73 лет), непосредственной причиной смерти в обоих случаях являлась прогрессия недостаточности кровообращения. 115 пациентов успешно выздоровели. Все они находились под динамическим наблюдением от 6 до 54 месяцев. У двух больных группы ЛСХЭ и ЭПСТ в отдаленном периоде выявлен рецидивный холедохолитиаз. У одного пациента, которому выполнялась ревизия общего желчного протока через пузырный проток развилась стриктура средней трети общего желчного протока через 32 месяца после вмешательства.

Таблица 6.4. Виды и тяжесть осложнений гибридных вмешательств.

Тип вмешательства	Транзиторная амилаземия (ст. тяжести)	Желчеистечение (ст. тяжести)	Резидуальный холедохолитиаз (ст. тяжести)	Всего (%)
ЛСХЭ+ХТ	-	1/ I ст.	3/ III б ст.	4 (4,7%)
ЛСХЭ+ХСПП	-	1/ I ст.	-	1 (16,6%)
ЛСХЭ+ЭПСТ	2/ I ст.	-	-	2 (11,1%)
ЛСХЭ+ Rendezvous	-	-	1/ III б ст.	1 (11,1%)
Всего	2	2	4	8(6,8%)

Также следует отметить, что эффективными оказались одномоментные вмешательства у больных групп особого риска. Среди выполненных гибридных вмешательств – две операции у женщин позднего срока гестации.

Таким образом, гибридные одноэтапные вмешательства при остром холангите, вызванном холедохолитиазом могут считаться приемлемой и безопасной альтернативой традиционному двухэтапному лечению. Мы полагаем, что при прогрессивном накоплении опыта выполнения рассматриваемых процедур, можно сократить длительность операции и уменьшить показатели послеоперационных осложнений. По нашему мнению, основными проблемами являются правильный подбор пациентов и выбор рационального вида вмешательства. Постоянство хирургической бригады и достаточный уровень оснащения оборудованием и расходными материалами в будущем позволит расширить показания для гибридной хирургии при патологиях гепатопанкреатобилиарной зоны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на наличие значительного интереса к проблеме холангита со стороны хирургов, на сегодняшний день нет общности мнений в вопросах применениеклассификации, подходов к времени, видам, объемам оперативного лечения. Постоянно подвергается пересмотру аспект антибиотикотерапии, выбора оптимальных видов противомикробных средств и длительности их использования.

До настоящего времени остаются относительно высокими показатели осложнений и послеоперационной летальности у больных с острым холангитом. Поиск и создание новых, совершенствование имеющихся эффективных механизмов, улучшающих непосредственные результаты лечения больных с осложненными заболеваниями гепатопанкреатобилиарной зоны являются важным и актуальным направлением современной гепатохирургии.

Для разработки комплекса лечебных и диагностических мероприятий, направленных на улучшение непосредственных результатов лечения пациентов с острым холангитом, проведен анализ структуры осложнений и послеоперационной летальности. Эти показатели для ретроспективной группы составили 36,4% и 20,5% соответственно. Очевидно, что для поиска путей снижения количества осложнений, целесообразно выделить основных параметров, на которые можно повлиять изменением тактических подходов в лечении.

С целью реализации задач исследования произведен анализ результатов хирургического лечения пациентов с острым холангитом. Сформированы ретроспективная и проспективная группы исследования.

I группа – пациенты, проходившие лечение с 2010 по 2013 гг. включительно (n=224) – ретроспективная часть исследования;

II группа – пациенты, проходившие лечение с 2014 по 2021 гг. включительно (n=735) – проспективная часть исследования;

В лечении пациентов первой группы использована стандартная тактика лечения. Во второй группе применена модифицированная лечебно-диагностическая тактика, включающая усовершенствованные подходы к диагностике, срокам и видам билиарного дренирования, применена дифференцированная тактика хирургического лечения в зависимости от тяжести холангита и его этиологии.

В обеих группах произведена оценка непосредственных результатов хирургического лечения, частота возникновения послеоперационных осложнений и уровень летальности, динамика восстановления пациентов и подходы к операциям второго этапа.

Как показал ретроспективный анализ, разделение больных по группам тяжести заболевания определяет прогноз и привлекает внимание специалистов к пациентам с тяжелыми формами.

Несмотря на значительное количество малоинвазивных вмешательств в структуре операций в рассматриваемой группе, показатели летальности и осложнений составили 20,5% и 36,4% соответственно. Следует отметить, что, если структурировать осложнения по видам манипуляций и по степени тяжести острого холангита, выявлена зависимость между неблагоприятным исходом, объемом оперативного вмешательства и тяжестью заболевания. Анализ наших данных применения традиционных операций в группах больных с тяжелым холангитом и холангитом средней тяжести свидетельствует о том, что у 100% этих больных в послеоперационном периоде регистрируются осложнения, а летальность в рассматриваемой группе может достигать 80%. При этом нет прямой корреляционной зависимости между длительностью вмешательства и исходом.

В группе больных, перенесших чрескожные чреспеченочные вмешательства, вопреки ожиданиям, мы встретили достаточное большое количество послеоперационных осложнений. Антеградные вмешательства, имеющие характер наружновнутренних, характеризовались как большим процентом осложнений, так и чаще относились к категориям тяжелых, требующих активных хирургических мер по их устранению. Это позволяет нам судить о том, что у пациентов с острым холангитом выполнение наружновнутренних антеградных вмешательств на первом этапе сопряжено с большим риском осложнений и послеоперационной летальности.

При оценке предпочтений в использовании дренирующих вмешательств, не удалось выявить связь между этиологией заболевания, его длительностью, уровнем билиарного блока и выбором метода первичной декомпрессии.

Менее половины больных ретроспективной группы были оперированы на втором этапе, это связано прежде всего с большим количеством операций, направленных на устранение причины острого холангита в качестве декомпрессивных, а также с высоким уровнем осложнений и летальности. Обращают на себя внимание показатели неблагоприятных исходов обширных вмешательств второго этапа даже после купирования острого холангита и механической желтухи, что может говорить о необходимости оценки перенесенного холангита наравне с резектабельностью опухоли, коморбидным статусом и функциональным состоянием пациента на этапе предоперационного планирования.

Проведенный математический анализ причин развития осложнений и неблагоприятного исхода выявил ряд статистически значимых факторов, с учетом которых удалось построить прогнозирующую функцию и провести дискриминантный анализ, способствующий выделению 4 основных параметров, влияющих на исход и оценить их математическую значимость

в прогнозе. К ним относятся объем оперативного вмешательства, длительность нахождения в стационаре до декомпрессии, уровень общего билирубина и уровень прокальцитонина при поступлении. Исходя из этого, предложена гипотеза, что минимизировав объем операции, сократив сроки первичного дренирования можно повлиять на непосредственные результаты лечения больных с острым холангитом. Одним из важных компонентов комплекса мероприятий, направленных на минимизацию послеоперационных осложнений, безусловно, является стандартизация обследования пациентов для выявления факторов риска неблагоприятного исхода, а также формирование алгоритма дифференцированной хирургической помощи в зависимости от степени тяжести острого холангита. Также целесообразно дифференцировано подходить к антибактериальной и медикаментозной терапии у больных с острым холангитом.

Вторым направлением в достижении лучших результатов в лечении пациентов с острым холангитом является внедрение современных малоинвазивных методов в повседневную практику многопрофильных стационаров. На сегодняшний день существует значительное количество методов декомпрессии желчных путей. Именно их оптимизация и разработка новых модификаций вмешательств является перспективным направлением, которое может повлиять на улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с острым холангитом.

В лечении пациентов основной группы использована оптимизированная лечебно-диагностическая тактика, направленная на многоуровневую профилактику развития послеоперационных осложнений

В диагностике заболевания ведущую роль играет оптимальное сочетание лучевых и лабораторных методов. Оптимальными являются МРХПГ и чресдренажная КТ-холангиография у пациентов с ранее выполненным наружным билиарным дренированием. При оценке

косвенных признаков острого холангита при МРХПГ можно предположить вероятностную модель диагностики острого холангита. Для перевода в балльную систему нами предложено оценивать наличие явлений группы визуализации билиарного блока в 2 балла, признаков местных изменений тканей в 1 балл и визуализации осложнений в 3 балла. Проведен дискриминантный анализ значения указанной модели и выяснено, что при наличии 6 баллов и выше AUC ROC для представленной модели составляет 0,91. Таким образом, МР-холангиография в диагностике острого холангита может не только способствовать выявлению причины билиарного блока и предоперационному планированию, но и при помощи соответствующей математической модели помочь в диагностике острого холангита.

В выявлении, определении прогноза и тактики оперативного лечения при остром холангите существенную роль могут сыграть показатели маркеров генерализации инфекции. При этом, ПКТ достоверно указывает на наличие холангита у пациентов с механической желтухой при уровне выше 2,2 нг/мл и на наличие тяжелого холангита (тяжелого билиарного сепсиса) при значениях 4,2 нг/мл с показателем AUC ROC 0,76. Тем не менее, на основе этого рутинно исследуемого биомаркера можно оценить прогноз неблагоприятного исхода при значении выше 14,4 нг/мл, а также предположить прогрессию тяжести состояния больного при уровне 8,8 нг/мл даже у больных с острым холангитом легкой степени.

Значение пресепсина в диагностике и определении степени тяжести острого холангита представляется наиболее оптимальным. По данным регрессионного анализа удовлетворительной является модель стратификации пациентов по тяжести: легкой степени – 600 пг/мл, средней и тяжелой степени 750 пг/мл и 900 пг/мл соответственно. Также указанный маркер определяет прогноз неблагоприятного исхода, эффективность терапии и адекватность билиарной декомпрессии. Однако, недостаточно информативным оказалось использование ПСП как предиктора прогрессии тяжести острого холангита. К

тому же, рутинное круглосуточное определение пресепсина в крови больных ограничено высокой стоимостью методики и организационными ограничениями.

ИЛ-6 и С-РБ при остром холангите были оценены как маркеры, отражающие степень выраженности воспалительного ответа в большей мере, чем показатели генерализации бактериальной инфекции и предикторы неблагоприятного исхода. Применение их у пациентов с острым холангитом целесообразно при проведении дифференциальной диагностики с системными аутоиммунными заболеваниями и определение уровней этих биомаркеров целесообразно в качестве дополнительного метода для симптоматического лечения.

При анализе результатов лечения пациентов проспективной группы обращает на себя внимание снижение показателей осложнений и послеоперационной летальности до 21,6% и 9,7 % соответственно. Значения являются статистически достоверными ($p \leq 0,05$). При рассмотрении структуры интраабдоминальных осложнений отмечено, что контрольной группе пациентов чаще развивались осложнения, относящихся к категории тяжелых IIIb-V по классификации Clavien-Dindo (2004).

Оценка результатов лечения в проспективной группе выявила, что оптимальными оперативными вмешательствами на первом этапе для доброкачественных поражений у пациентов с легким и среднетяжелым острым холангитом являются ЭПСТ, ЭЛЭ, у больных с тяжелым холангитом – назобилиарное дренирование и эндоскопическое стентирование общего желчного протока. У пациентов с опухолевым поражением, проксимальным билиарным блоком целесообразно выполнение чрескожного чреспеченочного наружного холангиодренирования.

Гибридные одноэтапные вмешательства при остром холангите, вызванном холедохолитиазом могут считаться приемлемой и безопасной альтернативой традиционному двухэтапному лечению. При прогрессивном

накоплении опыта выполнения рассматриваемых процедур, можно сократить длительность операции и уменьшить показатели послеоперационных осложнений. Основными проблемами являются правильный подбор пациентов и выбор рационального вида вмешательства.

Средний послеоперационный койко-день в основной группе пациентов, лечение которых включало предлагаемую клинико-диагностическую тактику, составил 14,6, тогда как в контрольной группе средняя длительность пребывания в стационаре составляла 19,1 койко-день.

В целом, результаты настоящего исследования позволяют заключить, что оптимизированная лечебно-диагностическая тактика лечения пациентов с острым холангитом является перспективным направлением дальнейшего улучшения результатов лечения пациентов данной категории.

ВЫВОДЫ

1. Острый холангит является патологическим состоянием, осложняющим течение разнородных заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны. Основной причиной развития ОХ является холедохолитиаз (71,9%-72,5%). В 10,7-15,6% случаев указанное заболевание развивается в следствие билиарной обструкции при опухоли головки поджелудочной железы, в 6,5-9,4% наблюдений при стриктурах общего желчного, в 0,7-4,0%, 1,4-2,7% при хроническом панкреатите и опухолях БДС соответственно.
2. Стратификация пациентов по тяжести острого холангита основывается на клинических и доступных лабораторных данных наличия синдрома системной воспалительной реакции и органной дисфункции. Оптимальным является разделение острого холангита на легкий, средней степени и тяжелый.
3. При остром холангите нет патогномоничных изменений в лабораторных тестах, однако, существенную роль в прогнозировании исхода заболевания играют показатели маркеров генерализации инфекции. При значении ПКТ свыше 14,4 нг/мл имеется высокая вероятность неблагоприятного исхода. Уровень пресепсина достоверно коррелирует со степенью тяжести острого холангита: легкой степени– 600-750 пг/мл, средней и тяжелой степени 750-900 пг/мл и выше 900 пг/мл соответственно. Среди лучевых методов сочетание УЗИ органов брюшной полости с МР-холангиографией является оптимальным для определения этиологии заболевания и уровня билиарного блока. У пациентов, подвергшихся наружной декомпрессии желчных путей целесообразно применение чресдренажной КТ-холангиографии, позволяющей поставить диагноз у большинства больных.

4. Эмпирическая антибактериальная терапия должна назначаться с учетом локальных бактериологических данных, степени тяжести острого холангита и анамнестического контакта с системой здравоохранения. При тяжелом холангите и предикторах развития госпитальной инфекции, целесообразно назначение препаратов группы карбапенемов.
5. Целевыми сроками декомпрессии для больных с острым холангитом являются: тяжелой степени – 6 часов, средней и легкой степени – 12-24 часа. Для острого холангита тяжелой степени максимальное сокращение сроков первичной декомпрессии ассоциировано с уменьшением количества осложнений и летальности в 2,4 и в 1,9 раза соответственно ($p < 0,05$).
6. Гибридные вмешательства при остром холангите легкой и средней степени тяжести на фоне холедохолитиаза могут считаться приемлемой и безопасной альтернативой традиционному двухэтапному лечению. В указанных группах выполнение лапароэндоскопических операций позволяет добиться снижения показателей осложнений до 6,8%, а летальности до 1,7%, сократить пребывание пациентов в стационаре и улучшить качество жизни больных.
7. Применение разработанного алгоритма диагностики и лечения пациентов с острым холангитом позволяет снизить уровень летальности в 2,2 раза ($p < 0,01$) и осложнений в 1,8 раз ($p < 0,05$), добиться сокращения периода госпитализации, длительности пребывания в АиР и сроков антибактериальной терапии, а также увеличить долю пациентов, которым выполняются оперативные вмешательства второго этапа.

Практические рекомендации

1. Для стратификации пациентов с острым холангитом и определения дифференцированной хирургической тактики целесообразно применение классификации, основанной на клинических и доступных лабораторных показателях. Оптимальной является классификация, предложенная в Токийских протоколах 2013 (2018) г. Кроме первичной оценки тяжести состояния пациентов необходимо применение динамической оценки этого параметра через 3-6 часов от поступления в стационар.
2. При выявлении острого холангита тяжелой степени пациенты должны госпитализироваться в отделение реанимации хирургического профиля. При средней степени тяжести заболевания целесообразно лечение пациентов в клинικο-диагностической палате ОЭМП или ПИТ.
3. Больных с легкой и средней степенью тяжести холангита и уровнем прокальцитонина выше 8,8 нг/мл должны тактически приравниваться к пациентам с острым холангитом тяжелой степени из-за высокого риска прогрессии заболевания.
4. Антибактериальная терапия должна быть назначена в течение 1 часа от поступления у больных с острым холангитом. При выборе эмпирической схемы терапии целесообразно применять разработанную схему, а длительность противомикробного лечения должна основываться на верификации возбудителя инфекции и адекватности дренирования желчных путей. При соблюдении этого условия оптимальными сроками АБ-терапии для острого холангита являются 5-7 дней. У больных с бактериемией, сохраняющейся органной дисфункцией или сомнениями в адекватности билиарной

декомпрессии целесообразно продление периода противомикробного лечения до 14 дней.

5. Пациентам с острым холангитом доброкачественной этиологии легкой степени и средней степени тяжести при положительной динамике на фоне терапии целесообразно применение тактики одноэтапного лечения.
6. Оптимальными способами билиарной декомпрессии на первом этапе при доброкачественных поражениях у пациентов с легким и среднетяжелым острым холангитом являются ЭПСТ, ЭЛЭ, у больных с тяжелым холангитом – назобилиарное дренирование и эндоскопическое стентирование общего желчного протока. У пациентов с опухолевой природой острого холангита, проксимальным билиарным блоком целесообразно выполнение чрескожного чреспеченочного наружного холангиодренирования.
7. После билиарной декомпрессии на первом этапе с применением эндоскопических методик у пациентов с осложнениями ЖКБ и хроническим калькулезным холециститом ЛСХЭ следует выполнять в ранние сроки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ASA – шкала американской ассоциации анестезиологов (American Association of Anaesthetists)

ESBL – бета-лактамазы расширенного спектра

БДА – билиодигестивный анастомоз

БДС – большой дуоденальный сосочек ГБ – гипертоническая болезнь

БДС – большой дуоденальный сосочек

ГПДЗ – гепатопанкреатодуоденальная зона

ГПЖ – головка поджелудочной железы ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца КТ – компьютерная томография

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

МКБ – международная классификация болезней

МРТ – магнитно-резонансная томография ОИМ – острый инфаркт миокарда

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ППДР – пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция ПЖ – поджелудочная железа

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

СМС – саморасширяющийся стент

ТОХ – терминальный отдел холедоха

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗ – ультразвук

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ЧЧХС – чрескожно-чреспеченочная холедохостомия

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография

1. Абакумов М. М. Абдоминальная хирургическая инфекция : Российские национальные рекомендации / М. М. Абакумов [и др.]. // 2-е издание, переработанное и дополненное. - “Медицинское информационное агентство”, 2018. – С. 168
2. Аванесян, Р. Г. Осложнения чрескожных миниинвазивных эндобилиарных операций / Р. Г. Аванесян, М. П. Королев, Л. Е. Федотов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 88–99.
3. Аванесян, Р. Г. Чрескожные миниинвазивные вмешательства при стриктурах билиодигестивных и билиобилиарных анастомозов / Р. Г. Аванесян, М. П. Королев, Л. Е. Федотов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 55–63.
4. Агаев, Б. А. Методика дренирования желчных протоков у больных с билиодигестивными анастомозами при механической желтухе и остром холангите / Б. А. Агаев, Р. М. Агаев, Р. Ш. Гасымов // Хирургия. - 2011. - № 1. - С. 18-22.
5. Азиззода, З. А. Острый паразитарный гнойный холангит у больных эхинококкозом печени / З. А. Азиззода // Здравоохранение Таджикистана. - 2019. - № 1. – С. 5-12.
6. Алексеев, Н. А. Интраоперационная антеградная эндоскопическая папиллосфинктеротомия в лечении осложнённой желчнокаменной болезни. / Н. А. Алексеев, А. И. Баранов, Ю. В. Снигирев // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2015. – Т. 55, № 4. – С. 21-26.

7. Алиев, Р. К. Аргументированный подход к выбору варианта дренирования желчевыводящих путей у больных механической желтухой опухолевого генеза / Р. К. Алиев, А. К. Алиев, П. Н. Ромащенко // Известия Российской Военно-медицинской академии. - 2019. - Т. 3, № S1. - С. 138-141.

8. Алиев, Р. К. Непреднамеренные травмы желчевыводящих протоков: пути профилактики и лечения / Р. К. Алиев [и др.] // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. - 2021. – Т. 75, № 3. – С. 55-60.

9. Альперович, Б. И. Руководство по хирургии желчных путей / Б. И. Альперович [и др.] ; под ред. Э. И. Гальперина, П. С. Ветшева. - 2-е изд. - Москва : Видар-М, 2009. - 559 с.

10. Андреев, А. А. Сергей Петрович ФЕДОРОВ - основатель крупнейшей отечественной хирургической школы, «отец русской урологии» (к 150-летию со дня рождения) / А. А. Андреев, А. П. Остроушко // Вестник Экспериментальной И Клинической Хирургии. - 2019. – Т. 12, № 4.- С. 294.

11. Андреев, А. В. Антеградное билиарное стентирование в лечении механической желтухи / А. В. Андреев, В. М. Дурлештер, А. И. Левешко, [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т.24, №2. – С.25-35.

12. Аничков, Н. М. Многотомное руководство по хирургии / Н. М. Аничков, Н. Н. Антонов, Н. Н. Артемьева, М. Э. Байчоров, М. Я. Беликова [и др.] // Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

13. Ахаладзе, Г. Г. Патогенетические аспекты гнойного холангита, почему нет системной воспалительной реакции при механической желтухе? Антибактериальная терапия при

гнойном холангите / Ахаладзе, Г. Г. // Анн. хир. гепатол. - 2009. - № 2. – С. 9-15.

14. Ахаладзе, Г.Г. Гнойный холангит: клинические формы, определение степени тяжести, лечение: дис. д-ра мед. наук : 14.00.27 / Г. Г. Ахаладзе. -М., 1994.

15. Ахаладзе, Г. Г. Клинические стадии острого гнойного холангита / Г. Г. Ахаладзе, Н. Ф. Сузовлев, Г. Р. Сакеварашвили [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 1997.- Т.2.- С.103-109.

16. Ахаладзе, Г.Г. Холедохолитиаз. Холангит и билиарный сепсис: где граница? / Г. Г. Ахаладзе // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. - Т.18, №1. - С.54-58.

17. Багненко, С. Ф. Современные подходы к этиологии, патогенезу и лечению холангита и билиарного сепсиса / С. Ф. Багненко, С. А. Шляпников, А. Ю. Корольков // Бюллетень Сибирской Медицины. - 2007. - Т.6, № 3. – С. 27-32.

18. Багненко, С. Ф. Холангит и билиарный сепсис: проблема и пути решения / С. Ф. Багненко, С. А. Шляпников, А. Ю. Корольков // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. -2009. - Т.168, №3.- С.17-20.

19. Баринов, Ю. В. Осложнения антеградных стентирующих вмешательств на желчных протоках у онкологических больных [Текст] / Ю. В. Баринов, Р. Б. Мумладзе, Г. М. Чеченин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2016. - Т. 11, №4. - С. 35-41.

20. Бархатов, И. В. Применение гастроэнтерологического опросника GSRS в ранней диагностике синдрома хронической абдоминальной ишемии / И. В. Бархатов // Казанский медицинский журнал. - 2013. - Т. 94, № 3. - С. 406-408.

21. Бебуришвили, А. Г. Минимально инвазивное внутреннее желчеотведение при синдроме механической желтухи опухолевого

генеза / А. Г. Бебуришвили, Е. Н. Зюбина, Ю. И. Веденин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2019. – Т2, №25. – С. 17 20.

22. Бебуришвили, А. Г. Результаты эндоскопического транспапиллярного билиарного стентирования при непроходимости внепеченочных желчных протоков / А. Г. Бебуришвили, Е. Н. Зюбина, Ю. И. Веденин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2015. – Т. 3, №21. – С. 24 29.

23. Бебуришвили, А. Г. Эндоскопические транспапиллярные методы диагностики и лечения у больных механической желтухой, осложненной острым холангитом / А. Г. Бебуришвили, Е. Н. Зюбина, В. В. Мандриков [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2010. Т. 35, №3. – С. 39-42.

24. Бекбауов, С. А. Роль дозированной декомпрессии желчных протоков в лечении острого гнойного холангита / С. А. Бекбауов, К. Г. Глебов, А. Е. Котовский // Эндоскопическая Хирургия. - 2012. – Т.18, № 2. - С. 21-25

25. Василюк, М. Д. Особенности диагностики и комплексного хирургического лечения острого холангита / М. Д. Василюк // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. - №3. – С.43.

26. Вербовский, А. Н. Редкое осложнение эндоскопических чреспапиллярных вмешательств. / А. Н. Вербовский, Р. И. Якимчук, И. В. Мичурин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2021. Т.27, №2. – С. 45-49.

27. Ветшев, П. С. Миниинвазивные чрескожные технологии: история, традиции, негативные тенденции и перспективы. / П. С. Ветшев, Г. Х. Мусаев, С. В. Бруслик // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. - Т.19, №1. – С. 12–16

28. Винницкая, Е. В. IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит – диагноз, который может изменить ход

событий (обзор литературы и клиническое наблюдение) / Е. В. Винницкая, Т. Ю. Хайменова, Е. С. Сбикина, [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. - Т. 46, №5. - С. 514– 21.

29. Винницкая, Е. В. Актуальные вопросы диагностики и лечения первичного склерозирующего холангита (по материалам Российского Консенсуса по диагностике и лечению первичного склерозирующего холангита. Москва, 2018 г.) / Е.В. Винницкая, С.Р. Абдулхаков, Д.Т. Адурахманов [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – т. 91, № 2. – с. 9-15.

30. Гаджиев, Дж. Н. Динамика цитокинов в сыворотке крови и желчи у пациентов с механической желтухой и гнойным холангитом неопухолевого генеза / Дж. Н. Гаджиев, Э. Г. Тагиев, Г. С. Багиров, Н. Дж. Гаджиев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2016. - № 4. –С. 15-20.

31. Галлямов, Э. А. Роль лапаротомии в лечении холангиолитиаза, осложненного холангитом у пациентов старшей возрастной группы / Э. А. Галлямов, В. И. Хрупкин, С. Г. Горин, А. Е. Кустов // Цифровая типография. - 2020. - С. 336–337.

32. Гальперин, Э. И. Классификация тяжести механической желтухи / Э. И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. - 2012. – Т. 17, № 2. – С. 26-33.

33. Гальперин, Э. И. Классификация тяжести механической желтухи / Э. И. Гальперин, О. Н. Момунова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2014. - № 1.- С. 5-9

34. Гальперин, Э. И. Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии / Э. И. Гальперин, Т. Г. Дюжева // анналы хирургической гепатологии. - 2011. – Т. 16, № 4. – С. 128.

35. Гальперин, Э. И. Место каркасного дренирования в хирургии рубцовых стриктур желчных протоков на современном

этапе / Гальперин, Э. И. [и др.] // тезисы доклада на конференции Актуальные проблемы хирургической гепатологии. - Донецк, 18–20 сентября 2013. - С. 94.

36. Гальперин, Э. И. Оптимальный уровень билирубинемии перед выполнением операции у больных механической желтухой опухолевой этиологии / Э. И. Гальперин, А. Е. Котовский, О. Н. Момунова // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16. – № 1. – С. 45-51.

37. Гальперин, Э. И. Патогенез и лечение острого гнойного холангита / Э. И. Гальперин, Г. Г. Ахаладзе, А. Е. Котовский [и др.] // Анналы Хирургической гепатологии. - 2009. – Т. 14, № 4. – С. 13-21.

38. Гальперин, Э. И. Патогенез и лечение острого гнойного холангита / Э. И. Гальперин, Г. Г. Ахаладзе, А. Е. Котовский [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2009. – Т.14, №4. - С.13-21.

39. Гальперин, Э. И. Темп декомпрессии желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии / Э. И. Гальперин, А. Е. Котовский, О. Н. Момунова // Хирургия. Журнал Им. Н.И. Пирогова. - 2011. - № 8. - С. 33-40.

40. Гостищев, В. К. Острый холецистогенный гнойный холангит / В. К. Гостищев, В. И. Мисник, Р. А. Меграбян // Хирургия. – 1991. - №11. – С. 5-9.

41. Гранов Д. А. [и др.]. Опухоль Клатскина осложненная механической желтухой и холангитом в практике онколога 2021. С. 346.

42. Гранов, Д. А. Опухоль Клатскина осложненная механической желтухой и холангитом, в реальной практике: нерезектабельная опухоль или инкурабельный пациент? / Д. А.

Гранов, А. А. Поликарпов, П. Г. Таразов [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. - 2021. – Т. 179, №4. - С. 9-16.

43. Даценко, Б. М. Механическая желтуха, острый холангит, билиарный сепсис: их патогенетическая взаимосвязь и принципы дифференциальной диагностики / Б. М. Даценко, В. Б. Борисенко // Новости Хирургии. - 2013. - Т. 21, № 5. - С. 31-39.

44. Досханов, М. О. Билиарные осложнения после трансплантации печени / М. О. Досханов, А. С. Скакбаев, Ж. Б. Баймаханов [и др.] // анналы хирургической гепатологии. - 2019. – Т. 24, № 4. – С. 80-90.

45. Дундаров, З. А. Рефлюкс-холангит у больных с холедоходуоденостомией / З. А. Дундаров, В. М. Майоров, Д. М. Адамович [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. - 2012. - № 3. - С. 47-48.

46. Дюжева, Т. Г., Показатели цитолиза и холестаза при механической желтухе и холангите / Т. Г. Дюжева, О.Н.Момунова, И. Г. Русина // Материалы XVI Международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ. — Екатеринбург, 2009. — С. 118

47. Звягин, А. А. Динамика биомаркеров сепсиса как показатель эффективности интенсивной терапии. / А. А. Звягин, В. С. Демидова, Г. В. Смирнов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. - №2. - С. 53-57.

48. Земсков, В. С. Классификация форм холангита / В.С. Земсков, М. Е. Шор-Чудновский, А. Ф. Макеев // Клиническая хирургия. – 1986. - №9. – С. 17-20.

49. Зубрицкий, В. Ф. Профилактика гнойно-септических осложнений послеоперационного периода. Кто виноват и что делать? / В. Ф. Зубрицкий // Медицинский вестник МВД. – 2018. – Т. 92, № 1. – С. 2-6.

50. Зубрицкий, В. Ф. Хирургическая инфектология : Монография / В. Ф. Зубрицкий, А. Л. Левчук, Е. М. Фоминых. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью «ДПК Пресс», 2021. – 288 с.

51. Кабанов, М. Ю. Возможности эндоскопического лечения холедохолитиаза у пациентов 80 лет и старше / М. Ю. Кабанов, Н. И. Глушков, К. В. Семенцов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2021. - № 10. – С. 45-51.

52. Кабанов, М. Ю. Трудности оценки тяжести дисфункции печени при механической желтухе / М. Ю. Кабанов, К. В. Семенцов, Д. Ю. Бояринов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2021. – Т. 26, № 2. – С. 129-136.

53. Карпов, О. Э. Первый опыт выполнения внутрипросветной холедоходуоденостомии под контролем эндоскопической ультрасонографии / О. Э. Карпов, П. С. Ветшев, А. С. Маады [и др.] // Украинский журнал хирургии. - 2013. - Т. 22, № 3. – С. 58-62.

54. Карпов, О. Э. Сочетанное применение ретроградного и антеградного доступов при сложном холедохолитиазе / О. Э. Карпов, П. С. Ветшев, С. В. Бруслик [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, №1. – С. 59-62.

55. Кашаева, М. Д. Микрофлора желчи при остром гнойном холангите на фоне механической желтухи неопухолевой этиологии / М. Д. Кашаева // Успехи современного естествознания (медицинские науки). – 2011. – №1.– с. 135-137.

56. Корольков А. Ю. Острый холангит и билиарный сепсис(патогенез, диагностика, профилактика и лечение) дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.27 / Корольков Андрей Юрьевич;

[Место защиты: С.-Петербург. мед. акад. последиплом. образования]. - Санкт-Петербург, 2009. - С. 198.

57. Корольков А. Ю., Василевский Д. И., Попов Д. Н. Желчекаменная болезнь и ее осложнения. Острый холецистит, холангит и билиарный сепсис / А. Ю. Корольков, Д. И. Василевский, Д. Н. Попов, ООО «Скифия-принт»,.

58. Корольков, А. Ю. Хирургическая тактика при рубцовых стриктурах желчевыводящих путей в результате их ятрогенных повреждений, а также после восстановительных операций / А. Ю. Корольков, В. М. Саврасов, М. А. Китаева [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177, №1. - С. 65-68.

59. Корольков, А. Ю. Холангит И Билиарный Сепсис На Фоне Холецистохоледохолитиаза. Критерии Диагностики, Лечебная Тактика В Стационарном Отделении Скорой Медицинской Помощи / А. Ю. Корольков, Д. Н. Попов, М. А. Китаева [и др.] // Скорая Медицинская Помощь. - 2018. – Т. 19, № 1. - С. 31-35.

60. Котив, Б. Н. Современная тактика лечения острого холангита и билиарного сепсиса / Б. Н. Котив, И. И. Дзидзава, А. Н. Бельских [и др.] // Журнал неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. - 2021. - № S2. – С.38-39.

61. Котовский, А. Е. Эндоскопические методы диагностики и лечения папиллостеноза / А. Е. Котовский, К. Г. Глебов, Т. А. Сюмарева [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2016. - Т. 175, № 2. – С. 21-24.

62. Кулезнева, Ю. В. Спорные вопросы билиарной декомпрессии при механической желтухе опухолевого генеза / Ю. В. Кулезнева, О. В. Мелехина, М. Г. Ефанов [и др.] // Анналы Хирургической Гепатологии. - 2019. – Т. 24, № 4. – С. 111-122

63. Кулезнева, Ю.В. Антеградное желчеотведение: анализ осложнений и способы их профилактики / Ю. В. Кулезнева, О. В. Мелехина, Л. И. Курмансеитова [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, №3. – С. 37–46.

64. Курбонов, К. М. Комплексная Антибактериальная Терапия Острого Гнойного Холангита / К. М. Курбонов [и др.] // Научно-Практический Журнал Типпмк. - 2014. - № 4. – С. 158-162.

65. Курбонов, К. М. Эхинококкоз печени, осложненный механической паразитарной желтухой / К. М. Курбонов, З. А. Азиззода, К. Р. Назирбоев // Вестник Национального Медико-Хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2019. – Т. 14, № 1. – С. 30-35.

66. Малаханов, С. Н. Осложнения, ошибки и неудачи эндоскопических чрессосочковых вмешательств / С. Н. Малаханов, Д. А. Балалыкин // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2000. - Т. 1, №2. – С. 47-50.

67. Мерсаидова, К. И. Лапароэндоскопические вмешательства при холецистохоледохолитиазе (техника Rendezvous) / К. И. Мерсаидова, М. И. Прудков, Е. В. Нишневич [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. - №7. С. 36-41.

68. Надинская М. Ю. Печеночная энцефалопатия (обзор литературы) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8, №2. – С. 25–33.

69. Онищенко, С. В. Возможности лучевых методов в диагностике воспалительных стриктур большого сосочка двенадцатиперстной кишки / С. В. Онищенко, В. В. Дарвин, Н. В. Климова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. - 2020. – Т. 11, № 3. – С. 63-72.

70. Осипов, А. В. Гибридные оперативные вмешательства в лечении холецистохоледохолитиаза, осложненного острым холангитом / А. В. Осипов, А. Е. Демко, Д. А. Суров [и др.] // Medline.ru. Российский Биомедицинский Журнал. - 2021. – Т. 22. - С. 243-253. - Режим доступа: Электронно-библиотечная система - Текст : электронный.

71. Охотников, О. И. Антеградные эндобилиарные вмешательства при нерасширенных желчных протоках / О. И. Охотников, М. В. Яковлева, С. Н. Григорьев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2016. - №12 - С. 42-47.

72. Охотников, О. И. Транспапиллярные миниинвазивные вмешательства при холедохолитиазе / О. И. Охотников, С. Н. Григорьев, М. В. Яковлева // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16. - №1. – С. 58-62.

73. Патютко, Ю. И. Холангиоцеллюлярный рак: состояние проблемы и пути улучшения хирургического лечения / Ю. И. Патютко, А. Н. Поляков, Д. В. Подлужный [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2018. - №12. - С. 30-37.

74. Пострелов, Н. А. Клинические формы холангиогенной инфекции в хирургической практике / Н. А. Пострелов, К. О. Гранстрем, Е. И. Драгомирецкая // Вестник хирургии. – 2001. - №1. – С.45-47.

75. Прудков, М. И. Манилапаротомия с элементами открытой лапароскопии в хирургическом лечении калькулезного холецистита / М. И. Прудков, А. Г. Бебуришвили, А. М. Шулутко // Эндоскопическая хирургия. - 1996. – Т. 2, №2. – С. 12-16.

76. Рахматуллоев, Р. Р. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография в диагностике ятрогенных повреждений внепеченочных желчных протоков / Р. Р. Рахматуллоев, Н. А. Расулов

// Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - 2017. - № 3. – С. 35-38.

77. Ромащенко, П. Н. Механическая желтуха опухолевого генеза: обоснование выбора метода декомпрессии желчевыводящих протоков / П. Н. Ромащенко, Н. А. Майстренко, А. И. Кузнецов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2020. – Т. 25, № 2. – С. 124-136.

78. Ромащенко, П. Н. Механическая желтуха опухолевого генеза: обоснование выбора метода декомпрессии желчевыводящих протоков / П. Н. Ромащенко, Н. А. Майстренко, А. И. Кузнецов [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. - 2020. - Т. 25, № 2. - С. 124–136.

79. Ромащенко, П. Н. Обоснование способа разрешения механической желтухи у больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны / П. Н. Ромащенко, Н. А. Майстренко, А. И. Кузнецов [и др.] // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. - 2021. - Т. 23, № 3. – С. 125-132.

80. Ромащенко, П. Н. Обоснование способа разрешения механической желтухи у операбельных больных злокачественными опухолями гепатопанкреатобилиарной зоны. / П. Н. Ромащенко, Н. А. Майстренко, А. И. Кузнецов [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. - 2020. – Т. 179, №6. – С.11–17.

81. Рузбойзода, К. Р. Диагностика и хирургическая тактика при гепатолитиазе / К. Р. Рузбойзода, М. К. Гулзода, Б. И. Сафаров // Вестник Национального медико-хирургического Центра Им. Н.И. Пирогова. 2021. – Т. 16, № 4. – С. 46-50

82. Савельев, В. С. Хирургические болезни: учебник: в 2 т. В. С. Савельев, А. И. Кириенко, М. Ф. Черкасов, В. М. Седов, М. Б. Скворцов [и др.] // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

83. Святненко, А. В. Антеградная декомпрессия билиарного тракта у больных острым холангитом в многопрофильном стационаре скорой помощи / А. В. Святненко, Г. В. Мартынова, А. В. Осипов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2018. – Т. 13, № 2. – С. 58-61

84. Солодинина, Е. Н. Методы лечения холедохолитиаза и п
апиллостеноза, выявленных при лапароскопической
холецистэктомии : дис. ... канд. мед. наук : 119. 14.00.27
/ Е. Н. Солодинина ; Ин-т хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. –
М.,2004.–154с.

85. Соснин, Д. Ю. Концентрация прокальцитонина в крови и
желчи у больных острым холангитом / Д. Ю. Соснин, Н. А. Зубарева,
Н. Н. Попова [и др.] // Экспериментальная и клиническая
гастроэнтерология. - 2018. - № 8. – С. 83-87.

86. Старков, Ю. Г. Антеградная папиллосфинктеротомия в
устранении холедохолитиаза и поражений желчных путей,
выявленных при ЛХЭ / Ю. Г. Старков, Е. Н. Солодинина, К. В.
Шишин, Р. С. Григорян // Анналы хирургической гепатологии : Мат.
плenums правления ассоциации хирургов-гепатологов России и стран
СНГ. – 2001. – С. 52-53.

87. Стяжкина, С. Н. Антибактериальная, детоксикационная,
иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении билиарного
сепсиса / С. Н. Стяжкина, А. И. Андрианов, И. М. Галлямов [и др.] //
Modern Science. - 2021. - № 12–2. - С. 140-141.

88. Тайгулов, Е. А. Новый способ целенаправленной
цитокиновой иммуномодулирующей и гепатопротекторной терапии
при остром гнойном холангите / Е. А. Тайгулов, О. Г. Цой, Ж. М.
Балжанов // Медицинский Журнал Западного Казахстана. - 2011. – Т.
31, № 3. – С. 28-29.

89. Тимербулатов, В. М. Классификация хирургических осложнений. / В. М. Тимербулатов, Ш. В. Тимербулатов, М. В. Тимербулатов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. - №9. С. 62-67.

90. Трошина, С. А. Множественные холангиогенные абсцессы печени при кистозной трансформации желчных протоков / С. А. Трошина, Ю. А. Степанова, В. А. Вишневский // Анналы Хирургической Гепатологии. - 2020. - Т.25, № 4. – С. 144-152

91. Федоров, В. Э. Особенности течения механической желтухи, обусловленной осложнениями желчнокаменной болезни / В. Э. Федоров, Б. С. Харитонов, В. В. Масляков [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2020. – Т. 179, №3. - С. 48–57.

92. Федоров, В. Э. Тактика ведения больных с осложнениями желчекаменной болезни, проявляющимися механической желтухой, в зависимости от ее стадии / В. Э. Федоров, Б. С. Харитонов, А. Д. Асланов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2020. - Т.15, № 3-2. – С. 42-50.

93. Федорова, Т. В. Состояние микрофлоры желчи при остром гнойном холангите на фоне механической желтухи неопухолевой этиологии / Т. В. Федорова, Л. З. Абдуллаева, М. Д. Катаева // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. - 2018. – Т. 20, № 2. – С.34-37.

94. Хаджибаев, Ф. А. Тактика ведения больных с гнойным холангитом на фоне механической желтухи опухолевого генеза в экстренном стационаре / Ф. А. Хаджибаев, С. О. Тилемисов, Х. Э. Анваров [и др.] // Скорая медицинская помощь. - 2019. – Т. 20, №1. - С. 61–65.

95. Хатьков, И. Е. Российский консенсус по актуальным вопросам диагностики и лечения синдрома механической желтухи /

И. Е. Хатьков, Р. Г. Аванесян, Г. Г. Ахаладзе [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2020. - №6. - С. 5-17.

96. Цвиркун, В. В. В.

«Резолюция пленума правления ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ «Минимально инвазивные технологии в лечении механической желтухи» 29-30 апреля 2019 года, Ереван, Армения» / В. В. Цвиркун, И. М. Буриев, В. П. Глабай, П. С. Ветшев, А. В. Андреев // Анналы хирургической гепатологии. - 2019. - №2(24). - С. 124-127.

97. Шестопапов, С. С. С.

Оптимизация лечения больных механической желтухой злокачественного генеза на основе результатов исследования желчи. / С. С. Шестопапов, С. А. Михайлова, Е. И. Абрамов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2019. - №2. - С. 40-46.

98. Эйдельштейн, М. В. В.

Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования "МАРАФОН" 2013-2014 / М. В. Эйдельштейн, М. В. Сухорукова, Е. Ю. Скеенова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 37-41.

99. Abou-Saif, A. A.

Complications of Gallstone Disease: Mirizzi syndrome, cholecystocholedochal fistula, and gallstone Ileus / A. Abou-Saif, F. H. Al-Kawas // Am. J. Gastroenterol. - 2002. - Vol.97, N.2. - P. 249-254.

100. Agarwal, N. N.

Endoscopic management of acute cholangitis in elderly patients. / N. Agarwal, B. C. Sharma, S. K. Sarin // World journal of gastroenterology. – 2006. – Vol. 12, N. 40. – P. 6551-6555.

101. Akhtar, F. F.

Microbiology and clinical characteristics of acute cholangitis with their impact on mortality; a retrospective cross sectional

study / F. Akhtar, M. Z. Siddique, A. Raza [et al.] // JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association. – 2020. - Vol.70, N. 4. - P. 607-612.

102. Al-Akeely, Mirizzi Syndrome: Ten Years Experience from a Teaching Hospital in Riyadh / Al-Akeely, H. Mohammed [et al.] // World Journal of Surgery. – 2005. – N. 29. – P. 1687-1692.

103. Al-Yahri, O. Diagnostic Inflammation Biomarkers for Prediction of 30-Day Mortality Rate in Acute Cholangitis / O. Al-Yahri, R. M. Al-Zoubi, A. A. Elhuda [et al.] // International Journal of Surgery Protocols. – 2022. – Vol.26, N.1. – P. 14 - 21.

104. An, Z. Acute Cholangitis: Causes, Diagnosis, and Management. / Z. An, A. L. Braseth, N. Sahar // Gastroenterology clinics of North America. - 2021. – Vol.50, N.2. - P. 403–414.

105. Andert, A. Impact of Preoperative Three-Dimensional Computed Tomography Cholangiography on Postoperative Resection Margin Status in Patients Operated due to Hilar Cholangiocarcinoma. / A. Andert, P. Bruners, C. Heidenhain [et al.] // Gastroenterology Research and Practice. - 2017. - P. 1947023.

106. Ansaloni, L. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. / Ansaloni, L. [et al.] // World Journal of Emergency Surgery : WJES 11 (2016): n. pag.

107. Antoniou, S. A. Laparoscopic treatment of Mirizzi syndrome: a systematic review / S. A. Antoniou, G. A. Antoniou, C. Makridis // Surgical Endoscopy. – 2009. – N.24. – P. 33-39.

108. Arezzo, A. Laparoendoscopic rendezvous reduces perioperative morbidity and risk of pancreatitis. / A. Arezzo, N. Vettoreto, F. Famiglietti [et al.] // Surgical Endoscop. – 2012. - Vol.27. - P. 1055-1060.

109. Arrivé, L. Magnetic resonance cholangiography: Current and future perspectives. / L. Arrivé, M. Hodoul, A. Arbache [et al.] // Clinics

and research in hepatology and gastroenterology. – 2015. – Vol. 39-6, P. 659-64.

110. Ayantunde, A. A. Gallstone Ileus: Diagnosis and Management. / A. A. Ayantunde, A. Agrawal // *World Journal of Surgery*, 2007. – Vol. 31. – P. 1294-1299.

111. Aydin, U. Surgical management of Mirizzi syndrome. *The Turkish journal of gastroenterology* / U. Aydin, P. Yazıcı, I. Ozsan [et al.] // the official journal of Turkish Society of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 19-4. – P. 258-263.

112. Badea, R. Ultrasonography of the biliary tract - up to date. The importance of correlation between imaging methods and patients' signs and symptoms. / R. Badea, R. Zaro, M. V. Tantau, L. Chiorean // *Medical ultrasonography*. – 2015. – Vol.17, N.3. – P. 383-91.

113. Baer, H. U. Management of the Mirizzi syndrome and the surgical implications of cholecystcholedochal fistula. / H. U. Baer, J. B. Matthews, W. Schweizer [et al.]// *British Journal of Surgery*. – 1990. – Vol. 77. – P. 743–745.

114. Becq, A. ERCP within 6 or 12 h for acute cholangitis: a propensity score-matched analysis. / A. Becq, M. Chandnani, A. Bartley [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2021. – Vol. 36. – P. 2418 - 2429.

115. Behrend, A. Cholecystcholedochal fistula, an unusual form of internal biliary fistula. / A. Behrend, M. L. Cullen // *Annals of surgery*. – 1950. – Vol. 132, N.2. – P.297-303.

116. Beliaev, A. M. Diagnostic inflammatory markers of acute cholangitis in liver transplant recipients. / A. M. Beliaev, A. S. Bartlett, C. J. Bergin // *ANZ Journal of Surgery*. – 2020. –Vol. 91. –P. 439–444.

117. Beltrán, M. A. Mirizzi syndrome and gallstone ileus: An unusual presentation of gallstone disease / M. A. Beltrán, A. Csendes // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2007. – Vol. 9. – P. 686-689.

118. Beltrán, M. A. The Relationship of Mirizzi Syndrome and Cholecystoenteric Fistula: Validation of a Modified Classification. / M. A. Beltrán, A. Csendes, K. S. Cruces // *World Journal of Surgery*. – 2008. – Vol. 32. – P. 2237-2243.
119. Beoy J. H. Acute cholangitis. / J. H. Beoy, L. W. Way // *Ann Surg*. – 1980. – Vol. 191. – P. 264–270
120. Bornman, P. Management of cholangitis. / P. Bornman, J. I. van Beljon, J. E. Krige // *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. – 2003. – Vol. 10, N. 6. – P. 406-414.
121. Bornman, P. Subtotal cholecystectomy: for the difficult gallbladder in portal hypertension and cholecystitis. / P. Bornman, J. Terblanche // *Surgery*. – 1985. – Vol. 98, N. 1. – P. 1-6.
122. Bouveret, L. Stnose du pylore adhrant la vesicule. / L. Bouveret // *Rev Med (Paris)* 1896. – Vol.16. – P. 1–16.
123. Bower, T.C. Mirizzi Syndrome. / T. C. Bower, D. M. Nagorney // *HPB Surgery*. – 1988. – Vol. 1. – P. 67 - 76.
124. Buckman, S. A. Review of the Tokyo Guidelines 2018: Antimicrobial Therapy for Acute Cholangitis and Cholecystitis / S. A. Buckman, J. E. Mazuski // *JAMA surgery*. -2019. – N. 9. - P. 873–874.
125. Buxbaum, J. Toward an evidence-based approach for cholangitis diagnosis / J. Buxbaum, B. Qumseya, S. Wani // *Gastrointestinal Endoscopy*. - 2021. – Vol. 94, N.2. – P. 297-302.
126. Carpio, R. Utility of presepsin (sCD14-ST) as a diagnostic and prognostic marker of sepsis in the emergency department / R .Carpio, J. Zapata, E. Spanuth, G. Hess // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. – 2015. – Vol. 450. – P. 169-75.
127. Carroll, B. J. Laparoscopic transcystic duct balloon dilatation of the sphincter of Oddi. / B. J. Carroll, E. H. Phillips, M. Chandra, M. J. Fallas // *Surgical Endoscopy*/ - 2004. – Vol. 7. – P. 514-517.

128. Charcot, J. M. Lecons sur les Maladies du Foie des Voies biliaires et des Reins faites a la faculte de medecine de Paris (cours d'Anatomie pathologique) / par J.-M. Charcot ; recueillies et publiees par Bourneville et Sevestre. - Delahaye, 1877. - 380 c. - (Publications du progres medical).

129. Charcot, M. De la fièvre hépatique symptomatique. Comparaison avec la fièvre uroseptique. Lecons sur les maladies du foie des voies biliaires et des reins. Paris: Bourneville et Sevestre; 1877. - P. 176–85

130. Chatzoulis, G. Mirizzi syndrome type IV associated with cholecystocolic fistula: a very rare condition- report of a case. / G. Chatzoulis, A. Kaltsas, L. Danilidis [et al.]// BMC Surgery. – 2007. – Vol. 7. – P. 6 - 6.

131. Chawki, S. Temocillin as an alternative treatment for acute bacterial cholangitis: a retrospective microbiology susceptibility-based study of 140 episodes / S. Chawki [et al.]// European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology. - 2021. – Vol. 40,N. 8. – P. 1773–1777.

132. Clarke, J. R. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: A meta-analysis. / J. R. Clarke [et al.] // Gastrointest Endosc. -1996. – Vol. 44. – P. 450–457.

133. Corlette, M. B. Biliobiliary fistula. A trap in the surgery of cholelithiasis. / M. B. Corlette, H. Bismuth // Archives of surgery. – 1975. – Vol. 110, N. 4. – P. 377-383.

134. Corts, M.R. Frequency of the Mirizzi syndrome in a teaching hospital. / M. R. Corts , A. G. Vasquez // Cir. Gen. – 2003. – Vol. 25. – P. 334-337.

135. Courvoisier, L. T. Kasuistisch-statistische Beitrge zur Pathologie und Chirurgie der Gallenwege. Leipzig, Germany: FCW Vogel. - 1890.

136. Covey, A. M. Palliative percutaneous drainage in malignant biliary obstruction. Part 2: mechanisms and post- procedure management / A. M. Covey, K. T. Brown // J. Support Oncol. – 2006. Vol. 4, N.7. – P. 329–335.

137. Covey, A. M. Percutaneous transhepatic biliary drainage / A. M. Covey, K. T. Brown // Techniques in Vascular and Interventional Radiology. - 2008. - Vol. 11, N. 1. - P. 14–20.

138. Csendes, A. Mirizzi syndrome and cholecystobiliary fistula: a unifying classification. / A. Csendes, J. C. Díaz, P. Burdiles [et al.] // British Journal of Surgery. – 1989. Vol. 76. – P.1139–1143.

139. Csendes, A. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. / A. Csendes, J. C. Díaz, P. Burdiles, F. Maluenda, E. Morales // British Journal of Surgery. – 1992. – Vol. 79. – P. 655–658.

140. Csendes, A. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis / A. Csendes [et al.] // The British Journal of Surgery. - 1992. – Vol.79, N. 7. – P. 655–658.

141. Darnell, E. Preoperative cholangitis is an independent risk factor for mortality in patients after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. / E. Darnell, T. J. Wang, M. A. Lumish [et al.]// American journal of surgery. – 2020. – Vol. 221(1). – P. 134-140.

142. Dasari, B. V. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. / B. V. Dasari, C. J. Tan, K. S. Gurusamy [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. – 2013. – Vol. 12, CD003327.

143. Dc, D. T. Mirizzi syndrome type II: is laparoscopic cholecystectomy justified? / D. T. Dc, S. Rd //Jsls-journal of The Society of Laparoendoscopic Surgeons. – 1997. –Vol. 1. – P. 237-239.

144. Dewar, G. A. Operative strategy in Mirizzi syndrome / G. A. Dewar, S. C. Chung, A. K. Li // Surgery, gynecology & obstetrics. – 1990. – Vol. 171, N. 2. – P. 157–159.

145. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // Annals of surgery. - 2004. – Vol. 240, N. 2. – P. 205–213.

146. Dindo, D. Classification of surgical complications : a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // Ann. Surg. - 2004. - Vol. 240, № 2. - P. 205–213.

147. Dorrance, H. R. Acquired abnormalities of the biliary tract from chronic gallstone disease. / H. R. Dorrance, M. K. Lingam, A. Hair [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. - 1999. – Vol. 189, N.3. – P. 269-273.

148. Du, L. Timing of Performing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography and Inpatient Mortality in Acute Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Du [et al.] // Clinical and Translational Gastroenterology. - 2020. – Vol.11, N. 3. – P. e00158.

149. Duan, F. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis / F. Duan [et al.] // Cancer Imaging: The Official Publication of the International Cancer Imaging Society. - 2017. – Vol.17, N.1. – P. 27.

150. DuBose, J. J. The American Association for the Surgery of Trauma prospective Observational Vascular Injury Treatment (PROOVIT) registry: multicenter data on modern vascular injury diagnosis, management, and outcomes / J. J. DuBose [et al.] // The Journal of Trauma

and Acute Care Surgery. - 2015. – Vol.78, N.2. – P. 215–222; discussion 222-223.

151. Dumonceau, J. M. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline / J. M. Dumonceau, A. Tringali, I. S. Papanikolaou [et al.] // Updated October 2017. Endoscopy. - 2018. - Vol.50, N.9. – P. 910-930.

152. Dumonceau, J.-M. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017 / J.-M. Dumonceau [et al.] // Endoscopy. - 2018. – Vol.50, N.9. – P. 910–930.

153. Entezari, P. Role of Interventional Radiology in the Management of Acute Cholangitis / Entezari P. [et al.] // Seminars in Interventional Radiology. -2021. – Vol. 38, N.3. – P. 321–329.

154. Eun, H. W. Assessment of acute cholangitis by MR imaging. / H.W. Eun, J.H. Kim, S.S. Hong [et al.] // European journal of radiology. – 2012. –Vol. 81. – P. 2476–2480.

155. Gabata, T. Dynamic CT of hepatic abscesses: significance of transient segmental enhancement. / T. Gabata, M. Kadoya, O. Matsui [et al.] // AJR Am J Roentgenol. – 2001. – Vol. 176. – P. 675–679.

156. Gabata, T. Intrahepatic biliary calculi: correlation of unusual MR findings with pathologic findings. / T. Gabata, M. Kadoya, O. Matsui [et al.] // Abdominal Imaging. – 2000. – Vol. 25. – P. 266-268.

157. Garbarini, A. Cost analysis of laparoendoscopic rendezvous versus preoperative ERCP and laparoscopic cholecystectomy in the management of cholecystocholedocholithiasis. / A. Garbarini, D. Reggio, S. Arolfo [et al.] // Surgical Endoscopy. – 2017. – Vol. 31. – P. 3291- 3296.

158. Garbarini, A. Cost analysis of laparoendoscopic rendezvous versus preoperative ERCP and laparoscopic cholecystectomy in the

management of cholecystocholedocholithiasis / A. Garbarini [et al.] // *Surgical Endoscopy*. - 2017. – Vol.31, N.8. - P. 3291–3296.

159. Ghazal, A. H. Single-step treatment of gall bladder and bile duct stones: A combined endoscopic - laparoscopic technique / A. H. Ghazal, M. A. Sorour, M. El-Riwini, H. El-Bahrawy // *International Journal of Surgery*. – 2009. – Vol. 7, N. 4. - P. 338-346.

160. Gigot, J. F. Acute cholangitis. Multivariate analysis of risk factors. / J. F. Gigot, T. Leese, T. Dereme [et al.] // *Ann Surg*. – 1989. – Vol. 209. – P. 435–438.

161. Gomez, D. Mirizzi's syndrome--results from a large western experience. / D. Gomez, S. H. Rahman, G. J. Toogood [et al.] // *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. – 2006. – Vol. 8, N. 6. – P. 474-479.

162. Gomi, H. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis / H. Gomi [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. - 2018. – Vol. 25, N. 1. – P. 3-16.

163. Gomi, H. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. / H. Gomi, T. Takada, T. L. Hwang [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2017. – Vol. 24. – P. 310–318.

164. Dellinger, E. P. Approach to the patient with postoperative fever. In: Gorbach S., Bartlet J., Blacklow N., editors. *Infectious diseases in medicine and surgery*. Philadelphia: Saunders W.B.; 1999.

165. Gravito-Soares, E. Clinical applicability of Tokyo guidelines 2018/2013 in diagnosis and severity evaluation of acute cholangitis and determination of a new severity model / E. Gravito-Soares [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. - 2018. – Vol. 53, N. 3. - P. 329–334.

166. Haal, S. Antibiotic Therapy of 3 Days May Be Sufficient After Biliary Drainage for Acute Cholangitis: A Systematic Review. / S. Haal, M. C. Wielenga, P. Fockens [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2021. – Vol. 66. – P. 4128 - 4139.

167. Hajibandeh, S. Laparoscopic transcystic versus transductal common bile duct exploration: a systematic review and meta-analysis / S. Hajibandeh [et al.] // World Journal of Surgery. - 2019. – Vol. 43, N. 8, - P. 1935–1948.

168. Hamano, K. Usefulness of procalcitonin for severity assessment in patients with acute cholangitis. / K. Hamano, O. Noguchi, Y. Matsumoto [et al.] // Clin Lab. – 2013. – Vol. 59. – P. 177–83.

169. Hamano, K. Usefulness of procalcitonin for severity assessment in patients with acute cholangitis / Hamano K. [et al.] // Clinical Laboratory. - 2013. –Vol. 59, N.1–2. – P. 177–183.

170. Hauptert, A. P. Acute suppurative cholangitis. Experience with 15 consecutive cases / A. P.Hauptert, L. C. Carey, W. E. Evans [et al.] // Archives of surgery. – 1967. – Vol. 94, N. 4. – P. 460-468.

171. Hong, M. J. Comparison of the clinical characteristics and imaging findings of acute cholangitis with and without biliary dilatation. / M. J. Hong, S. W. Kim, H. C. Kim [et al.] // The British journal of radiology. – 2012. – Vol. 85, N. 1020. – P. e1219-25.

172. Horio, T. Cholecystic adenosquamous carcinoma mimicking Mirizzi syndrome. / T. Horio, S. Ogata, Y. Sugiura [et al.] // Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie. – 2009. – Vol. 52, N. 3. P. E71-2.

173. Hubert, C. The “inside approach of the gallbladder” is an alternative to the classic Calot’s triangle dissection for a safe operation in severe cholecystitis. / C. Hubert, L. Annet, B. V. Beers [et al.] // Surgical Endoscopy. – 2010. – Vol.24. – P. 2626-2632.

174. Iqbal, U. Emergent versus urgent ERCP in acute cholangitis: a systematic review and meta-analysis. / U. Iqbal, H. S. Khara, Y. Hu [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2020. – Vol. 91, N. 4. – P. 753-760.

175. Lee, J. M. Disease of the Gallbladder and Biliary Tree. / J. M. Lee, D. T. Boll // 2018 Mar 21. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018-2021: Diagnostic Imaging - IDKD Book* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2018. Chapter 5. PMID: 31314367.

176. Jones, M. ERCP and laparoscopic cholecystectomy in a combined (one-step) procedure: a random comparison to the standard (two-step) procedure. / M. Jones, M. Johnson, E. Samourjian, K. Schlauch, N. Ozobia // *Surg Endosc*. 2013 Jun;27(6):1907-12. doi: 10.1007/s00464-012-2647-z. Epub 2012 Dec 13. Erratum in: *Surg Endosc*. 2013 Jun;27(6):1913. Schlauch, Karen [corrected to Schlauch, Karen]. PMID: 23239300; PMCID: PMC4050060.

177. Julián-Jiménez, A. [Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department]. / A. Julián-Jiménez, F. J. Candel-González, J. González del Castillo // *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. – 2014. – Vol. 32, N. 3. – P. 177-190.

178. Jung, C. W. Mirizzi syndrome in an anomalous cystic duct: a case report / C. W. Jung, B. W. Min, T. J. Song [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2007. – Vol. 13 N. 41. – P. 5527-5529.

179. Karademir, S. Mirizzi's syndrome: diagnostic and surgical considerations in 25 patients / S. Karademir, H. Astarcioglu, S. Sökmen [et al.] // *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. – 2000. – Vol. 7, N. 1. – P. 72–77.

180. Karakoyunlar, O. Mirizzi's syndrome must be ruled out in the differential diagnosis of any patients with obstructive jaundice / O.

Karakoyunlar, E. Sivrel, O. Koc [et al.] // Hepato-gastroenterology. – 1999. – Vol. 46, N. 28. – P. 2178–2182.

181. Karki, S. Role of ultrasound as compared with ERCP in-patient with obstructive jaundice / S. Karki [et al.] // Kathmandu University medical journal (KUMJ). - 2013. – Vol. 11, N. 43. - P. 237–240.

182. Katsohis, C. D. Subtotal Cholecystectomy / C. D. Katsohis, J. Prousalidis, E. Tzardinoglou [et al.] // HPB Surgery. – 1996. – Vol. 9. – P. 133 - 136.

183. Kehr, H. Die in meiner klinik geubte technik de gallenstein operationen, mit einen hinweis auf die indikationen und die dauerersolge. Munchen (Germany): JF Lehman; 1905. [Links].

184. Kelly, M. D. Acute Mirizzi Syndrome. / M. D. Kelly // JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons.- 2009. – Vol. 13. – P. 104 - 109.

185. Khamaysi, I. ERCP for severe acute cholangitis: The earlier, the better. / I. Khamaysi, R. Taha // The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology. – 2020. – Vol. 31, N.1. – P. 78-79.

186. Kim, S. W. Diagnostic performance of multidetector CT for acute cholangitis: evaluation of a CT scoring method. / S. W. Kim, H. C. Shin, H. C. Kim [et al.] // The British journal of radiology. – 2012. – Vol. 85, N.1014. – P. 770-777.

187. Kim, S. W. Transient Arterial Enhancement of the Hepatic Parenchyma in Patients With Acute Cholangitis. / S. W. Kim, H. C. Shin, I. Y. Kim // Journal of Computer Assisted Tomography. – 2009. – Vol. 33. – P. 398-404.

188. Kimura, Y. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. / Y. Kimura, T.

Takada, Y. Kawarada [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. – 2007. – Vol. 14. – P. 15 - 26.

189. Kiriyaama, S. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. / S. Kiriyaama, T. Takada, T. L. Hwang [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2017. – Vol. 24. – P. 329–37.

190. Kiriyaama, S. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo guidelines. / S. Kiriyaama, T. Takada, S. M. Strasberg [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2012. – Vol. 19. – P. 548-556.

191. Kiriyaama, S. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). / S. Kiriyaama, T. Takada, S. M. Strasberg [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Science. – 2013. – Vol. 20. – P. 24-34.

192. Kiriyaama, S. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). / S. Kiriyaama, K. Kozaka, T. Takada [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2018. – Vol. 25. – P. 17-30.

193. Ko, C. W. Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease. / C. W. Ko, S. P. Lee // Gastrointestinal endoscop. – 2002. – Vol. 56, N.6, Suppl. – P. 165-169.

194. Kok, K. Y. Management of Mirizzi's syndrome in the laparoscopic era. / K. Y. Kok, P. M. Goh, S. S. Ngoi // Surgical Endoscopy. – 2014. – Vol. 12. – P. 1242-1244.

195. Krähenbühl, L. A Standardized Surgical Approach for the Treatment of Mirizzi Syndrome. / L. Krähenbühl, M. Jj, C. A. Redaelli [et al.] // Digestive Surgery. – 1997. – Vol. 14. – P. 272-276.

196. Kruis, T. Use of microbiological and patient data for choice of empirical antibiotic therapy in acute cholangitis. / T. Kruis, S. Güse-Jaschuck, B. Siegmund [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2020. – Vol. 20. – P. 65.
197. Kwon, A. Preoperative diagnosis and efficacy of laparoscopic procedures in the treatment of Mirizzi syndrome. / A. Kwon, H. Inui // Journal of the American College of Surgeons. – 2007. – Vol. 204, N. 3. – P. 409–415.
198. Lai, E. C. Emergency Surgery for Severe Acute Cholangitis: The High-Risk Patients. / E. C. Lai, P. C. Tam, I. A. Paterson [et al.] // Annals of Surgery. – 1990. – Vol. 211. – P. 55–59.
199. Lai, E. C. Endoscopic Biliary Drainage for Severe Acute Cholangitis. / E. C. Lai, F. P. Mok, E. S. Tan [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1992. – Vol. 326. – P. 1582-1586.
200. Lammert, F. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. / F. Lammert, M. Acalovschi, G. Ercolani [et al.] // Journal of hepatology. – 2016. – Vol. 65, N.1. – P. 146-181.
201. Lampropoulos, P. Mirizzi syndrome type Va: A rare coexistence of double cholecysto-biliary and cholecysto-enteric fistulae. / P. Lampropoulos, N. P. Paschalidis, A. Marinis [et al.] // World journal of radiology. – 2010. – Vol. 2, N.10. – P. 410-413.
202. Lavillegrand, J. Acute cholangitis in intensive care units: clinical, biological, microbiological spectrum and risk factors for mortality: a multicenter study. / J. Lavillegrand, E. Mercier-Des-Rochettes, È. Baron [et al.] // Critical Care. – 2021. – Vol. 25. - P. 49.
203. Lee, J. K. Diagnosis of intrahepatic and common duct stones: Combined unenhanced and contrast-enhanced helical CT in 1090 patients.

/ J. K. Lee, T. K. Kim, J. H. Byun [et al.] // Abdominal Imaging. – 2006. – Vol. 31. – P. 425-432.

204. Lee, J. S. Laparoscopic common bile duct exploration using V-Loc suture with insertion of endobiliary stent. / J. S. Lee, Y. C. Yoon // Surgical Endoscopy. – 2015. – Vol.30, N.6. – P. 2530-2534.

205. Lee, N. K. Discrimination of suppurative cholangitis from nonsuppurative cholangitis with computed tomography (CT). / N. K. Lee, S. Kim, J. W. Lee [et al.] // European journal of radiology. – 2009. – Vol. 69, N. 3. – P. 528-35.

206. Lee, S. Diagnostic and prognostic value of presepsin and procalcitonin in non-infectious organ failure, sepsis, and septic shock: a prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. / S. Lee, J. Song, D. W. Park [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 22. –P. 8.

207. Lee, Y. S. Procalcitonin as a Decision-Supporting Marker of Urgent Biliary Decompression in Acute Cholangitis. / Y. S. Lee, K. B. Cho, K. S. Park [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2018. – Vol. 63. – P. 2474-2479.

208. Leopardi, L. N. Pablo luis mirizzi: the man behind the syndrome. / L. N. Leopardi, G. J. Maddern // ANZ Journal of Surgery. – 2007. – Vol. 77. – P. 1062–1064.

209. Levine, S. B. Intraoperative Cholangiography: A Review of Indications and Analysis of Age-Sex Groups. / S. B. Levine, H. J. Lerner, E. Leifer, S. R. Lindheim // Annals of Surgery. – 1983. – Vol. 198. – P. 692–697.

210. Levrat, M. Les calculs de l'extremite inferieure du cystique a symptomatologie choledocienne par compression de la voie biliaire principale. / M. Levrat // J Med Lyon. – 1941. – Vol. 26. – P. 455-459.

211. Li, V. K. Optimal timing of elective laparoscopic cholecystectomy after acute cholangitis and subsequent clearance of choledocholithiasis. / V. K. Li, J. L. Yum, Y. P. Yeung // American journal of surgery. -2010. – Vol. 200, N.4. – P. 483-488.

212. Liao, Y. Critically-Ill Patients with Biliary Obstruction and Cholangitis: Bedside Fluoroscopic-Free Endoscopic Drainage versus Percutaneous Drainage. / Y. Liao, W. Lin, H. J. Tsai [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11. – P. 1869.

213. Lin, J. Role of Presepsin for the Assessment of Acute Cholangitis Severity. / J. Lin, H. Sun, J. Li [et al.] // Clinical laboratory. – 2016. – Vol. 62, N. 4. – P. 679-87.

214. Lipsett, P. A. Acute cholangitis. / P. A. Lipsett, H. A. Pitt // The Surgical clinics of North America. – 1990. – Vol. 70, N. 6. – P. 1297-312.

215. Lubbers, E. J. Mirizzi syndrome. / E. J. Lubbers // World J Surg. – 1983. – Vol. 7. – P. 780–785.

216. Martínez Marull, A. [Pablo Luis Mirizzi]. / A. Martínez Marull, L. Esteban Granero // Acta gastroenterologica Latinoamericana/ - 2009. – Vol. 39, N. 3. – P. 177-178.

217. Matsumoto, K. Endoscopic treatment for distal malignant biliary obstruction. / K. Matsumoto, Y. Takeda, T. Onoyama [et al.] // Annals of translational medicine. – 2017. – Vol. 5, N.8. – P. 190-194.

218. Mccune, W. S. Endoscopic Cannulation of the Ampulla of Vater: A Preliminary Report. / W. S. Mccune, P. E. Shorb, H. Moscovitz // Annals of Surgery. – 1968. – Vol. 167. – P. 752–756.

219. McSherry C. K. The Mirizzi syndrome: Suggested classification and surgical therapy. / C. K. McSherry, H. Ferstenberg, M. Virshup // Surg Gastroenterol. – 1982. – Vol. 1. – P. 219–225

220. Mirizzi P. L. Syndrome del conducto hepatico. // J Int Chir. – 1948. – Vol. 8. – P. 731–777.

221. Mirizzi, P. L. Physiologic sphincter of hepatic bile duct. / P. L. Mirizzi // Archives of Surgery. – 1940. – Vol. 41. – P. 1325-1333.

222. Mithani, R. The Mirizzi Syndrome: Multidisciplinary Management Promotes Optimal Outcomes. / R. Mithani, W. H. Schwesinger, J. Bingener [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2007. – Vol. 12. – P. 1022-1028.

223. Miura, F. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. / F. Miura, K. Okamoto, T. Takada [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2018. – Vol. 25. – P. 31–40.

224. Mohammad Alizadeh, A. H. Cholangitis: Diagnosis, Treatment and Prognosis. / A. H. Mohammad Alizadeh // Journal of Clinical and Translational Hepatology. – 2017. – Vol. 5. – P. 404 - 413.

225. Mohammad, B. Outcomes of laparoscopic-assisted ERCP in gastric bypass patients at a community hospital center. / B. Mohammad, M. N. Richard, A. S. Pandit [et al.] // Surgical Endoscopy. – 2019. – Vol. 34. – P. 5259 - 5264.

226. Molvar, C. Choledocholithiasis: Evaluation, Treatment, and Outcomes. / C. Molvar, B. Glaenzer // Seminars in interventional radiology. – 2016. – Vol. 33, N.4. – P. 268-276.

227. Montefusco, P. P. Another facet of Mirizzi's syndrome. / P. P. Montefusco, N. Spier, A. C. Geiss // Archives of surgery. – 1983. – Vol. 118, N.10. – P. 1221-1223.

228. Mori, Y. Tokyo Guidelines 2018: management strategies for gallbladder drainage in patients with acute cholecystitis (with videos). / Y. Mori, T. Itoi, T. H. Baron [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2018. – Vol. 25. – P. 87–95.

229. Moser, M. [Endoscopic retrograde cholangiopancreatography]. / M. Moser // Österreichische Krankenpflegezeitschrift. – 1992. – Vol. 45, N.12. – P. 18-9.

230. Mukai, S. Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo Guidelines 2018. / S. Mukai, T. Itoi, T. H. Baron // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2017. – Vol. 24. – P. 537–549.

231. N Nennstiel, S. Drainage-related Complications in Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage: An Analysis Over 10 Years. / S. N Nennstiel, A. Weber, G. Frick [et al.] // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2015. – Vol. 49. – P. 764–770.

232. Napolitano, L. M. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. / L. M. Napolitano // Surgical infections. – 2018. – Vol. 19, N. 2. – P. 117-125.

233. Navuluri, R. Emergent Treatment of Acute Cholangitis and Acute Cholecystitis. / R. Navuluri, M. Hoyer, M. Osman, J. Fergus // Seminars in interventional radiology. - 2020. – Vol. 37, N. 1. – P. 14-23.

234. Nishino, T. Clinical evaluation of the Tokyo Guidelines 2013 for severity assessment of acute cholangitis. / T. Nishino, T. Hamano, Y. Mitsunaga [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2014. Vol. 21. – P. 841–849.

235. Novy, E. Prognostic factors associated with six-month mortality of critically ill elderly patients admitted to the intensive care unit with severe acute cholangitis / E. Novy [et al.] // HPB: the official journal of the International Hepato-Pancreato Biliary Association. - 2021. – Vol. 23, N.3. – P. 459–467.

236. O'Connor, M. J. Acute bacterial cholangitis: an analysis of clinical manifestation. / M. J. O'Connor, M. L. Schwartz, D. G. Mcquarrie, H. Sume // Archives of surgery. – 1982. – Vol. 117, N. 4. – P. 437-441.

237. Okamoto, K. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. / K. Okamoto, K. Suzuki, T. Takada [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2018. – Vol. 25. – P. 55–72.

238. Parikh, M. P. Outcomes Associated With Timing of ERCP in Acute Cholangitis Secondary to Choledocholithiasis. / M. P. Parikh, V. Wadhwa, P. N. Thota [et al.] // Journal of Clinical Gastroenterology. 2018. – Vol. 52. – P. e97–e102.

239. Park, N. Optimal timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute cholangitis associated with distal malignant biliary obstruction. / N. Park, S. H. Lee, M. S. You [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2021. – Vol. 21. – P. 175

240. Patel, N. B. Multidetector CT of emergent biliary pathologic conditions. / N. B. Patel, A. Oto, S. Thomas // Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America. - 2013. – Vol. 33, N.7. – P. 1867-1888.

241. Patt, H. H. Cholecystocholedochal fistula; a report of two cases. / H. H. Patt, A. R. Koontz // Annals of surgery. – 1951. – Vol. 134, N. 6. – P. 1064-5.

242. Pemberton, M. N. The Mirizzi syndrome. / M. N. Pemberton, A. Wells // Postgraduate Medical Journal. – 1997. – Vol. 73. – P. 487 - 490.

243. Philips, J. The use of laparoscopic subtotal cholecystectomy for complicated cholelithiasis. / J. Philips, D. A. Lawes, A. J. Cook [et al.] // Surgical Endoscopy. – 2007. – Vol. 22. – P. 1697-1700.

244. Poley, J. W. Clinical outcome of progressive stenting in patients with anastomotic strictures after orthotopic liver transplantation / J. W. Poley [et al.] // Endoscopy. - 2013. – Vol.45. N. 7. – P. 567–570.

245. Pötter-Lang, S. Modern imaging of cholangitis / S. Pötter-Lang [et al.] // The British Journal of Radiology. - 2021. – Vol. 94, N. 1125. –P.20210417.

246. Pradella, S. Transient hepatic attenuation difference (THAD) in biliary duct disease. / S. Pradella, N. Centi, G. La Villa [et al.] // Abdom Imaging. – 2009. – Vol. 34. – P. 626–633.

247. Prasad, T. L. Mirizzi syndrome and gallbladder cancer. / T.L. Prasad, A. Kumar, S. S. Sikora [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2006. – Vol. 13. – P. 323–326.

248. Principe, A. Mirizzi syndrome with cholecysto-choledocal fistula with a high CA19-9 level mimicking biliary malignancies: a case report. /A. Principe, M. Del Gaudio, G. L. Grazi [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2003. – Vol. 50. – P. 1259–1262.

249. Puestow, C. B. Spontaneous internal biliary fistulae. / C. B. Puestow // Ann Surg. – 1942. – Vol. 115. – P.1043–1054.

250. Ramanathan, R. Preoperative Biliary Drainage Is Associated with Increased Complications After Liver Resection for Proximal Cholangiocarcinoma. / R. Ramanathan, J. D. Borrebach, S. Tohme, A. Tsung // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2018. – Vol. 22. – P. 1950-1957.

251. Ramia, J. M. [Mirizzi syndrome and gallbladder cancer]. / J. M. Ramia, J. M. Villar, K. Muffak [et al.] // Cirugia espanola. – 2007. – Vol. 81, N. 2. – P. 105-106.

252. Reynolds, B. M. Acute Obstructive - Cholangitis: A Distinct Clinical Syndrome. / B. M. Reynolds, E. L. Dargan // Ann. Surg. – 1959. – Vol. 150. – P. 299-305.

253. Rhodes, A. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. / A. Rhodes,

L. Evans, W. Alhazzani [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2017. – Vol. 43. – P. 304-377.

254. Ricci, C. Comparison of efficacy and safety of 4 combinations of laparoscopic and intraoperative techniques for management of gallstone disease with biliary duct calculi. / C. Ricci, N. Pagano, G. Taffurelli [et al.] // JAMA Surgery. – 2018. – Vol. 153, N. 7. – P. e181167.

255. Rickes, S. Impact of the operator's experience on value of high-resolution transabdominal ultrasound in the diagnosis of choledocholithiasis: A prospective comparison using endoscopic retrograde cholangiography as the gold standard. / S. Rickes, G. Treiber, K. E. Mönkemüller [et al.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2006. – Vol. 41. – P. 838 - 843.

256. Robertson, A. G. Mirizzi syndrome complicating an anomalous biliary tract: a novel cause of a hugely elevated CA19-9. / A. G. Robertson, B. R. Davidson // European journal of gastroenterology & hepatology. 2007. – Vol. 19, N. 2. – P. 167-169.

257. Robles Rivera, F. J. Microbiological findings in bile cultures of patients with acute cholangitis undergoing endoscopic retrograde cholangiography / F. J. Robles Rivera, D. Vilar Compte, M. D. C. Manzano Robleda // Revista Espanola De Enfermedades Digestivas: Organo Oficial De La Sociedad Espanola De Patologia Digestiva. - 2021. – Vol. 5 (113). – P. 387–388.

258. Rohatgi, A. Mirizzi syndrome: laparoscopic management by subtotal cholecystectomy. / A. Rohatgi, K. K. Singh // Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques. - 2005. – Vol. 20. – P. 1477-1481.

259. Ruge, E. Deitrag zur chirurgischen anatomie der grossen galenwege (Ductus hepaticus, choledochus, und pancreaticus) // Arch Clin Chir. – 1908. – Vol. 78. – P. 47.

260. Rumsey, S. Diagnostic accuracy of Charcot's triad: a systematic review. / S. Rumsey, J. Winders, A. D. MacCormick // ANZ Journal of Surger. – 2017. – Vol. 87. – P. 232–238.

261. Safioleas, M. C. An alternative surgical approach to a difficult case of Mirizzi syndrome: a case report and review of the literature. / M. C. Safioleas, M. C. Stamatakis, C. Revenas [et al.] // World journal of gastroenterology. – 2006. – Vol. 12, N. 34. – P. 5579-5581.

262. Safioleas, M. C. Mirizzi Syndrome: an unexpected problem of cholelithiasis. Our experience with 27 cases. / M. C. Safioleas, M. Stamatakis, P. M. Safioleas [et al.] // International seminars in surgical oncology : ISSO. – 2008. – Vol.5. – P. 12-12.

263. Sanchez, M. J. Elevated CA 19-9 Levels in a Patient with Mirizzi Syndrome: Case Report. / M. J. Sanchez, H. Gomes, E. N. Marcus // Southern Medical Journal. – 2006. – Vol. 99. – P. 160-163.

264. Schäfer, M. Incidence and management of Mirizzi syndrome during laparoscopic cholecystectomy. / M. Schäfer, R. Schreier, L. Krähenbühl // Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques/ - 2002. – Vol. 17. – P. 1186-1190.

265. Schneider, J. Mortality Risk for Acute Cholangitis (MAC): a risk prediction model for in-hospital mortality in patients with acute cholangitis. / J. Schneider, A. Hapfelmeier, S. Thöres [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2016. – Vol. 16. – P.15.

266. Severance, S. E. Timing of Cholecystectomy after Emergent Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for Cholangitis. / S. E. Severance, C. A. Feizpour, D. V. Feliciano [et al.] // The American Surgeon. – 2019. – Vol. 85. – P. 895 - 899.

267. Shah, O. J. Management of Mirizzi syndrome: A new surgical approach. / O. J. Shah, M. A. Dar, M. A. Wani, N. A. Wani // ANZ Journal of Surgery. – 2001. – Vol. 71. – P. 423–427

268. Shah, S. L. ERCP for acute cholangitis: timing is everything. / S. L. Shah, D. L. Carr-Locke // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2020. – Vol. 91, N. 4. – P. 761-762.

269. Shaib, Y. Preoperative biliary drainage for malignant biliary obstruction: results from a national database / Y. Shaib [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. - 2017. – Vol. 24, N.11. – P. 637–642.

270. Shinya, S. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis. / S. Shinya, T. Sasaki, Y. Yamashita [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2014. – Vol. 21. – P. 777–785.

271. Singh, A. Diagnostic Accuracy of MRCP as Compared to Ultrasound/CT in Patients with Obstructive Jaundice. / A. Singh, H. S. Mann, C. L. Thukral, N. R. Singh // *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. – 2014. – Vol. 8, N. 3. – P. 103-107.

272. Sugishita, T. Diagnostic accuracy of transient hepatic attenuation differences on computed tomography scans for acute cholangitis in patients with malignant disease. / T. Sugishita, R. Higuchi, S. Morita [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2014. – Vol. 21. – P. 669–675.

273. Sugiura, R. Very urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography is associated with early discharge in patients with non-severe acute cholangitis. / R. Sugiura, H. Naruse, Y. Yamamoto [et al.] // *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*.- 2021.- n. pag.

274. Sulzer J. K. Cholangitis: Causes, Diagnosis, and Management / J. K. Sulzer, L. M. Ocun // *The Surgical Clinics of North America*. - 2019. – Vol. 99, N. 2. – P. 175–184.

275. Sun, G. Comparison of two editions of Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis. / G. Sun, L. Han, Y. Yang [et al.] //

Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2014. – Vol. 21. – P. 113–139.

276. Sun, Z. Controversy and progress for treatment of acute cholangitis after Tokyo Guidelines (TG13). / Z. Sun, Y. Zhu, B. Zhu, [et al.] // Bioscience trends. – 2016. – Vol. 10, N. 1. – P. 22-26.

277. Suthar, M. Role of MRCP in Differentiation of Benign and Malignant Causes of Biliary Obstruction / M. Suthar [et al.] // Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. - 2015. – Vol 9, N. 11. –P. TC08-12.

278. Taha, R. ERCP for severe acute cholangitis: critical timing / R. Taha, I. Khamaysi // Gastrointestinal Endoscopy. - 2020. – Vol. 92, N. 4. – P. 984.

279. Takada, T. Cholangio-venous reflux of biliary contents through paracellular pathways between hepatocytes in patients with acute cholangitis / T. Takada [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. - 2021. – Vol. 28, N.6. – P. 508–514.

280. Takada, T. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. / T. Takada, S. M. Strasberg, J. S. Solomkin [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2013. – Vol.20. – P. 1–7.

281. Tamm, E.P. Update on 3D and multiplanar MDCT in the assessment of biliary and pancreatic pathology. / E. P. Tamm, A. Balachandran, P. R. Bhosale, J. Szklaruk // Abdominal Imaging. – 2008. – Vol. 34. – P. 64-74.

282. Tan, M. Association between early ERCP and mortality in patients with acute cholangitis. / M. Tan, O. B. Schaffalitzky de Muckadell, S. B. Laursen // Gastrointestinal endoscopy. – 2018. Vol. 87, N. 1. – P. 185-192.

283. Tang, Z. Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor : a systematic review and meta-analysis / Z. Tang, Y. Yang, W. Meng // *Medicine*. - 2017. - Vol. 97. - P. 1–9.

284. Tazuma, S. Clinical efficacy of intravenous doripenem in patients with acute biliary tract infection: a multicenter, randomized, controlled trial with imipenem/cilastatin as comparator / Tazuma S. [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. - 2015. – Vol. 50, N. 2. – P. 221–229.

285. Tempero, M. A. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. / M. A. Tempero, M. P. Malafa, M. M. Al-Hawary [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. – 2017. – Vol. 15, N. 8. – P. 1028-1061.

286. Thompson, J.E. Factors in Management of Acute Cholangitis. / J.E. Thompson, R. K. Tompkins, W. P. Longmire // *Annals of Surgery*. 1982. – Vol. 195. – P. 137–145.

287. Thuluvath, A. J. Evaluation of Charcot Triad, Reynolds Pentad, and Tokyo Guidelines for Diagnosis of Cholangitis Secondary to Choledocholithiasis Across Patient Age Groups. / A. J. Thuluvath, J. C. Ahn, P. Rattan [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. – 2021. – Vol. 5 – P. 377 - 387.

288. Tinusz, B. Short-Course Antibiotic Treatment Is Not Inferior to a Long-Course One in Acute Cholangitis: A Systematic Review. / B. Tinusz, L. Szapáry, B. Paládi [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2018. – Vol. 64. – P. 307 - 315.

289. Toscano, R. L. Mirizzi syndrome. / R. L. Toscano, P. H. Taylor, J. H. Peters [et al.] // *The American surgeon*. – 1994. – Vol. 60, N. 11. – P. 889-891.

290. Tse, J. R. Does measurement of the hepatic artery velocity improve the sonographic diagnosis of cholangitis? / J. R. Tse, T. Liang, R.

B. Jeffrey, A. Kamaya // *Abdominal Radiology*. – 2019. – Vol. 44. – P. 4004 - 4010.

291. Tsuyuguchi, T. Prognostic factors of acute cholangitis in cases managed using the Tokyo Guidelines. / T. Tsuyuguchi, H. Sugiyama, Y. Sakai [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2012. – Vol. 19. – P. 557-565.

292. Umefune, G. Procalcitonin is a useful biomarker to predict severe acute cholangitis: a single-center prospective study. / G. Umefune, H. Kogure, T. Hamada [et al.] // *J Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 52. – P. 734–45.

293. van den Hazel, S. J. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. / S. J. van den Hazel, P. Speelman, G. N. Tytgat [et al.] // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 1994. – Vol. 19, N. 2. – P. 279-286.

294. Wada, K. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. / K. Wada, T. Takada, Y. Kawarada, [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. – 2017. – Vol. 14. – P. 52 - 58.

295. Waisberg, J. Benign obstruction of the common hepatic duct (Mirizzi syndrome): diagnosis and operative management. / J. Waisberg, A. Corona, I. W. de Abreu, [et al.] // *Arquivos de gastroenterologia*. – 2005. – Vol. 42, N. 1. – P. 13–18

296. Wang, B. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones: system review and metaanalysis. / B. Wang, Z. Guo, Z. Liu [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2013. – Vol. 27(7). – P. 2454-2465.

297. Watanabe, Y. MR imaging of acute biliary disorders. / Y. Watanabe, M. Nagayama, A. Okumura [et al.] // *Radiographics : a review*

publication of the Radiological Society of North America, Inc. – 2007. – Vol. 27, N. 2. – P. 477-95.

298. Weber, A. Complications of percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with dilated and nondilated intrahepatic bile ducts. / A. Weber, J. Gaa, B. Rosca [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2009. – Vol. 72 (3). – P. 412–417.

299. Welch, J. P. The urgency of diagnosis and surgical treatment of acute suppurative cholangitis. / J. P. Welch, G. A. Donaldson // American journal of surgery. – 1976. – Vol. 131, N. 5. – P. 527-32.

300. Xiao, L. The reasonable drainage option after laparoscopic common bile duct exploration for the treatment of choledocholithiasis. / L. Xiao, J. Xiang, K. Wu [et al.] // Clinics and research in hepatology and gastroenterology. – 2018. – Vol. 42, N. 6. – P. 564-569.

301. Yip, A. W. Mirizzi syndrome with cholecystocholedochal fistula: preoperative diagnosis and management. / A. W. Yip, W. C. Chow, J. Chan, K. H. Lam // Surgery. – 1992. – Vol. 111, N. 3. – P. 335–338.

302. Yokoe, M. Accuracy of the Tokyo Guidelines for the diagnosis of acute cholangitis and cholecystitis taking into consideration the clinical practice pattern in Japan. / M. Yokoe, T. Takada, T. Mayumi [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2011. – Vol. 18. – P. 250-257.

303. Yonetci, N. The incidence of Mirizzi syndrome in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography. / N. Yonetci, U. Kutluana, M. Yılmaz [et al.] // Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT. – 2008. – Vol. 7, N. 5. – P. 520–524.

304. Young, M. Percutaneous Transhepatic Cholangiogram / M. Young., D. Mehta // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

305. Zhang, H. Presepsin as a biomarker for risk stratification for acute cholangitis in emergency department: A single-center study. / H.

Zhang, Z. Lu, G. Wang [et al.] // World Journal of Clinical Cases. – 2021. – Vol. 9. – P. 9857 - 9868.

306. Zhang, R. L. Endoscopic nasobiliary drainage with sphincterotomy in acute obstructive cholangitis: A prospective randomized controlled trial. / R. L. Zhang, H. Zhao, Y. M. Dai [et al.] // Journal of Digestive Diseases. – 2014. – Vol. 15. – P. 78–84.

307. Zimmer, V. Acute Bacterial Cholangitis. / V. Zimmer, F. Lammert // Viszeralmedizin. – 2015. – Vol. 31. – P. 166 - 172.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 3.16. Описательная статистика по исходным переменным в ретроспективной группе.

Показатель	Параметр	Группы		Все
		Без осложне ний	С осложне ния ми	
количество перенесенных приступов	среднее	1,30	1,22	1,07
	стд.откл	0,75	0,66	0,78
	мин	0,00	0,00	0,00
	мах	3,00	3,00	4,00
	Q25	1,00	1,00	1,00
	медиана	1,00	1,00	1,00
	Q75	2,00	1,00	2,00
кол-во часов от приступа до госпитализации	среднее	54,80	106,21	87,46
	стд.откл	69,56	141,19	136,1 2
	мин	1,00	5,00	1,00
	мах	336,00	720,00	888,0 0
	Q25	15,00	28,00	18,00
	медиана	29,00	57,00	46,00
	Q75	54,00	96,00	96,00
количество часов от поступления до операции	среднее	93,57	82,11	88,46
	стд.откл	84,54	108,16	88,59
	мин	5,00	1,00	1,00
	мах	336,00	564,00	564,0 0
	Q25	30,00	20,00	24,00

	медиана	54,00	43,00	50,50
	Q75	144,00	98,00	126,00
Лейкоциты при поступлении, $\times 10^9/\text{л}$	среднее	12,46	14,65	13,73
	стд.откл	4,25	7,33	4,87
	мин	6,80	2,63	2,30
	мах	22,40	32,00	32,00
	Q25	9,30	8,00	10,33
	медиана	11,30	14,20	13,65
	Q75	16,00	18,30	16,64
Тромбоциты при поступлении, $\times 10^9/\text{л}$	среднее	210,03	309,55	245,81
	стд.откл	80,53	173,18	115,56
	мин	6,81	91,00	4,28
	мах	418,00	990,00	990,00
	Q25	166,00	220,00	168,00
	медиана	198,50	265,50	232,50
	Q75	266,00	327,00	299,00
Общий билирубин при поступлении, мкмоль/л	среднее	146,25	243,03	193,01
	стд.откл	50,85	130,44	110,56
	мин	63,30	48,00	21,60

	мах	260,00	506,00	753,0 0
	Q25	108,00	148,00	126,0 0
	медиана	143,70	196,85	155,2 0
	Q75	164,30	354,00	237,9 5
Прямой билирубин при поступлении, мкмоль/л	среднее	120,27	203,37	154,7 6
	стд.откл	62,65	112,50	91,08
	мин	16,78	21,00	12,20
	мах	238,00	437,00	437,0 0
	Q25	77,00	135,20	94,00
	медиана	120,40	153,00	135,2 0
	Q75	156,00	276,00	197,0 0
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	среднее	88,97	100,82	92,82
	стд.откл	33,17	92,63	57,89
	мин	49,00	36,00	21,00
	мах	188,00	389,00	389,0 0
	Q25	64,11	81,00	58,00
	медиана	80,00	92,00	79,00
	Q75	102,00	114,00	101,8 4

Общий белок при поступлении, ммоль/л	среднее	66,90	62,84	65,56
	стд.откл	8,69	8,32	8,73
	мин	48,00	47,00	32,40
	мах	87,00	82,00	91,87
	Q25	63,90	56,00	60,00
	медиана	68,00	62,00	66,00
	Q75	73,00	70,00	72,00
Протромбиновый индекс, %	среднее	87,21	80,91	84,77
	стд.откл	18,98	22,96	19,02
	мин	55,00	46,00	42,00
	мах	151,00	155,00	155,00
	Q25	77,00	64,00	74,00
	медиана	84,00	81,00	84,60
	Q75	93,00	97,00	98,00
МНО при поступлении	среднее	1,18	1,64	2,07
	стд.откл	0,18	0,82	7,07
	мин	0,81	0,80	0,80
	мах	1,52	8,00	8,00
	Q25	1,05	1,02	1,00
	медиана	1,18	1,31	1,17
	Q75	1,35	1,66	1,36
Общий билирубин в динамике после декомпрессии, мкмоль/л	среднее	90,93	197,48	144,98
	стд.откл	93,57	151,07	120,97
	мин	16,00	13,00	4,60

	мах	351,00	551,10	551,10
	Q25	29,00	57,80	52,25
	медиана	76,00	174,00	102,00
	Q75	94,40	302,00	219,35
Креатинин в динамике после декомпрессии, мкмоль/л	среднее	91,07	121,69	87,16
	кол-во	15,00	23,00	126,00
	стд.откл	47,92	78,75	49,01
	мин	34,00	54,90	3,70
	мах	203,00	417,00	417,00
	Q25	54,00	73,00	58,00
	медиана	85,00	97,00	78,00
	Q75	93,00	140,00	102,00
Прокальцитонин при поступлении, нг/мл	среднее	1,76	3,26	2,86
	стд.откл	2,20	10,60	7,45
	мин	0,12	0,46	0,12
	мах	12,30	52,30	52,30
	Q25	0,50	1,90	1,90
	медиана	1,20	4,45	3,73
	Q75	2,40	11,30	6,10
Прокальцитонин в динамике после	среднее	0,90	4,94	2,23
	стд.откл	0,72	1,62	1,04
	мин	0,1	0,11	0,1

декомпресии, нг/мл	мах	2,40	48,90	48,90
	Q25	0,40	0,90	0,46
	медиана	0,62	1,65	0,98
	Q75	1,10	10,80	1,96
Диаметр общего желчного протока при поступлении, см	среднее	1,05	1,26	1,30
	стд.откл	0,60	0,43	0,91
	мин	0,00	0,20	0,00
	мах	2,40	2,00	12,70
	Q25	0,70	1,00	1,00
	медиана	1,15	1,30	1,30
	Q75	1,40	1,50	1,50
Диаметр внутрипеченочн ых протоков при поступлении, см	среднее	0,41	0,54	0,52
	стд.откл	0,30	0,33	0,63
	мин	0,00	0,10	0,00
	мах	1,30	1,80	8,50
	Q25	0,20	0,30	0,20
	медиана	0,40	0,50	0,40
	Q75	0,60	0,70	0,70
Характер оперативного вмешательства (малоинвазивно е-1, лапароскопичес кое – 2, открытое- 3)	среднее	1,23	2,24	1,76
	стд.откл	0,22	1,46	1,04
	мин	1	1	1
	мах	3	3	3
	Q25	1,32	2,14	1,99
	медиана	1,3	2,18	1,54
	Q75	1,45	2,4	2,01
Оценка состояния АРАСНЕ II	среднее	12,63	17,05	14,98
	кол-во	30	38	68

	стд.откл	4,26	4,47	4,69
	мин	4,00	7,00	3,00
	мах	20,00	25,00	29,00
	Q25	8,00	15,00	11,50
	медиана	14,00	18,00	15,00
	Q75	16,00	20,00	18,50
Риск по Гальперину Э,И, (2012)	среднее	0,67	1,26	1,04
	стд.откл	0,48	0,45	0,45
	мин	0,00	1,00	0,00
	мах	1,00	2,00	2,00
	Q25	0,00	1,00	1,00
	медиана	1,00	1,00	1,00
	Q75	1,00	2,00	1,00
Индекс коморбидности Чарлсона	среднее	5,43	6,11	6,03
	стд.откл	2,14	2,83	2,88
	мин	0,00	3,00	0,00
	мах	9,00	13,00	14,00
	Q25	4,00	6,00	5,00
	медиана	6,00	8,00	6,00
	Q75	7,00	11,00	8,00
Длительность операции, минут	среднее	71,87	58,66	63,64
	стд.откл	47,28	42,41	42,14
	мин	30,00	10,00	10,00
	мах	210,00	195,00	270,0 0
	Q25	40,00	30,00	35,00
	медиана	60,00	50,00	50,00
	Q75	90,00	60,00	81,50

Среднее значение и ошибка среднего – показатели нормального распределения.

Медиана и квантили ($Q1$ – 25% квантиль, $Q3$ – 75% квантиль) – показатели распределения, отличного от нормального (если распределение нормальное, то среднее равно медиана).

В итоге при проведении дискриминантного анализа получены следующие результаты:

1. Построена адекватная модель прогнозирования осложнения: точность прогноза составила 95,9%, чувствительность модели – 94,8%, специфичность – 98,6 %.

2. В прогностическую модель из дискриминантных переменных, способных оказать влияние на развитие послеоперационных осложнений были отобраны 4 значимые ($p < 0,05$) переменные: время от поступления в стационар до декомпрессивного вмешательства, уровень общего билирубина при поступлении, уровень прокальцитонина, характер первичного оперативного вмешательства. Дискриминантные переменные и соответствующие им дискриминантные коэффициенты приведены далее в таблице 3.17.

3. Наиболее значимой дискриминантной (разделяющей пациентов по наличию осложнений) переменной оказался показатель – характер оперативного вмешательства, второй – время от поступления больных в стационар до выполнения декомпрессивной операции, затем - уровень общего билирубина и уровень прокальцитонина при поступлении.