

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П.ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Попов Дмитрий Николаевич

ГИБРИДНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ
ОСТРОГО ХОЛАНГИТА И БИЛИАРНОГО СЕПСИСА НА ФОНЕ
ХОЛЕЦИСТОХОЛЕДОХОЛИТИАЗА

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: Корольков Андрей Юрьевич
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Этиопатогентические аспекты развития холангита и билиарного сепсиса на фоне желчекаменной болезни.....	12
1.2. Современные подходы к диагностике, терминология и классификация острого холангита и билиарного сепсиса.....	17
1.3. Гибридные операции в лечении осложненного течения желчекаменной болезни.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Общая характеристика клинических наблюдений.....	33
2.2. Основные методы лабораторных и инструментальных обследований.....	44
2.2.1. Лабораторные методы.....	45
2.2.2. Инструментальные методы.....	47
2.3. Маршрутизация больных в условиях стационарного отделения скорой медицинской помощи	49
2.4. Метод селективной ретроградной канюляции холедоха при выполнении одномоментной лапароскопической холецистэктомии и эндоскопической папиллосфинкторотомии.....	50
2.5. Методы статистической обработки материала.....	51
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗА.....	54
3.1. Ультразвуковое исследование в диагностике холедохолитиаза.....	55
3.2. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография в диагностике холедохолитиаза.....	57
3.3. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике холедохолитиаза.....	59
3.4. Фиброэзофгогастродуоденоскопия в предоперационной диагностике холедохолитиаза.....	62

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХОЛЕЦИСТОХОЛЕДОХОЛИТИАЗА, ОСЛОЖНЕННОГО ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ, ХОЛАНГИТОМ И БИЛИАРНЫМ СЕПСИСОМ.....	65
4.1. Результаты рандомизированного исследования.....	65
4.2. Оценка эффективности методики ретроградной канюляции БДС при выполнении одномоментной ЛХЭ+ЭПСТ.....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	94
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В эпоху стремительно развивающихся медицинских технологий и роста научных знаний проблема лечения осложненных форм желчекаменной болезни по-прежнему остается не до конца решенной. Сохраняются ранее наметившиеся тенденции к росту заболеваемости данной патологией [50; 76]. По данным Всемирного конгресса гастроэнтерологов при таком темпе развития к 2050 году ЖКБ будут страдать 25 % населения планеты. Но не только лишь отрицательные тенденции в росте заболеваемости ЖКБ беспокоят врачей-клиницистов, но и сохраняющиеся высокие показатели частоты развития осложненного течения ЖКБ, в том числе и воспалительного процесса в желчевыводящих путях – холангита и билиарного сепсиса. [75] Наиболее тяжелое состояние - билиарный сепсис проявляется стремительно развивающейся полиорганной недостаточностью, что требует от практикующего хирурга принятия верного решения в минимально короткие сроки. При этом, несмотря на значительный прогресс за последние годы в диагностике и лечении пациентов с острым холангитом и билиарным сепсисом, показатели летальности продолжают сохраняться на достаточно высоком уровне [15; 188].

При анализе опыта лечения пациентов с осложненным течением ЖКБ отмечается, что в последние годы большинство авторов, при отсутствии противопоказаний, отдают предпочтение минимально инвазивным одномоментным операциям, представляющими собой сочетание лапароскопии с различными вариантами эндоскопической санации билиарного тракта [178]. Использование данного подхода по сравнению с двухэтапной тактикой сопровождается снижением числа осложнений, длительности госпитализации и, как следствие, экономических затрат на лечение [144; 140]. Спектр таких, так называемых «гибридных», хирургических вмешательств на сегодняшний день можно представить в виде трёх основных вариантов: одномоментная лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с эндоскопической папиллосфинкторотомией и литоэкстракцией (ЛХЭ+ЭПСТ), одномоментная лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с эндоскопической папиллосфинкторотомией по методике «Рандеву» и литоэкстракцией (ЛХЭ+Р-ЭПСТ) и одномоментная лапароскопическая санация билиарного тракта – лапароскопическая холецистэктомия и лапароскопическая холедохолитотомия (ЛХЭ+ЛХЛТ). В большинстве случаев, когда встаёт вопрос о выборе того или иного метода оперативного лечения, хирург как правило отталкивается от технических возможностей стационара, опыта сложившейся хирургической школы и своих личных предпочтений [31].

Таким образом, проведенный анализ литературы показывает, что на сегодняшний день не сформулированы показания для выполнения того или иного вида гибридного хирургического вмешательства при лечении осложнённых форм ЖКБ (в частности при остром холангите и билиарном сепсисе на фоне холецистохоледохолитиаза). Отсутствие единой концепции понимания данного вопроса является краеугольным камнем сохраняющихся тенденций роста

осложнений и летальности, что и послужило поводом для проведения данного исследования.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с сочетанным холцеситохоледохолитиазом, осложненным острым холециститом, холангитом и билиарным сепсисом.

Задачи исследования

1. Сравнить результаты трех видов (ЛХЭ+ЭПСТ, ЛХЭ+Р-ЭПСТ и ЛХЭ+ЛХЛТ) гибридных хирургических вмешательств у больных с острым холангитом и билиарным сепсисом при холецистохоледохолитиазе;
2. Проанализировать возможности современных инструментальных методов дооперационной диагностики холедохолитиаза и предложить алгоритм для их применения;
3. Определить показания для выполнения одномоментной лапароскопической санации билиарного тракта (ЛХЭ+ЛХЛТ) при сочетанном холецистохоледохолитиазе, осложненном холангитом и билиарным сепсисом;
4. Определить показания для одномоментной ЛХЭ и эндоскопической санации билиарного тракта (ЛХЭ+ЭПСТ и ЛХЭ+Р-ЭПСТ) у пациентов с холецистохоледохолитиазом, осложненным холангитом и билиарным сепсисом;

5. Сравнить результаты использования метода селективной ретроградной канюляции холедоха («Рандеву») со стандартной методикой ЭПСТ при выполнении одномоментных операций.

Научная новизна

Определены показания для использования гибридных оперативных вмешательств (ЛХЭ+ЭПСТ, ЛХЭ+Р-ЭПСТ и ЛХЭ+ЛХЛТ) в лечении холецистохоледохолитиаза, осложненного холангитом и билиарным сепсисом.

Разработана модификация метода селективной ретроградной канюляции холедоха при одномоментной лапароскопической холецистэктомии и эндоскопической папиллосфинкторотомии (Патент №2729709 от 11.08.20).

Показаны преимущества использования одномоментной ЛХЭ+Р-ЭПСТ (селективной ретроградной канюляции холедоха) относительно ЛХЭ+ЭПСТ.

Сформулирован алгоритм дооперационной диагностики холедохолитиаза, позволяющий определить характер необходимого оперативного вмешательства.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определенные показания для выполнения различных видов гибридных хирургических вмешательств позволяют улучшить результаты лечения у

пациентов с сочетанным холецистохоледохолитиазом, осложненным острым холангитом и билиарным сепсисом.

Разработанный метод селективной ретроградной канюляции холедоха при одномоментной лапароскопической холецистэктомии и эндоскопической папиллосфинктеротомии обладает преимуществами по сравнению с ЭПСТ выполняемой по стандартной методике.

Сформулированный алгоритм дооперационной диагностики холедохолитиаза позволяет с высокой чувствительностью определить количество и размеры конкрементов, а также диаметр холедоха.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнена в соответствии с современными принципами доказательной медицины. Теоретическая составляющая базируется на данных отечественной и мировой литературы, посвященной вопросам хирургического лечения пациентов с холецистохоледохолитиазом, осложненным острым холангитом и билиарным сепсисом. Практическая часть диссертационного исследования основана на проспективном анализе сформированных групп пациентов. В работе использовались клинические, инструментальные, лабораторные, статистические, аналитические методы исследования. Объект исследования – больные с острым холангитом и билиарным сепсисом на фоне холецистохоледохолитиаза. Предмет исследования – оценка возможностей и сравнительный анализ различных вариантов гибридных хирургических вмешательств.

Положения выносимые на защиту

1. Предоперационный алгоритм диагностики холедохолитиаза, заключается в последовательном использовании УЗИ, ФГДС и МРХПГ, при сомнительных результатах или невозможности проведения последнего показано выполнение ЭУС.
2. При наличии множественного холедохолитиаза, единичных конкрементов размерами более 1 см и расширении общего желчного протока более 1 см показано выполнение одномоментной лапароскопической санации билиарного тракта (ЛХЭ+ЛХЛТ).
3. В случае единичных конкрементов размерами до 1 см следует выполнять одномоментную ЛХЭ и эндоскопическое вмешательство на желчевыводящих путях (ЛХЭ+ЭПСТ и ЛХЭ+Р-ЭПСТ).
4. Использование метода селективной ретроградной канюляции холедоха при выполнении одномоментной ЛХЭ и Р-ЭПСТ является эффективным способом снижения частоты развития острого панкреатита в послеоперационном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Количество включенных в исследование пациентов, однородность сравниваемых групп и структура дизайна исследования определяют степень достоверности диссертационной работы. Выбранные математические и

статистические методы обработки полученной информации соответствуют поставленным задачам исследования.

Тема диссертации обсуждена на проблемной комиссии и ученом совете ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, одобрена этическим комитетом (Протокол №9 от 21 декабря 2018г.).

Основные результаты исследований доложены на XXIV и XXV международных конгрессах ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (СПб, 2017; Алма-Аты, 2018), II съезде хирургов ПФО (Нижний Новгород, 2018), VIII научно-практической конференции хирургов СЗФО (Петрозаводск, 2018), IV всероссийской конференции молодых ученых «Проблемы хирургии и хирургической онкологии» (Москва, 2019), XIX съезде хирургов Дагестана «Актуальные вопросы хирургии» (Махачкала, 2019), XXII съезде РОЭХ (Москва, 2019).

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отдела общей и неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.акад. И.П.Павлова.

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 3 публикации в центральных журналах, рекомендуемых ВАК РФ и получен патент на изобретение «Способ ретроградной селективной канюляции холедоха при выполнении эндоскопической папиллосфинкторотомии» (Патент 2729709 Российская федерация, СПК А61В 17/00; заявл 27.12.2019; опубл. 11.08.2020, Бюл. №23 - 14с.).

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, проведен отбор пациентов и распределение их на группы, проанализированы полученные результаты лечения и произведена их статистическая обработка. Автор принимал непосредственное участие в курации пациентов на всех этапах, выполнял оперативные вмешательства как самостоятельно, так и в роли ассистента. Автором исследования произведено сравнение эффективности и разработаны показания для различных видов гибридных хирургических вмешательств у пациентов с холецистохоледохолитиазом, осложненным холангитом и билиарным сепсисом, сформулирован алгоритм предоперационной диагностики.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и изложена на 126 страницах машинописного текста. Работа содержит 42 таблицы, 9 рисунков, библиографический указатель, в котором представлены 82 отечественных и 114 иностранных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиопатогенетические аспекты развития холангита и билиарного сепсиса на фоне желчекаменной болезни.

Еще в начале XVI века французский врач Jean F. Fernel впервые определил роль и значение желчекаменной болезни в развитии механической желтухи и описал клиническую картину последней, а в 1573 году Volcher Coiter описал наличие конкрементов в общем желчном протоке. [16]

Сегодня количество больных с ЖКБ возрастает с каждым годом.[23; 75] По мнению ряда ученых, это связано с изменением образа жизни человека, характером питания, окружающей средой [49]. Холецистэктомия стала наиболее частой в мире операцией после аппендэктомии [87; 174]. Число оперативных вмешательств на желчевыводящих путях также неуклонно растет с каждым годом, что связано не только с увеличением частоты развития желчнокаменной болезни, но и улучшением диагностики холелитиаза [1; 49] ЖКБ встречается у 10,0 - 15,0 % взрослого населения промышленно развитых стран, при этом женщины болеют в 5 - 6 раз чаще, чем мужчины [122; 157; 189]. Наибольшая частота ЖКБ имеет место у лиц пожилого и старческого возраста [29; 85; 149; 119]. При этом у 10-15 % больных, страдающих ЖКБ имеется сочетание наличия конкрементов в желчном пузыре и желчевыводящих путях, а в группе пациентов старше 60 лет этот показатель по различным данным составляет от 30 до 70% [20; 69; 119].

Латентное течение ЖКБ или бессимптомное камненосительство встречается у 60-80 % пациентов с изолированными конкрементами в желчном пузыре и у 10-20 % у больных с сочетанным холецистохоледохолитиазом. [69; 181]. От 10% до 70% по данным различных исследований имеют лишь болевую форму течения

холелитиаза [107; 190]. Хронический калькулёзный холецистит осложняется развитием острого воспаления у 20-45% % больных [41; 74; 127]. Вероятность развития обструкции билиарного при наличии в нем конкрементов по различным данным составляет до 40%. [27; 29; 120]. Самым же тяжелым вариантом течения данной патологии является развитие сочетания таких осложнений как острый калькулёзный холецистит и обструкция желчевыводящих путей конкрементами, ведущая за собой развитие билиарной гипертензии, механической желтухи и воспалительного процесса – холангита и билиарного сепсиса. [30; 67; 128; 170] Такая ситуация становится более вероятной при наличии мелких конкрементов в желчном пузыре. Сочетание острого холецистита и воспаления в желчевыводящих путях по различным данным встречается от 9 до 17 %. [80; 90; 117] На сегодняшний день именно такие осложнения желчекаменной болезни как холангит и билиарный сепсис имеют самые высокие показатели летальности [15].

Первое наиболее подробное и систематизированное описание холангита принадлежит J.M. Charkot. В 1877 г. он вывел триаду клинических признаков острого холангита: озноб, лихорадка, желтуха. В 1959 г. В.М. Reinolds и E.L. Dargan охарактеризовали острый обтурационный холангит как отдельный клинический синдром, который требует выполнения немедленной декомпрессии желчевыводящих путей [5].

Причиной развития острого холангита в 90 % - является холедохолитиаз [55; 158; 138; 171]. Среди других причин встречаются доброкачественные и опухолевые стриктуры общего желчного протока различного генеза - 25 - 80%, стриктуры и опухолевые поражения зоны большого дуоденального сосочка - 15 - 56% [25; 26; 27; 85; 103].

В развитии острого холангита ведущую роль играет внезапная обструкция желчных протоков. При резком повышении давления (более 200 мм вод. ст.) возникает холангиовенозный и холангиолимфатический рефлюкс с массивным выбросом в системный кровоток бактерий и эндотоксинов с развитием эндотоксикоза, синдрома системной воспалительной реакции, полиорганной недостаточности и септического шока [27; 16; 95; 100; 96; 148; 154; 167].

Микроскопические исследования билиарного дерева *in vivo* позволили выявить, что при увеличении внутрипротокового давления от 200 до 500 мм вод. ст. материал, содержащий частицы диаметром до 1,7 микрон, из желчных путей через пространства Диссе и Малл попадал в синусоиды печени. Так эндотоксины и микробные тела через этот путь могут проходить в центральный кровоток беспрепятственно. Установлено, что возникновение билиовенозного прорыва бактерий более вероятно при быстром увеличении внутрипротокового давления, такая ситуация клинически проявляется в виде септического шока [5]. Отсутствие желчи в кишечнике, вследствие обструкции желчевыводящих путей, способствует колонизации энтеробактерий и их транслокации в порталный кровоток, мезентериальные лимфоузлы, печень, селезенку [129; 95; 105; 120; 96; 167].

При этом, попадание микробных частиц из желчи в кровоток может сопровождаться нарушениями гемодинамики, что клинически проявляется в виде «билиарного септического шока». Именно при шоке отмечается высокая летальность. Острый билиарный септический шок часто рассматривается как острый гнойный или острый обтурационный гнойный холангит. С другой стороны, симптомы билиарного септического шока не всегда сопровождаются бактериемией. Возможно, в этих случаях характерные клинические проявления вызываются не самими бактериями, а продуктами их жизнедеятельности [143; 91]. Таким образом, понятие билиарного сепсиса непосредственно связано с патогенетическими механизмами развития холангита, так как, рассматривая патогенез билиарного септического шока, становится понятно, что он всегда является проявлением острого обтурационного холангита. По сути одно является следствием другого, но естественно, что для генерализованного инфекционного процесса характерны свои особенности.

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что на сегодняшний день, под острым холангитом понимают прежде всего морфологические изменения во вне- и внутрипеченочных желчных протоках. А под билиарным сепсисом - патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма, в виде

генерализованного воспаления на инфекцию, с развитием полиорганной недостаточности.

Возбудителями холангитов, как правило, являются микроорганизмы кишечной микрофлоры, в большинстве случаев встречающиеся в ассоциациях [5; 117]. К ним относятся представители семейства энтеробактерий, среди которых доминирующую роль играет *E. coli* (50—60%), с меньшей частотой встречается *Klebsiella* spp. (8—20%), *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp.; грамположительные микроорганизмы *Streptococcus*, *Enterococcus*, выявляемые, по данным различных исследователей, в 2—30% случаев; неспорообразующие анаэробы *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., фузобактерии, пептококк (до 20%); *Pseudomonas* spp. (2—4% случаев). Явное превалирование грамотрицательной кишечной флоры бесспорно, однако существенная разница среди серий наблюдений отмечается в определении частоты анаэробов, стафилококков, стрептококков, *Pseudomonas aeruginosa*. Следует отметить, что у 13-18% больных с типичной клинической картиной острого холангита микробная флора из желчи не высевается. Главным недостатком микробиологического исследования желчи в диагностике и лечении гнойного холангита является длительность исследования (более суток) [40; 103].

Виды микроорганизмов в желчи и их сравнительная частота ранее неоднократно изучались. Несколько самых больших серий исследований приведено в таблице (Таблица 1) [5].

Таблица 1 - Виды и частота обнаружения микроорганизмов в желчи (цитируя по Ахаладзе Г.Г., 2003)

Микроорганизмы	Количество выделенных микроорганизмов по, n (%)		
	Keigley	Jarvinen	Reiss
<i>Escherichia coli</i>	65 (39)	103 (44)	95 (45)
<i>Klebsiella</i>	28 (17)	63 (27)	27 (12)

Enterobacter	—	—	—
Proteus	13(8)	—	63 (30)
Другие Грам-отрицательные	10(6)	—	—
Streptococcus	25 (15)	73 (31)	28 (13)
Другие Грам-положительные	6(3)	13(6)	—

Доказано, что без хирургического разрешения острый гнойный холангит приводит к смерти в 100% случаев [4]. Летальность, по данным разных публикаций, приведена в таблице (Таблица 2) [5, 191].

Таблица 2 - Летальность при остром холангите по данным различных публикаций (цитируя по Ахаладзе Г.Г., 2003; Yasutoshi K., 2013)

Авторы	Год исследования	Летальность, %
Sharma	2000-2004	5,4
Lee	2001-2002	13,4
Rahman	2005	10
Pang	2003-2004	6,4
Agarwal	2001-2005	2,9
Tsujino	1994-2005	5,3
Rosing	1995-2005	8
Yeom	2005-2007	0,5

Таким образом, летальность при остром холангите колеблется от 0,5 до 13,4 %.

Летальность при остром холецистите, осложнённым холангитом и билиарным сепсисом достигает 40 – 80%, что вызвано трудностями диагностики,

отсутствием чётких отличительных признаков от деструктивного холецистита, нерациональным выбором сроков и объема оперативного вмешательства, недостаточным использованием малоинвазивных методов декомпрессии желчевыводящих путей, неоправданно длительным проведением консервативной терапии и отсутствием оптимального лечебно-диагностического алгоритма [65; 66; 130; 90].

1.2. Современные подходы к диагностике, терминология и классификация острого холангита и билиарного сепсиса.

Традиционные клинические признаки острого холангита, такие как триада Шарко и пентада Рейнолдса, обладая высокой специфичностью, с годами показали свою низкую чувствительность (26,4-72,0%) [145]. Поэтому на современном этапе развития медицины недостаточно ориентироваться только лишь на клиническую картину заболевания, необходимо также всецело опираться на результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

При лабораторном исследовании в периферической крови обнаруживается выраженный лейкоцитоз (до $30 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом формулы влево, тромбоцитопения, увеличения СОЭ, анемия [7; 34; 68; 149; 182]. Уровень билирубина при остром холангите находится в пределах 85-120 мкмоль/л, иногда отмечается выраженная гипербилирубинемия вплоть до 300 мкмоль/л, которая в сочетании с прочими параметрами свидетельствует о развитии полиорганной недостаточности и билиарного сепсиса [7; 167; 149; 98].

Помимо этого клиническую картину билиарного сепсиса и септического шока могут сопровождать: анемия тяжёлой степени с тенденцией к быстрому увеличению её тяжести с течением времени (снижение гемоглобина на 25-50% за

сутки), количество лейкоцитов может быть как повышенным (более $12 \times 10^9/\text{л}$), так и сниженным (ниже $4 \times 10^9/\text{л}$), при этом чаще всего регистрируют снижение абсолютного количества не только лимфоцитов (ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$), но и моноцитов крови (ниже $0,09 \times 10^9/\text{л}$), что отражает степень иммунной дисфункции или недостаточности и часто сопровождается синдромом полиорганной недостаточности. Биохимические маркёры при тяжёлом сепсисе имеют значительное многообразие и во многом зависят от степени полиорганной дисфункции или недостаточности [11; 187].

В качестве потенциальных биомаркеров сепсиса было предложено более 200 различных соединений, в том числе маркеры острой воспалительной реакции - СРБ и провоспалительные цитокины, маркеры врожденного иммунного ответа, к которым относятся растворимый рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1 (sTREM-1), рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR), CD14, CD64 и человеческий лейкоцитарный антиген (HLA), растворимый рецептор мембранного белка макрофагов sCD-14 (пресепсин), а также прокальцитонин [187].

Наиболее легитимными биомаркерами сепсиса на сегодняшний день принято считать прокальцитонин (Таблица 3) и пресепсин (Таблица 4), так как они являются наиболее чувствительными показателями развития сепсиса и способствуют быстрому получению необходимой информации.

Таблица 3 - Диагностический уровень прокальцитонина [187]

Уровень прокальцитонина, нг/мл	Значение
0,5 - 2	Низкий риск развития системной инфекции, сепсиса
>2 - 10	Высокий риск развития системной инфекции, сепсиса

Таблица 4 - Диагностический уровень пресепсина [187]

Уровень пресепсина, пг/мл	Прогноз
<200	Сепсис может быть исключен
≥300	Системная инфекция (сепсис) возможны
≥500	Умеренный риск развития системной инфекции, сепсиса
≥1000	Высокий риск развития системной инфекции, сепсиса

Основной задачей диагностики острого холангита является верификация и как можно более точное описание субстрата билиарной гипертензии. Современный арсенал инструментальных исследований включает в себя: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопию, эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию, чрезкожную чрезпеченочную холангиографию, интраоперационную холангиографию, фиброхоледохоскопию, эндоскопическую ультрасонографию.

На сегодняшний день трансабдоминальная ультрасонография является ведущим методом диагностики ЖКБ и патологии желчевыводящих путей [10; 33; 34; 35; 61].

В отличие от ультразвуковой диагностики заболеваний желчного пузыря, которая разработана в достаточной мере, эхоэмиотика конкрементов внепеченочных желчных протоков представляет собой значительную проблему современной желчной хирургии. До настоящего времени ведутся дискуссии даже о величине диаметра холедоха в норме, которые могут различаться в зависимости

от пола и возраста, наличия или отсутствия у больного желчного пузыря (холецистэктомия в анамнезе). Так, по мнению различных авторов, диаметр холедоха по данным УЗИ составляет от 4 до 9 мм [10; 33; 34; 49; 58; 47; 80; 13]. Большинство исследователей за норму принимается 7 мм [10; 33; 17; 121; 160].

При этом эффективность ультразвуковой диагностики холедохолитиаза при принятии за норму диаметра холедоха до 7,0 мм увеличивается до 72 - 89%. В то же время, исследования показали, что при принятии за условную норму диаметра холедоха до 10,0 мм, диагностическая эффективность данного метода в обнаружении конкрементов холедоха снижается до 46 - 63%. Чувствительность метода в определении уровня и причины обструкции желчных путей составляет 22-88% [33; 38; 121; 160]. Некоторые авторы выделяют УЗ-признаки холангита: утолщение стенки холедоха, наличие в его просвете пристеночного осадка и эхопозитивных включений размерами от 2 до 5 мм без акустической тени (хлопья гноя, пленки фибрина, замазка) определяются не более чем в 8% случаев [176; 152; 50].

В последнее время в литературе появляется большое количество работ об использовании эндоскопической ультрасонографии в диагностике патологии желчных протоков. Метод имеет высокую диагностическую ценность, которая варьирует от 90-99 % [15; 14; 73; 121; 108; 93].

Компьютерная томография является высокоинформативным методом диагностики патологии печени и желчевыводящих протоков. Диагностическая ценность данного метода исследования составляет 87-92 % [159]. С помощью КТ можно определить билиарную гипертензию у 85-95 % обследуемых больных и уточнить причину обтурации билиарного тракта у 70-85 % [159; 72; 194; 84].

Магнитнорезонансная холангиопанкреатография является близкой по своей диагностической ценности к спиральной компьютерной томографии. Чувствительность метода достигает 97 % [159; 155; 93; 15]. МРХПГ обеспечивает высокую достоверность в диагностике хирургических заболеваний печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы, дает возможность определить уровень, протяженность, причину обструкции, позволяет оценить характер

содержимого внутрипеченочных желчных протоков. Возможность построения трехмерного изображения желчного дерева позволяет выявить особенности строения и соотношения с соседними анатомическими структурами, позволяет выбрать безопасный доступ и вид декомпрессии билиарного тракта [25; 14; 196; 141; 104]. Ограничивает ее применение достаточно высокая стоимость оборудования и его эксплуатации, невозможность обследования больных с клаустрофобией, искусственными водителями ритма, крупными медицинскими имплантатами из немедицинских металлов [21; 146; 88].

Рентгенологические исследования желчевыводящих путей остаются важнейшим методом верификации причины билиарной обструкции. При этом внедрение таких методик как чрескожно-чреспеченочная холангиография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография значительно расширили возможности лучевой диагностики [24; 64; 57; 56; 108; 93; 190].

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография широко применяется при диагностике холедохолитиаза во многих хирургических клиниках. Эта методика имеет преимущество перед чрескожно-чреспеченочной холангиографией, так как она дает возможность четко выявить конкременты, уточнить их локализацию в желчевыводящих протоках и удалить их в последующем с помощью эндоскопической папиллосфинктеротомии [68; 52; 108].

В настоящее время большинством исследователей признается, что РХПГ остается наиболее информативным и одним из самых распространенных методов визуализации и дифференциальной диагностики патологии желчевыводящих протоков [142; 161; 168; 12; 62]. Однако с приходом новых технологий в диагностике холедохолитиаза, позволяющих с достаточно высокой точностью и минимальной инвазивностью выявить причину билиарной обструкции (МРХПГ, ЭУС), метод ретроградной холангиопанкреатографии начинает терять свой рутинный характер использования [13; 82; 121; 156].

Однако, при этом, РХПГ остается достаточно точным методом визуализации билиарного тракта и позволяет поставить правильный диагноз в 79 - 98% случаев. Также несомненным его достоинством является наличие возможности при

обнаружении патологии выполнения одномоментной коррекция применением ЭПСТ, литотрипсии и литоэкстракции из холедоха и т.д. [142; 161; 19].

Более того, РХПГ обладает меньшей инвазивностью и травматичностью по сравнению с другими методами прямого контрастирования желчных путей, и, соответственно, более низким уровнем осложнений и летальности. Среди осложнений ЭРПХГ наблюдаются: острый панкреатит, острый холецистит, гнойный холангит, кровотечения, травмы холедоха, попадание контрастного вещества в ретродуоденальную клетчатку. Частота осложнений варьирует в пределах от 0,8 до 6,4%, а летальность от 0,05 до 0,1% [22; 2; 18; 89; 175].

Чрескожно-чреспеченочная холангиография занимает определенное место в диагностике холедохолитиаза. Информативность ЧЧХГ достигает 98% [49; 52]. ЧЧХГ впервые была выполнена Takada в 1974 г. у больного с гнойным холангитом и с тех пор рассматривается как способ декомпрессии желчных путей перед хирургическим вмешательством [39]. Чрескожно-чреспеченочная холангиография как метод прямого контрастирования желчных путей обладает максимальными достоверными свойствами, однако применение методики сопряжено с такими осложнениями как: внутрибрюшные кровотечения, желчеистечение, желчный перитонит, образование внутрибрюшных абсцессов и наружных желчных свищей. Частота этих осложнений составляет 0,9 - 4,9% [89; 186; 44]. Следует помнить, что данная процедура может являться источником и таких осложнений, как холангит и сепсис. С внедрением теста на эндотоксин было выявлено, что после ЧЧХГ у больных наблюдается эндотоксемия, связанная с увеличением внутрипротокового давления и билиовенозным рефлюксом при контрастировании протоков [113].

Метод интраоперационной холангиографии известен уже более 70 лет после первого его применения Mirizzi P.L. в 1937 году, и сегодня является основой интраоперационной диагностики холедохолитиаза [71; 49]. Он дает достоверные сведения о строении, органических изменениях и патологии желчных протоков [134]. На сегодняшний день ИОХГ является одним из основных методов интраоперационной диагностики холедохолитиаза, несмотря на появление

фиброхоледохоскопии и эндоскопической ультрасонографии. При отработанной технике исследования осложнения ИОХГ встречаются крайне редко или отсутствуют [123; 134]. Процедура длится недолго, выполнить её удается в 90 - 97,5% случаев, в том числе и при лапароскопической холецистэктомии [48; 123; 81]. Частота ложнонегативных результатов варьирует от 0,7 до 6% [37; 123].

Внедрение в хирургическую практику фиброхоледохоскопии как диагностической и лечебной манипуляции значительно расширило представление о частоте, степени выраженности и распространенности холангита, а так же позволило выполнять полноценную интраоперационную или чрезфистульную санацию гепатикохоледоха под визуальным контролем [36; 118; 185].

С течением развития научного прогресса предпринимались неоднократные попытки создания универсальных диагностических критериев и классификации воспалительной патологии желчевыводящих путей, а конкретно гнойного холангита. Так, например некоторые ответственные ученые классифицировали холангит по происхождению (холецистогенный, восходящий, первичный), по распространенности процесса, по характеру воспаления (катаральный, гнойный, фибринозно-гнойный), по клиническому течению (острый, острый гнойный, острый гнойный обструктивный, хронический, хронический рецидивирующий) и по исходу (выздоровление, холангиогенные абсцессы и билиарный сепсис, хронический склерозирующий холангит, цирроз печени) [29]. Также Г.Г. Ахаладзе в своих работах выделял 3 клинические стадии острого холангита: локальную, септическую и стадию полиорганной недостаточности [6].

Ряд авторов считает, что наиболее объективные диагностические критерии острого холангита в настоящее время сформулированы в Токийской классификации острого холангита и холецистита (TG18: Updated Tokyo Guidelines for acute cholangitis and acute cholecystitis), принятой в Токио в 2013 г., включающей в себя оценку клинических симптомов, лабораторных исследований и данных визуализации желчных путей. Чувствительность ее по данным многоцентровых исследований, составляет 91,8% [70; 133; 147; 193]. После изучения 15 759 опубликованных статей состоялась согласительная встреча 30

экспертов со всего мира. Основами в работе встречи стали принципы доказательной медицины и мнение экспертов [188]. Были предложены критерии по оценке тяжести острого холангита, которые были классифицированы при наличии органной дисфункции, как «тяжелая форма» (Grade III), при положительной реакции на проводимые лечебные мероприятия, как «умеренная форма» (Grade II) и при хорошем положительном ответе на начальной стадии лечения как «мягкая форма» (Grade I) [133]. Для подтверждения каждой формы острого холангита были определены прогнозирующие факторы неблагоприятного исхода заболевания, такие как гипоальбуминемия, пожилой возраст пациента, высокая температура тела, лейкоцитоз и гипербилирубинемия. Например, наличие двух из этих пяти факторов, обосновывают состояние больного как Grade II.

Таким образом, тяжесть течения острого холангита, согласно Tokyo Guidelines классифицируется следующим образом:

1. III степень (тяжелая): наличие дисфункции органов, требующей интенсивной терапии таких как респираторная и гемодинамическая поддержка.
2. II степень (умеренная): риск увеличения тяжести заболевания при отсутствии дренирования желчных ходов на стадии становления без наличия дисфункции органа, но с рисками прогрессирования заболевания до III степени.
3. I степень (легкая).

Пересмотренные в 2018 году диагностические критерии Tokyo Guidelines имеют высокую чувствительность (87,6%) и высокую специфичность (77,7%) [133]. У большинства пациентов с острым холангитом (54 %) имеет место I степень (легкая), у 35% II степень (умеренная) и только у 11 % больных развивается III степень (тяжелая).

Однако, следует отметить, что данная классификация холангита в полной мере не соответствуют представлениям о патогенетических механизмах развития и течения воспалительного процесса в желчевыводящих путях. Современная же концепция формирования критериев диагностики острого холангита и билиарного сепсиса должна основываться на идеологии разделении морфологических и системных проявлений воспалительной патологии желчевыводящих путей [187].

То есть холангит - это, прежде всего, морфологические изменения во вне- и внутрипеченочных желчных протоках и сопутствующий синдром системной воспалительной реакции, а билиарный сепсис - это совокупность системных воспалительных реакций, сопровождающихся органной дисфункцией, возникающих в ответ на инфекцию желчевыводящих путей. Данной концепции в полной мере соответствует принятая в 2015 году ассоциацией врачей критической медицины (SCCS) совместно с европейским обществом анестезиологов и реаниматологов (ESA) классификация генерализованных форм инфекций - Sepsis-3, где определяются основные понятия инфекции, сепсиса и септического шока [172]. Следовательно, учитывая данную классификацию ГФИ целесообразно стратифицировать пациентов с обструкцией желчных протоков на следующие группы: механическая желтуха, острый холангит и билиарный сепсис с формированием критериев диагностики для каждой из них (Рисунок 1).

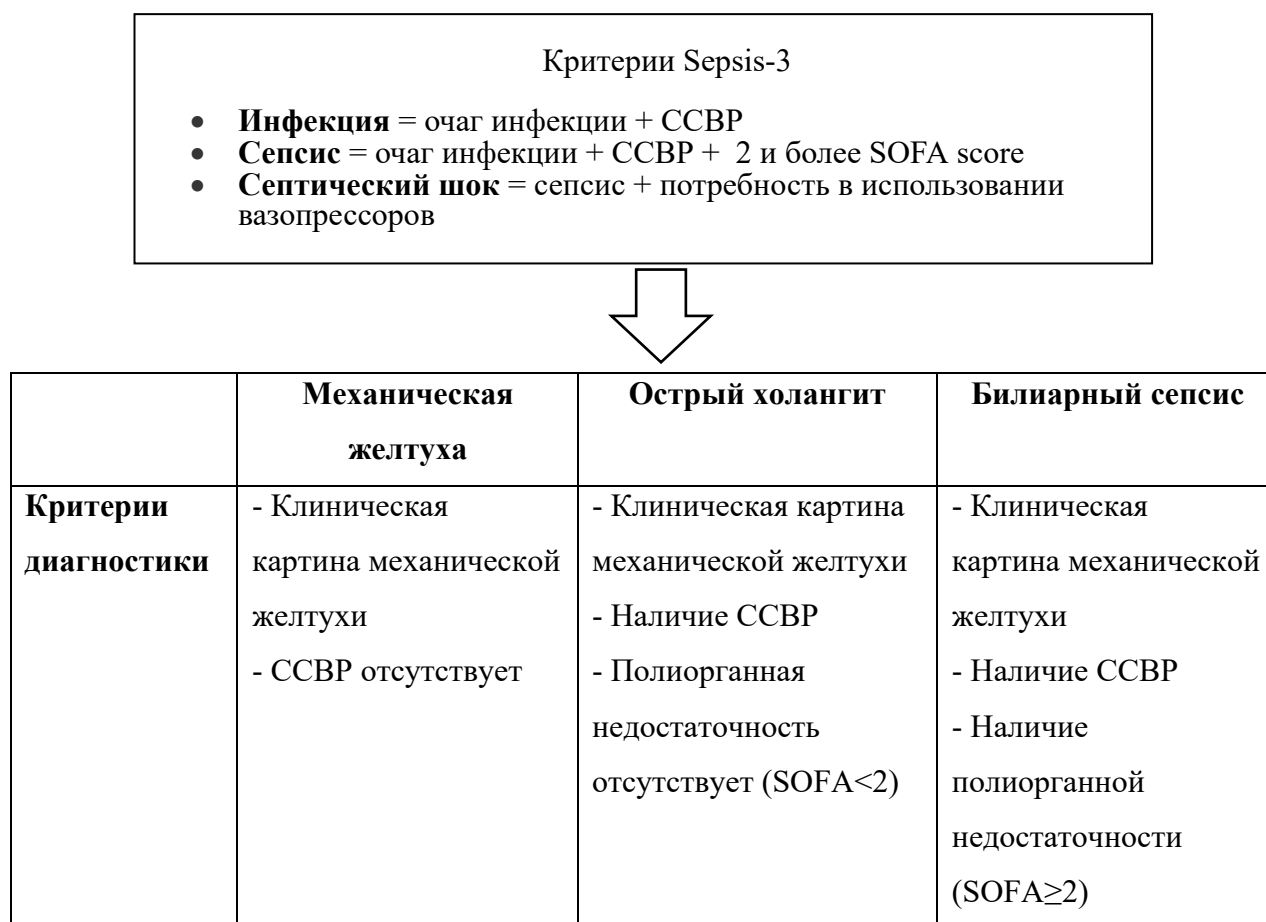


Рисунок 1 - Критерии диагностики генерализованных форм инфекций

Учитывая, что механическая желтуха, холангит и билиарный сепсис возникают в результате обструкции желчевыводящих путей и развития билиарной гипертензии, в данные критерии диагностики необходимо добавить: наличие ультразвуковых признаков билиарной гипертензии и повышение уровня общего билирубина выше 22 ммоль/л (Таблица 5).

Таблица 5 - Критерии диагностики пациентов с воспалительными заболеваниями желчевыводящих путей.

	Механическая желтуха	Острый холангит	Билиарный сепсис
Критерии диагностики	- УЗ-признаки билиарной гипертензии - Гипербилирубинемия > 22 ммоль/л - ССВР отсутствует	- УЗ-признаки билиарной гипертензии - Гипербилирубинемия > 22 ммоль/л - Наличие ССВР - Полиорганная недостаточность отсутствует (SOFA=0)	- УЗ-признаки билиарной гипертензии - Гипербилирубинемия > 22 ммоль/л - Наличие ССВР - Наличие полиорганной недостаточности (SOFA≥2)

Такая трактовка классификации тяжести воспалительного процесса в желчевыводящих путях меняет структуру постановки клинического диагноза и позволяет более эффективно формировать лечебно-диагностические алгоритмы.

1.3. Гибридные операции в лечении осложненного течения желчекаменной болезни

Необходимо отметить, что в последние десятилетия успехи в лечении осложненных форм очевидны, летальность при остром холангите снижается. В основном это связано с развитием малоинвазивных оперативных вмешательств и внедрением этапной хирургической тактики, эффективность которой признана большинством клиницистов [79; 81; 184].

В лечении сочетанного холецистохоледохолитиаза остается нерешенным вопрос эффективности и возможности применения одномоментных хирургических вмешательств. Такие операции на сегодняшний день представляют собой, так называемые «гибридные» вмешательства, являющиеся сочетанием лапароскопических, эндоскопических и интервенционных технологий [3; 78; 156].

Однако, при этом, со времён «долапароскопической эры» и по сегодняшний день «открытая» хирургия не утратила своей значимости.

Несмотря на стремительное развитие и внедрение в повседневную практику минимально инвазивных вмешательств на желчевыводящих путях, традиционная оперативная техника до сих пор играет важную роль в лечении больных с сочетанным холецистохоледохолитиазом, а порой даже является операцией выбора. Несомненно, использование минимально инвазивных технологий улучшает результаты лечения больных с желчекаменной болезнью: по сравнению с традиционными открытыми вмешательствами отмечается снижение летальности, снижение послеоперационного койко-дня и экономических затрат, уменьшение интенсивности болевого синдрома и улучшение качества жизни в послеоперационном периоде. Однако, по данным некоторых авторов, применение малоинвазивной хирургии в лечении желчнокаменной болезни не только не снизило, но и повысило частоту резидуального холедохолитиаза и ятрогенного повреждения желчных протоков [28; 42].

Среди имеющегося арсенала малоинвазивных технологий, используемых в лечении сочетанного холецистита и холедохолитиаза, на сегодняшний день «золотым стандартом» в лечении холецистита (как острого, так и хронического) является лапароскопическая холецистэктомия, а «золотым стандартом» в лечении холедохолитиаза (как неосложнённого, так и осложнённого холангитом и билиарным сепсисом) является эндоскопическая папиллосфинктеротомия.

С момента внедрения в практику ЭПСТ и способов эндоскопической литоэкстракции из общего желчного протока, для лечения сочетанного холецистохоледохолитиаза и его осложнённого течения стала использоваться двухэтапная методика [34; 140; 162]. Основной задачей первого этапа является ликвидация билиарной гипертензии с применением эндоскопических (ЭПСТ, литоэкстракция, литотрипсия, баллонная дилатация) и рентгенэндобилиарных (ретроградная холангиопанкреатография) вмешательств. В задачу второго этапа входит выполнение лапароскопической холецистэктомии после разрешения механической желтухи.

Данный подход является исторически первым среди внедрённых малоинвазивных методик, однако по данным некоторых авторов он и на сегодняшний день продолжает оставаться одним из самых распространённых в мире методов для лечения сочетанного холецистохоледохолитиаза [83; 112; 196]. Применение двухэтапной тактики с использованием малоинвазивных технологий позволило в 10 раз снизить летальность у пациентов с холецистохоледохолитиазом и механической желтухой по сравнению с традиционной открытой операцией [54; 59; 196]. Очевидными положительными моментами обладает данный метод при лечении больных в тяжёлом состоянии, позволяя с использованием непродолжительного наркоза, выполнить малотравматичную декомпрессию желчных протоков, а в послеоперационном периоде по стабилизации состояния произвести ЛХЭ [77].

При несомненных положительных сторонах двухэтапной методики технология имеет выраженные недостатки. Основные отрицательные моменты обусловлены использованием ЭПСТ и связанными с ним осложнениями, такими

как кровотечение, перфорация ДПК, острый панкреатит и пр. Частота развития ранних осложнений достигает 10-15%, а летальность 1% [12; 43; 151]. Помимо этого, разрушение сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка БДС влечёт за собой нарушение физиологии эвакуации желчи и рефлюкс-защитных механизмов билиарного тракта, что в дальнейшем сопровождается развитием в отдалённом послеоперационном периоде острого холангита (до 3%) и тяжёлого острого панкреатита (до 2%) [151]. Также имеется достаточно немалый риск развития постсфинктеротомических стенозов (до 8%), а, следовательно, и повторного вмешательства на зоне БДС [99]. A.Langerth с соавторами провели рандомизированные исследования пациентов в течении 22 лет, которым выполнялось ЭПСТ с РХПГ, по результатам которого было установлено, что с течением времени частота развития острого панкреатита у пациентов с выполненным ЭПСТ и ЭРХПГ по сравнению с контрольной группой возрастает в несколько раз [135].

Помимо осложнений связанных с ЭПСТ, ещё одним отрицательным моментом в использовании двухэтапной методики является тот факт, что после выполненной ЭПСТ с РХПГ в значительной степени возрастает сложность ЛХЭ. Так Reindres JS и соавторами было проведено исследование, показывающее, что ЛХЭ после выполненной несколько дней назад ЭПСТ с РХПГ сопровождается увеличением длительности операции, увеличением частоты конверсий, увеличением частоты послеоперационных осложнений и соответственно удлинением послеоперационного койко-дня [163].

Нет сомнений, что двухэтапная хирургическая тактика не является на сегодняшний день единственным методом лечения сочетанного холецистохоледохолитиаза. Этапное лечение у пациентов с текущим острым холециститом не целесообразно и в равной степени опасно, а «оставление» желчного пузыря с конкрементами после выполнения литоэкстракции путём ЭПСТ, по данным рандомизированных исследований, повышает в несколько раз риск развития острого холецистита в ближайший год [101; 136; 179].

В течение последних 10 лет проведены неоднократные исследования по сравнению одноэтапного и двухэтапного подходов с использованием ЭПСТ [86; 93; 150; 153; 166]. На основании рандомизированных исследований в 5 странах с участием более 500 пациентов большинство авторов отмечают преимущества одноэтапного лечения ввиду меньшей частоты конверсий, меньшего суммарного времени операции, меньшей длительности койко-дня и, как следствие, меньших экономических затрат.

Иными положительными моментами одноэтапного лечения можно считать отсутствие необходимости повторного наркоза, а иногда и повторной госпитализации пациента, что зачастую может положительно сказаться на субъективном состоянии больного, имеющего «законченный случай лечения» [94].

Однако использование одноэтапного подхода с выполнением ЭПСТ с РХПГ влечёт за собой всё тот же пул ранних и отдалённых послеоперационных осложнений.

Альтернативным методом комбинированной ЭПСТ+ЛХЭ является одномоментная лапароскопическая санация билиарного тракта (ЛХЭ+ЛХЛТ). Эффективность литоэкстракции при её применения достаточно высока и достигает практически 100% [124]. При проведении интраоперационной литоэкстракции используется метод троакарной фиброхоледохоскопии, чувствительность и специфичность которого составляют по разным данным достигает 100%. Помимо выполнения литоэкстракции интраоперационная фиброхоледохоскопия позволяет напрямую и детально обследовать не только холедох, но и проксимальные отделы желчевыводящих путей, оценить состояние слизистой, выраженность воспаления, а так же при необходимости даёт возможность осуществить внутрипротоковую биопсию [59].

В публикациях последних лет высказывается мнение о значительно меньшем числе осложнений и летальности при выполнении ЛХЛТ в сравнении с использованием ЭПСТ как при двухэтапном методе лечения, так и при одномоментном [92; 132]. Это связано с тем, что использование лапароскопического доступа к биларному тракту позволяет сохранить целостность

БДС и избежать развития осложнений, связанных с выполнением ЭПСТ [13; 32; 109].

Так же в других рандомизированных исследованиях по сравнению эффективности лапароскопической и эндоскопической санации билиарного тракта отмечалось снижение койко-дня и экономических затрат при использовании одномоментной лапароскопии [131; 164].

Показания к лапароскопической холедохолитотомии разными авторами определяются по-разному. Большинство из них считают показанной выполнение лапароскопической холедохолитотомии с последующим дренированием холедоха Т-образным дренажем при невозможности или неэффективности эндоскопической папиллотомии и других транспапиллярных вмешательств; стремлением сохранить сфинктерный аппарат БДС; при неудаче транспузырного способа литоэкстракции [13; 114; 115; 165].

Однако данный метод имеет свои недостатки. Так дренирование общего желчного протока Т-образным дренажем Кера, по данным значительного количества авторов, является причиной развития выраженных послеоперационных деформаций и стриктур холедоха [51; 102; 116; 173].

Лапароскопическая антеградная папиллосфинктеротомия под контролем дуоденоскопии или, так называемый метод «Рандеву» относится к нечасто используемым операциям [45; 71; 180; 126]. Метод был предложен A.L-De Paula. Папиллотом вводится через пузырный проток или холедохотомическое отверстие, затем через папиллу в просвет 12-ти перстной кишки и устанавливается в ампуле в позицию на «12 часов». Производится папиллосфинктеротомия, после чего литоэкстракция [110]. Широкого применения лапароскопическая антеградная сфинктеротомия до сих пор не получила, вероятно, в связи со сложностью ее выполнения.

Извлечение камней через пузырный проток используется при небольшом их диаметре (до 8 мм). Эффективность такого способа литоэкстракции составляет от 60 до 94% [45; 53; 71]. Оптимальным для транспузырного извлечения конкрементов является короткий и широкий пузырный проток, однако такой

вариант встречается только в 20% случаев [180]. Однако, если пузырьный проток имеет длинный извитой ход, что бывает у около 40% больных, часто происходит потеря захваченных корзинкой камней, кроме того, такие протоки практически недоступны холедохоскопической ревизии [125; 195; 137]. Из других причин неудач можно отметить: крупные конкременты, недоступные литоэкстракции; низкое впадение пузырьного протока в холедох; множественный и внутрипеченочный холелитиаз; воспалительные или рубцовые изменения в зоне печеночно-двенадцатиперстной связки [125; 195].

При анализе данных литературы, можно отметить, что каждый из подходов в лечении больных с калькулезным холециститом, осложнённым холедохолитиазом, при всем свое многообразии, имеет свои превосходства и недостатки. При выявлении холедохолитиаза, тактические методы, применяемые различными авторами, разнообразны. В основном, они определяются арсеналом методических приемов, отработанных оперирующим хирургом. И если в случае хронического калькулезного холецистита, осложненного холедохолитиазом, «золотым стандартом» является двухэтапная тактика, то в случае острого калькулезного холецистита, осложненного острым холангитом и билиарным сепсисом на фоне холедохолитиаза, нет четкого обоснования к использованию того или иного метода. Не разработан лечебно-диагностический алгоритм в urgentных ситуациях, когда пациент нуждается в экстренном оперативном вмешательстве.

Учитывая все вышеизложенное, необходимо подчеркнуть, что диагностика и лечение острого калькулезного холецистита, осложненного острым холангитом и билиарным сепсисом на фоне холедохолитиаза, весьма далеки от совершенства и требуют дальнейшего исследования и улучшения путем разработки диагностического и лечебного алгоритмов, позволяющих в кратчайшие сроки дифференцированно определить тактику лечения больных с указанной патологией.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

Работа выполнена в клинике НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Министерства Здравоохранения РФ.

В настоящем исследовании представлен опыт лечения 126 пациентов с желчекаменной болезнью, острым калькулёзным холециститом, холедохолитиазом, осложненным холангитом и билиарным сепсисом. Все больные были оперированы в клинике НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Министерства Здравоохранения РФ в период с сентября 2015 по апрель 2019 гг.

Критерии включения в исследование: пациенты с желчекаменной болезнью, острым калькулёзным холециститом, холедохолитиазом, осложненным холангитом или билиарным сепсисом, пролеченные с использованием одного из трех вариантов малоинвазивных гибридных хирургических вмешательств: одномоментная лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с эндоскопической папиллосфинкторотомией и литоэкстракцией (ЛХЭ+ЭПСТ), одномоментная лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с эндоскопической папиллосфинкторотомией по методике «Рандеву» и литоэкстракцией (ЛХЭ+Р-ЭПСТ) и одномоментная лапароскопическая санация билиарного тракта – лапароскопическая холецистэктомия и лапароскопическая холедохолитотомия (ЛХЭ+ЛХЛТ).

Критерии исключения:

- интраоперационная конверсия на открытое вмешательство

- пациенты с абсолютными противопоказаниями для выполнения лапароскопического вмешательства (множественные оперативные вмешательства на брюшной полости в анамнезе; оперативные вмешательства с имплантацией сетчатых эндопротезов передней брюшной стенки в местах установки лапароскопических портов в анамнезе; портальная гипертензия, цирроз печени стадии С по Child-Pugh; беременность более 38 недель; декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность; декомпенсированная дыхательная недостаточность)

- пациенты с абсолютными противопоказаниями для выполнения эндоскопического вмешательства на зоне БДС (гастрэктомия/резекция желудка в анамнезе, декомпенсированный стеноз пищевода/ДПК, врожденные грубые аномалии верхних отделов пищеварительного тракта)

- отказ пациента от участия в исследовании.

Всего за период с 2015 по 2019 годы в клинику НИИ хирургии и неотложной медицины в экстренном порядке было госпитализировано 2359 пациентов с различными вариантами течения желчекаменной болезни. Распределение по нозологиям представлено в таблице (Таблица 6).

Таблица 6 - Распределение госпитализированных больных с осложненным течением ЖКБ.

Диагноз	Холедохолитиаз не выявлен, n= 1326 (56,4%)	Холедохолитиаз. Механическая желтуха, n= 678 (28,9%)	Холедохолитиаз. Острый холангит, n= 276 (11,7%)	Холедохолитиаз. Билиарный сепсис, n= 72 (3,0 %)
Острый калькулезный холецистит, n= 862 (36,3%)	612 (26,0%)	115 (4,9%)	101 (4,0%)	34 (1,4%)

Хронический калькулёзный холецистит, n= 1164 (49,5%)	714 (30,4%)	349 (14,9%)	80 (3,4%)	21 (0,9%)
Холецистэктомия в анамнезе, n= 333 (14,2%)	-	214 (9,1%)	102 (4,3%)	17 (0,7%)

Как видно из таблицы, наибольшую долю среди всех пациентов с ЖКБ составили больные с острым (26,0%) и хроническим (30,4%) калькулёзным холециститом без холедохолитиаза.

Для большей точности исследования, ввиду необходимости формирования более однородных выборок, пациенты с острым калькулёзным холециститом и механической желтухой не включались в генеральную совокупность.

Для получения наиболее достоверных результатов было проведено проспективное рандомизированное исследование, в ходе которого все пациенты, отвечающие критериям включения, были разделены на 3 группы в зависимости от выполненного оперативного вмешательства:

1 группа - одномоментная лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с эндоскопической папиллосфинкторотомией и литоэкстракцией (ЛХЭ+ЭПСТ);

2 группа - одномоментная лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с эндоскопической папиллосфинкторотомией по методике «Рандеву» и литоэкстракцией (ЛХЭ+Р-ЭПСТ);

3 группа - одномоментная лапароскопическая санация билиарного тракта – лапароскопическая холецистэктомия и лапароскопическая холедохолитотомия (ЛХЭ+ЛХЛТ).

Все пациенты были информированы о ходе исследования, возможных вариантах оперативных вмешательств и подписали информированное согласие. Рандомизация выполнялась с использованием конвертного метода. Было

заготовлено 135 конвертов с указанием выполняемой операции (по 45 на каждую из трёх методик). Конверт вскрывался непосредственно перед самой операцией.

Таким образом были получены результаты лечения 126 больных (с учетом 9 исключенных: 5 (4,0%) - в результате интраоперационной конверсии, 2 (1,6%) – в связи с наличием противопоказаний для выполнения лапароскопии и эндоскопии и 2 (1,6%) пациента отказалось от участия в исследовании.

По результатам проведенного лечения в каждой группе было проведено сравнение следующих показателей: общее время оперативного вмешательства, частота и характер послеоперационных осложнений, тотальность литоэкстракции, летальность, длительность койко-дня, стоимость эпизода госпитализации.

В исследуемых группах было 42 (33,3%) мужчины, 84 (66,7%) женщин. Все исследуемые пациенты были в возрасте от 24 до 90 лет. Распределение пациентов по возрасту в группах представлено в таблице (Таблица 7).

Таблица 7 - Распределение пациентов по возрасту

Возрастные группы	Возраст, лет	ЛХЭ+ЭПСТ, n=42 (%)	ЛХЭ+Р-ЭПСТ, n=42 (%)	ЛХЭ+ЛХЛТ, n=42 (%)	p
Молодой	18-29	2 (1,6)	3 (2,4)	3 (2,4)	0,156
Зрелый	30-44	7 (5,6)	4 (3,2)	6 (4,8)	0,194
Средний	45-59	10 (7,9)	8 (6,3)	6 (4,8)	0,488
Пожилой	60-74	13 (10,3)	15 (11,9)	12 (9,2)	0,114
Старческий	75-89	9 (7,1)	12 (9,2)	15 (11,9)	0,492
Долгожители	>90	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0,40

При анализе возрастной характеристики отмечено, что большинство пациентов исследуемых групп были пожилого и старческого возраста (17,4 % пациентов в группе ЭПСТ; 21,4 % - в группе Р-ЭПСТ и 21,4 % в группе ЛХЭ+ЛХЛТ). Группы были сопоставимы между собой (статистической достоверной разницы не наблюдалось).

Таким образом, распределение мужчин и женщин в возрастных группах представлено в таблице (Таблица 8).

Таблица 8 - Распределение мужчин и женщин по возрастным группам

Возраст, лет	ЛХЭ+ЭПСТ, n = 42 (%)		ЛХЭ+Р-ЭПСТ, n = 42 (%)		ЛХЭ+ЛХЛТ, n = 42 (%)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
18-29	0 (0)	2 (1,6)	1 (0,8)	2 (1,6)	0 (0)	0 (0)
30-44	3 (2,4)	4 (3,2)	2 (1,6)	2 (2,6)	2 (1,6)	4 (>3,2)
45-59	5 (4,0)	5 (4,0)	3 (2,4)	5 (4,0)	4 (3,2)	2 (1,6)
60-74	2 (1,6)	11 (8,7)	7 (5,6)	8 (6,3)	4 (3,2)	8 (6,3)
75-89	3 (2,4)	6 (4,8)	3 (2,4)	9 (7,1)	3 (2,4)	12 (9,2)
>90	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Подавляющее большинство пациентов поступило в сроки менее 24 часов от начала заболевания. Данные представлены в таблице (Таблица 9).

Таблица 9 - Сроки госпитализации от начала заболевания

Сроки госпитализации (час)	ЛХЭ+ЭПСТ n=42	ЛХЭ+Р-ЭПСТ n=42	ЛХЭ+ЛХЛТ, n=42	p
До 2	1	1	0	0,352

2-6	0	1	2	0,247
6-12	5	3	2	0,247
12-24	29	32	34	0,032
Свыше 24	7	6	4	0,171
Средние сроки госпитализации	15,9	19,3	17,6	0,378

В большинстве случаев пациенты поступали в хирургические отделения менее 24 часов от начала заболевания – 95 (75,4%), статистически достоверных различий между группами не наблюдалось, ($p>0,05$). Средние сроки поступления от начала заболевания составили $19,4\pm 15,4$ часа.

Диагноз острого холецистита выставлялся на основании критериев Токуо guidelines 2018, а именно наличия клинической картины (боль в правом подреберье, диспепсические расстройства, 2 и более признаков ССВР), данных объективного осмотра (болезненность при пальпации в правом подреберье, локальное напряжение мышц передней брюшной стенки, положительный симптом Мерфи, положительный симптом Ортнера), УЗ-признаков (увеличения продольного (>8 см) или поперечного (>4 см) размеров, утолщения стенки более 3 мм с признаками ее отека и нарушением эхоструктуры (слоистость и неоднородность, «двойной контур»), блокирующего конкремента в шейке желчного пузыря, перивезикального жидкостного скопление).

Сопутствующая патология была диагностирована у 113 (89,7%) больных. У 95 (75,4%) больных имели сочетание двух и более нозологических форм. Характер сопутствующей патологии, и ее распределение по группам представлены на рисунке (Рисунок 2).

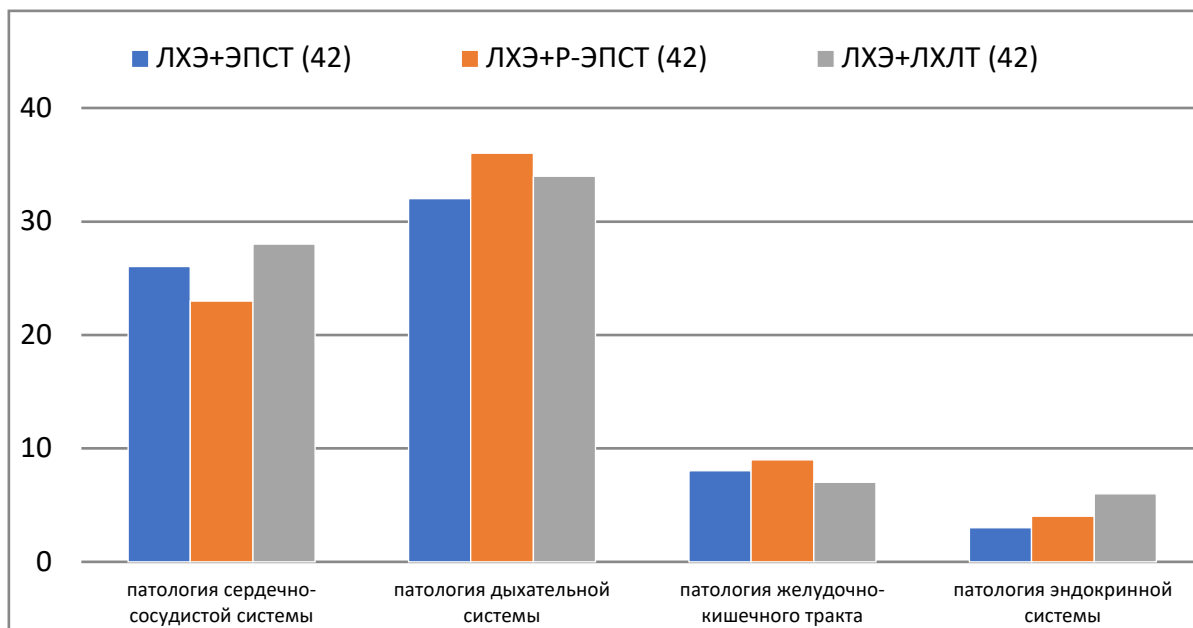


Рисунок 2 – Распределение сопутствующей патологии в группах.

Как следует из представленной выше диаграммы, наиболее часто встречаемой сопутствующей патологией явилась группа заболеваний дыхательной системы, которые были отмечены у 102 (81,0 %) больных, в том числе у 4 (3,2%) - бронхиальная астма в компенсированной стадии. ИБС была диагностирована у 77 (61,1%) пациентов, причем у 5 (4,0 %) из них сопровождалась явлениями сердечно-сосудистой недостаточности. В анамнезе у 4 (3,2%) больных имелись указания на перенесенное нарушение мозгового кровообращения, у 2 (1,6%) из них еще сохранялись выраженные остаточные явления. Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта отмечены у 24 (19,0 %) пациентов. Сахарный диабет средней и легкой тяжести течения диагностирован у 13 (10,3) % больных.

Статистически достоверных различий по структуре сопутствующей патологии в сравниваемых группах не отмечалось.

Диагнозы острого холангита и билиарного сепсиса выставлялись при поступлении на основании рассмотренной ранее классификации ГФИ (Sepsis-3). ССВР оценивалась по шкале SIRS. Распределение показателей ССВР по группам представлено в таблице (Таблица 10).

Таблица 10 - Распределение показателей ССВР в группах.

Признаки ССВР	ЛХЭ+ЭПСТ n=42	ЛХЭ+Р-ЭПСТ n=42	ЛХЭ+ЛХЛТ, n=42	p
Гипертермия, Т > 38С°	38	39	37	
Тахикардия, ЧСС > 90	24	26	22	
Тахипноэ, ЧДД > 20	18	19	15	
Лейкоцитоз> 10	35	38	36	
Средний балл SIRS	2,7±0,8	2,9±0,9	2,6±1,1	0,671

Отмечается, что наиболее часто ССВР был представлен лейкоцитозом и лихорадкой. При оценке степени выраженности воспалительной реакции достоверных различий в показателе среднего бала в группах получено не было ($p>0,05$).

При оценке полиорганной недостаточности использовалась шкала SOFA. Ввиду значительного количества параметров шкалы, для сокращения сроков постановки диагноза при поступлении использовалась модификация шкалы SOFA – qSOFA. Распределение показателей qSOFA в группах отражено в таблице (Таблица 11).

Таблица 11 - Распределение показателя qSOFA в группах.

Параметры qSOFA	ЛХЭ+ЭПСТ, n=42	ЛХЭ+Р-ЭПСТ, n=42	ЛХЭ+ЛХЛТ, n= 42	p
Нарушение сознания	0	0	0	-
АД	9	11	9	0,561
ЧДД	10	12	9	0,247
Средний балл qSOFA	1,93±0,26	1,83±0,39	2	0,988

Таким образом, при использовании шкалы qSOFA предварительный диагноз билиарного сепсиса был установлен у 29 пациентов.

Далее, более точная оценка полиорганной недостаточности и подтверждение диагноза билиарного сепсиса производилось по шкале SOFA в полном объеме. В таблице представлено распределение показателей в группах (Таблица 12).

Таблица 12 - Распределение показателей шкалы SOFA в группах.

Параметры SOFA	ЛХЭ+ЭПСТ n=42	ЛХЭ+Р-ЭПСТ n=42	ЛХЭ+ЛХЛТ, n=42	p
Легкие, PaO ₂ /FiO ₂	1	2	0	0,352
Гемостаз, Тромбоциты	5	3	3	0,247
Сердечно- сосудистая система, срАД,	9	8	8	0,412

инотропная поддержка				
ЦНС, Шкала Glasgow	2	1	1	0,575
Почки, креатинин	10	8	9	0,312
Средний бал	2,3±0,6	2,8±0,4	2,1±0,9	0,074

Наиболее часто при развитии полиорганной недостаточности отмечались нарушения сердечно-сосудистой системы (19,8 %) и мочевыделительной (21,4 %). Достоверной разницы в показателе среднего балла в группах не определялось. Использование шкалы SOFA позволило установить диагноз билиарного сепсиса у 32 пациентов. Таким образом, чувствительность шкалы qSOFA составила 90,6%.

В конечном итоге, с использованием шкал SIRS, qSOFA, SOFA диагноз холангита был установлен у 94 (74,6 %) пациентов , билиарный сепсис у 32 (25,4 %) пациентов. В таблице представлено распределение пациентов с холангитом и билиарным сепсисом в группах (Таблица 13).

Таблица 13 - Распределение пациентов с холангитом и билиарным сепсисом в группах.

Диагноз	ЛХЭ+ЭПСТ, n=42 (%)	ЛХЭ+Р-ЭПСТ, n=42 (%)	ЛХЭ+ЛХЛТ, n=42 (%)	p
---------	-----------------------	-------------------------	-----------------------	---

ЖКБ. Острый калькулёзный холецистит. Холедохолити аз. Холангит. 94 (74,6%)	32 (25,4)	29 (23,0)	32 (25,4)	0,854
ЖКБ. Острый калькулёзный холецистит. Холедохолити аз. Билиарный сепсис. 32 (25,4%)	10 (7,9)	12 (9,5)	10 (7,9)	1,623

Отмечается отсутствие значимых достоверных различий в количестве пациентов с холангитом и билиарным сепсисом в группах. Тем самым, следует считать, что имеющиеся выборки однородны по данному параметру.

Таким образом, статистически достоверных различий параметров в группах, как по тяжести основного заболевания, так и по сопутствующей патологии не отмечено, что позволяет утверждать об однородности сравниваемых групп больных.

2.2. Основные методы лабораторных и инструментальных обследований

Всем 126 пациентам на этапе предоперационного дообследования выполнялся стандартный комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований. При первичном опросе производилось детальное изучение анамнеза, клинической картины заболевания, также оценивались изменения в клиническом анализе крови, биохимических показателях, коагулограмме. Некоторые исследования проводились повторно для определения динамики течения заболевания.

Также всем пациентам при поступлении была выполнена электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, забор крови для определения антител к Hbs-антигену, RW, а также проводили консультацию терапевта для оценки нарушений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем и назначения корректирующей терапии.

В рамках диагностики патологии билиарного тракта на дооперационном этапе выполнялся следующий перечень методов инструментальной диагностики: УЗИ органов брюшной полости с оценкой внутри и внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря, поджелудочной железы; предоперационная эзофагогастродуоденоскопия с осмотром зоны БДС, МРХПГ, ЭУС.

Интраоперационная диагностика включала визуальную и инструментальную оценку состояния органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, ретроградную холангиопанкреатографию, чрезтракарную фиброхоледохоскопию.

2.2.1. Лабораторные методы

Исследование общего и биохимического анализа крови производилась на аппаратах фирмы «Konelab Corporation» моделях «Cell-Dyn 1800», «Vitalab Selectra 2», «Selective Chemistry Analyser».

Для подтверждения наличия септического процесса использовался высокочувствительный биомаркер сепсиса – пресепсин. Для его определения использовался иммунохимический анализатор «PathFast». Диагностические уровни пресепсина представлены в таблице (Таблица 14).

Таблица 14 - Диагностический уровень пресепсина

Уровень пресепсина, пг/мл	Прогноз
<200	Сепсис может быть исключен
≥300	Системная инфекция (сепсис) возможны
≥500	Умеренный риск развития системной инфекции, сепсиса
≥1000	Высокий риск развития системной инфекции, сепсиса

Для оценки системной воспалительной реакции использовалась шкала SIRS (Таблица 15).

Таблица 15 - Критерии синдрома системной воспалительной реакции [97]

Критерии ССВР

1. Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или $\leq 36^{\circ}\text{C}$;
2. ЧСС $\geq 90/\text{мин}$;
3. ЧДД $> 20/\text{мин}$ или гипервентиляция ($\text{Pa CO}_2 \leq 32 \text{ мм.рт.ст.}$);
4. Уровень лейкоцитов $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$, или незрелых форм $> 10\%$.

При наличии двух и более вышеуказанных признаков, считалось, что у пациента имеется ССВР.

Для оценки органной дисфункции использовалась шкала SOFA и ее модификация – qSOFA. На этапе поступления для предварительной оценки состояния и выявления возможного сепсиса применялась qSOFA. Она включает три переменные, каждой из которых присваивается 1 балл: частота дыхательных движений 22 и более в минуту, нарушение сознания (менее 15 баллов по шкале Глазго), систолическое АД 100 мм рт.ст. и менее. Наличие по крайней мере 2 баллов по шкале qSOFA оптимальным образом позволяет с вероятностью до 90% выявить пациентов с повышенным риском развития сепсиса [162; 192].

При дальнейшей диагностике для более точной и дательной оценки органной дисфункции использовалась развернутая шкала SOFA (Таблица 16).

Таблица 16 - Шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом. Sepsis-related Organ failure Assesment (SOFA) [169]

Количество баллов	Лёгкие	Гемостаз	Печень	Сердечно-сосудистая система	Центральная нервная система	Почки
Оцениваемый показатель	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	Тромбоциты	Билирубин	срАД, инотропная поддержка	Шкала Glasgow	Креатинин

1	<400	<150	20-32	срАД <70, без инотропов	13-14	0,11-0,17
2	<300	<100	33-101	Допамин <5мг/кг/м	10-12	0,17-0,29
3	<200	<50	102-204	Допамин >10мг/кг/м	6-9	0,30-0,44
4	<100	<20	>204	Допамин >15мг/кг/м	<6	>0,44

Показатель SOFA 2 и более баллов расценивался как наличие у пациента сепсиса.

2.2.2. Инструментальные методы

Современные инструментальные методы обследования, позволяют в короткие сроки на дооперационном этапе получить основную информацию о состоянии гепатопанкреатобилиарной системы и верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Ультразвуковое исследование билиарной системы. Исследования проводились на аппарате «Siemens Voluson 730 PRO V» конвексным датчиком 3,5 МГц с переменной частотой.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия. ФГДС выполнялась с использованием оборудования фирм «Olympus» и «Pentax». При выполнении исследования особое внимание уделялось осмотру БДС. С помощью эндоскопа с боковой оптикой оценивалось его расположение, форма, размеры, наличие парапапиллярных дивертикулов, сложность его последующей канюляции.

Магниторезонансная холангиопанкреатография (МРХПГ). МРХПГ выполнялась на МРТ аппарате «Signa HDx 1,5T». Данный неинвазивный метод исследования применялся у всех пациентов.

Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС). Эндоскопическая ультрасонография выполнялась с помощью видеодуоденоскопа «Pentax EG3670VRK» с УЗ-датчиком с частотой 7,5 – 12 мГц в условиях внутривенной седации. Показанием к ее выполнению служило отсутствие достоверных данных по МРХПГ о наличии, количестве и размере конкрементов, а также противопоказания для выполнения МР-исследования.

Интраоперационные методы визуализации билиарного тракта. Инструментальная ревизия билиарной системы, разрушение конкрементов, их извлечение производилось корзинками типа «Dormia» различной конструкции, литотриптерами фирм «Olympus», «Boston». Интраоперационная фиброхоледохоскопия выполнялась аппаратом «Pentax FCN-15x».

Для выполнения эндоскопических вмешательств использовались эндоскопические аппараты фирмы «Olympus» следующих моделей: TJF-10, TJFm-20 и «Pentax ED 34-i 10 T». Эндоскопическая папиллосфинктеротомия производилась диатермическими петлями «DemÜng-Classen» и электродами игольчатого типа.

Лапароскопический этап операции выполнялась на лапароскопической стойке фирмы «Karl Storz». Для выполнения интраоперационной холангиографии и РХПГ использовался передвижной рентгенохирургический аппарат «GE Healthcare».

2.3. Маршрутизация больных в условиях стационарного отделения скорой медицинской помощи (СтОСМП)

Первичный госпитальный прием и обследование пациентов проводилось в условиях организованного в НИИ Хирургии и неотложной медицины стационарного отделения скорой медицинской помощи (СтОСМП). Данная структура подразумевает зонирование и распределение больных, госпитализирующихся по экстренным показаниям на 3 потока: «Зеленый», «Желтый», «Красный».

При первичном приеме больной осматривается врачом СтОСМП: оценивается его витальный статус, назначается основной клинико-лабораторный минимум обследований, консультации специалистов, в том числе и хирурга.

По результатам обследования, проведенного в условиях «зелёной» зоны (зона ожидания) отделения СтОСМП, пациенты с механической желтухой госпитализировались на хирургическое отделение и оперативное вмешательство выполнялось в плановом порядке. Пациенты с острым холангитом после проведения комплексного дообследования находились в «жёлтой» зоне (зона динамического наблюдения), где им в течение 6 часов проводилась инфузионно-детоксикационная и антибактериальная терапия с последующим оперативным вмешательством. Пациенты с билиарным сепсисом наблюдались в условиях «красной» зоны (палата реанимации и интенсивной терапии), где им проводилась предоперационная подготовка в течение 2ух часов и затем выполнялось оперативное лечение.

Схема маршрутизации пациентов в СтОСМП представлена на рисунке (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Маршрутизация пациентов в СтОСМП.

2.4. Метод селективной ретроградной канюляции холедоха при выполнении одномоментной ЛХЭ и ЭПСТ

Оперативное вмешательство начиналось с лапароскопического доступа. Далее после пересечения пузырного протока с помощью зажима для холангиографии диаметром 5 мм через культю пузырного протока проводился полимерный билиарный катетер для холангиографии диаметром 1,8 мм. Выполнялась интраоперационная холангиография с помощью рентген-установки. После контрастирования желчевыводящих путей билиарный катетер проводился до устья БДС под рентгенологическим контролем. Далее под контролем эндоскопа

конец билиарного катетера выводился в просвет двенадцатиперстной кишки. Затем в катетер проводилась струна с гибким кончиком (Рисунок 4).

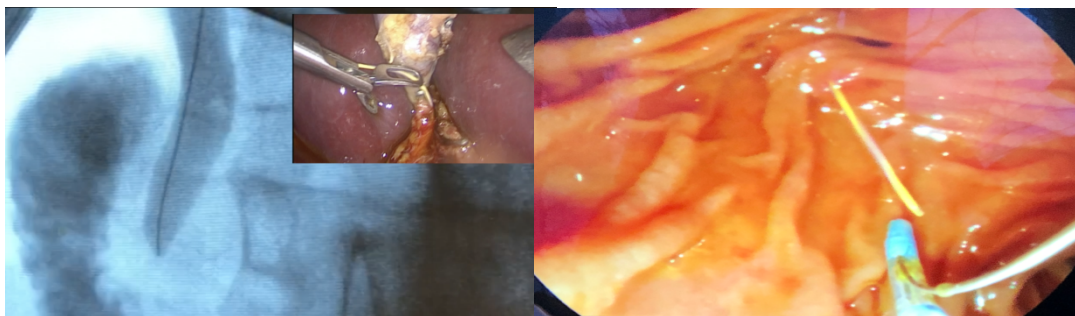


Рисунок 4 – Проведение струны под рентгенологическим и эндоскопическим контролем в просвет ДПК.

После выведения струны под контролем эндоскопа в просвет двенадцатиперстной кишки билиарный катетер удалялся. С помощью эндоскопического папиллотома осуществлялась селективная канюляция холедоха и выполнялась эндоскопическая папиллосфинкторотомия по стандартной методике.

2.5. Методы статической обработки материала

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2020. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик - IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала.

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ - $Q3$).

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t -критерий Стьюдента. Полученные значения t -критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции r_{xy} Спирмена,

Полученное значение t_r сравнивалось с критическим значением $t_{крит}$ при определенном уровне значимости и числе степеней свободы $n-2$. Если t_r превышал $t_{крит}$, то делался вывод о значимости параметра. Значения коэффициента корреляции r_{xy} интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока (Таблица 17).

Таблица 17 - Корреляционная шкала Чеддока.

Значения коэффициента корреляции r_{xy}	Характеристика тесноты корреляционной связи
менее 0,1	связь отсутствует
0,1-0,3	слабая
0,3-0,5	умеренная
0,5-0,7	заметная
0,7-0,9	высокая
0,9-0,99	весьма высокая

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗА

Инструментальный этап диагностики, на основании применения современных аппаратных методов обследования, позволяет получить основную информацию о состоянии гепатопанкреатобилиарной системы. В настоящее время в предоперационной диагностике холедохолитиаза предпочтение отдается высокоинформативным и неинвазивным методам, таким как УЗИ органов брюшной полости, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эндоскопическая ультрасонография [73; 183]. Для подтверждения предоперационного диагноза во время хирургического вмешательства используются методы визуального контроля: холангиография и фиброхоледохоскопия. Точная диагностика, а именно определение диаметра общего желчного протока, количества и размеров конкрементов и наличия парапапиллярного дивертикула является определяющим фактором в выборе способа оперативного лечения.

В нашей работе мы провели подробный анализ методов дооперационной диагностики. Далее представлены его результаты.

3.1. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости в диагностике холедохолитиаза.

Ультразвуковое исследование билиарной системы на сегодняшний день по-прежнему остается максимально доступным и самым технически простым методом диагностики холедохолитиаза [17; 121].

В нашей работе мы представляем опыт использования ультразвуковой диагностики в предоперационном обследовании больных с холедохолитиазом. Всем пациентам при поступлении в обязательном порядке выполнялось УЗИ органов брюшной полости (126 больных). Изменения, выявленные ультразвуковым исследованием в билиарном тракте, представлены в таблице (Таблица 18).

Таблица 18 - Результаты ультразвукового исследования.

Выявленные изменения	Совпадение с окончательным диагнозом (%)	Расхождение с окончательным диагнозом (%)	Отсутствие информации (%)	Ложноположительные (%)	Ложноотрицательные (%)
Диаметр холедоха	105 (83,3%)	21 (16,7%)	5 (4,0%)	6 (4,8%)	10 (7,9%)
Наличие конкрементов в холедохе	37 (29,4%)	89 (70,6%)	89 (70,6%)	0 (0%)	89 (70,6%)
Диаметр конкрементов	30 (23,8%)	7 (5,6%)	89 (70,6%)	0 (0%)	89 (70,6%)
Количество конкрементов	19 (15,1%)	18 (14,2%)	89 (70,6%)	0 (0%)	89 (70,6%)

Как видно из таблицы 18, наличие конкрементов в холедохе было установлено у 37 (29,3%) пациентов из 126. Ложноотрицательные результаты исследования, вероятно, связаны как с неподготовленностью пациентов к исследованию (все исследования выполнялись в экстренном порядке), так и наличием эхонегативных конкрементов. Более частым ультразвуковым признаком билиарной гипертензии явилось увеличение диаметра холедоха, что зарегистрировано в 105 случаях (83,3%). Расширение холедоха, по данным интраоперационного исследования (лапароскопия, интраоперационная холангиография, РХПГ) обнаружено в 100% случаев. Таким образом, эффективность УЗИ в распознавании билиарной гипертензии, по нашим данным, составила 83,3%, а в определении конкрементов ОЖП 29,4%.

Оценивая выявленные по УЗИ изменения у больных с холедохолитиазом, следует отметить, что:

1. Ультразвуковое исследование билиарного тракта является максимально доступным и простым методом диагностики конкрементов в общем желчном протоке;
2. В 29,4 % случаев ультразвуковое исследование позволяет выявить конкременты в общем желчном протоке и в 83,3 % получить достоверную информацию о диаметре холедоха.
3. Достоверно судить о размере конкрементов в общем желчном протоке можно в 23,8% случаев. Точное их количество определяется в 15,1%.
4. УЗИ органов брюшной полости является начальным звеном в диагностике патологии билиарного тракта. Его результаты требуют уточнения с помощью более высокотехнологичных методик (МРХПГ, КТ брюшной полости, ЭУС).

3.2. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография в диагностике холедохолитиаза.

123 пациентам из 126 была выполнена МРХПГ (2 больным выполнение исследования было невозможно ввиду наличия металлоконструкций в организме, 1 – в связи с развитием приступа клаустрофобии). Результаты исследования представлены в таблице (Таблица 19).

Таблица 19 - Результаты предоперационной МРХПГ.

Выявленные изменения	Совпадение с окончательным диагнозом (%)	Расхождение с окончательным диагнозом (%)	Отсутствие информации (%)	Ложноположительные (%)	Ложноотрицательные (%)
Диаметр холедоха	123 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Наличие конкрементов в холедохе	120 (95,2%)	6 (4,8%)	1 (0,8%)	0 (0%)	5(4,0%)
Диаметр конкрементов	105 (83,3%)	21 (16,7%)	6 (4,8%)	8 (6,3%)	13(10,3%)
Количество конкрементов	105 (83,3%)	21 (16,7%)	6 (4,8%)	8 (6,3%)	13(10,3%)

У 27 пациентов по результатам МРХПГ оказалось невозможным достоверно судить о наличии, размерах и количестве конкрементов, ввиду их небольшого диаметра (менее 5 мм) и невыраженной билиарной гипертензии (диаметр ОЖП <10 мм). Этим, а также другим 3 пациентам, которым МРХПГ было не выполнено по техническим причинам, выполнялась ЭУС (всего 30 больных).

Чувствительность (т.е. вероятность определения конкрементов в холедохе при их наличии) данного метода в выявлении холедохолитиаза составила 95,2 %. Помимо определения причин нарушения желчеотведения, МР-холангиография позволяет перед операцией установить анатомические особенности и взаимоотношения желчных протоков, тем самым, облегчая визуализацию желчевыводящих путей во время операции (Рисунок 5).

Таким образом, на основании результатов предоперационной МРХПГ можно сделать следующие выводы:

1. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография является высокоинформативным методом визуализации билиарного тракта и диагностики его патологии.
2. С вероятностью 100% по результатам магнитно-резонансной холангиопанкреатографии можно судить о диаметре общего желчного протока и с вероятностью 95,2% о наличии в нем конкрементов.
3. При диаметре конкрементов менее 5 мм достоверно судить об их наличии, а следовательно и количестве, по результатам магнитно-резонансной холангиопанкреатографии удастся лишь в 83,3%. В таких случаях необходимо проведение дообследования, выполнение ЭУС.

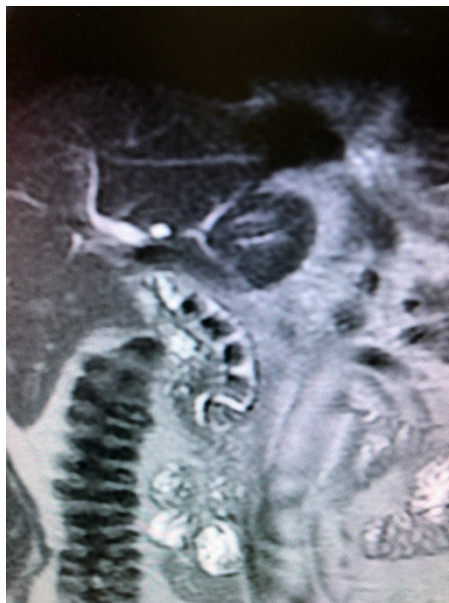


Рисунок 5 - МР-холангиограмма пациента с множественным холедохолитиазом.

3.3. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике холедохолитиаза.

Эндоскопическая ультрасонография является сравнительно новым инструментальным методом диагностики патологии гепатобилиарной зоны. Впервые он был применен Hisanaga et al. в 1978 и Dimango et al. в 1980 [106; 111]. Благодаря низкой инвазивности и высокой информативности за последние годы эта технология получила широкое распространение и к настоящему моменту доступна во многих хирургических стационарах [14; 82; 69].

В нашей работе представлены результаты эндоскопической ультрасонографии у 30 больных. Показанием к выполнению ЭУС служило

отсутствие достоверных данных по результатам МРХПГ о наличии, количестве и размере конкрементов, а также противопоказания для выполнения МР-исследования. По результатам ЭУС достоверно было подтверждено наличие мелких конкрементов у 100% пациентов. Результаты предоперационной эндоскопической ультрасонографии представлены в таблице (Таблица 20).

Таблица 20 - Результаты предоперационной эндоскопической ультрасонографии.

Выявленные изменения	Совпадение с окончательным диагнозом (%)	Расхождение с окончательным диагнозом (%)	Отсутствие информации (%)	Ложноположительные (%)	Ложноотрицательные (%)
Диаметр холедоха	126 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Наличие конкрементов в холедохе	126 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Диаметр конкрементов	105 (83,3%)	21 (16,7%)	0 (0%)	8 (6,3%)	13(10,3%)
Количество конкрементов	120 (95,2%)	6 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (4,8%)

Помимо диагностики холедохолитиаза ЭУС также позволяет прицельно оценить терминальный отдел общего желчного протока и область БДС на предмет наличия возможных стриктур и опухолей этой зоны.

Таким образом, на основании анализа возможностей эндоскопической ультрасонографии можно заключить, что:

1. ЭУС является малоинвазивным высокоинформативным (чувствительность – 100%) методом диагностики не только холедохолитиаза, но и билиарной патологии в целом.

2. С высокой долей вероятности ЭУС позволяет оценить диаметр ОЖП (100%), количество (95,2%) и размеры (83,3%) конкрементов в нем.

3. Применение ЭУС у пациентов с сомнительными результатами МРХПГ позволяет с высокой долей вероятности подтвердить предоперационный диагноз холедохолитиаза.

В дальнейшем у всех 126 больных наличие конкрементов было подтверждено интраоперационно с помощью РХПГ (n=82) при выполнении ЭПСТ и с помощью фиброхоледохоскопии (n=42) при выполнении ЛХЛТ. Чувствительность диагностических методов визуализации холедохолитиаза, а также определения диаметра общего желчного протока, количества и размера конкрементов представлена в таблице (Таблица 21).

Таблица 21 - Сравнительная характеристика чувствительности инструментальных методов диагностики холедохолитиаза.

	ЭУС	МРХПГ	УЗИ
Диаметр холедоха	100%	100%	83,3%
Наличие конкрементов в холедохе	100%	95,2%	32,4%
Диаметр конкрементов	83,3%	83,3%	23,8%
Количество конкрементов	95,2%	83,3%	15,1%

Наибольшую чувствительность во всех аспектах предоперационной визуализации холедохолитиаза имеет эндоскопическая ультрасонография. Однако, метод является более инвазивным по сравнению с МРХПГ и как рутинный рекомендоваться не может. При этом МРХПГ позволяет поставить диагноз холедохолитиаза с достаточно высокой точностью, но, ввиду дороговизны технологии, может использоваться лишь в многопрофильных стационарах II и III уровня. УЗИ органов брюшной полости, имея низкий показатель чувствительности в диагностике холедохолитиаза, носит лишь ориентировочный характер, позволяя заподозрить наличие патологии билиарной системы и запланировать дальнейшее

дообследование. Однако, ввиду низкой стоимости и неинвазивности характера, данный метод может быть по-прежнему рекомендован в качестве обязательного предоперационного обследования [14; 177].

Последовательное использование данных методик позволяет с высокой долей вероятности установить диагноз холедохолитиаза на дооперационном этапе и определить хирургическую тактику.

3.4. Фиброэзофагогастродуоденоскопия в предоперационной диагностике холедохолитиаза.

Основной задачей данного исследования, кроме поиска эрозивно-язвенных поражений слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, являлось оценка БДС(Фатерова соска). Определялось его расположение, форма, размеры, наличие парапапиллярных дивертикулов, сложность его последующей канюляции. Результаты представлены в таблице (Таблица 22).

Таблица 22 – Результаты предоперационной ФГДС.

Выявленные изменения	ЛХЭ+ЭПСТ, n = 42	ЛХЭ+Р-ЭПСТ, n = 42	ЛХЭ+ЛХЛТ, n = 42
Эндоскопические признаки билиарной гипертензии	10 (23,8%)	12 (28,6%)	9 (21,4%)

Парапапиллярные дивертикулы	4 (9,5%)	5 (11,9%)	2 (4,7%)
--------------------------------	----------	-----------	----------

Кроме того фиксировались эндоскопические признаки нарушения пассажа желчи, такие как, отсутствие желчи в двенадцатиперстной кишке, увеличение и выбухание в просвет кишки продольной дуоденальной складки, отек и гиперемия большого дуоденального сосочка. Данные изменения наблюдались у 24,6% больных. Тем не менее, подобные эндоскопические находки не являются абсолютными признаками холедохолитиаза. Интрадивертикулярное расположение БДС или наличие парафатеральных дивертикулов были у 8,7% больных.

Необходимо отметить, что предоперационная ФГДС является достаточно простым и доступным методом, позволяющим не только выявить или исключить сопутствующие заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, маскирующиеся клиническими проявлениями желчнокаменной болезни, по косвенным признакам подтвердить наличие холедохолитиаза, но и в достаточной степени оценить техническую возможность выполнения ЭПСТ.

Таким образом, на основании проведенного анализа методов диагностики холедохолитиаза сформулирован последовательный алгоритм предоперационной диагностики пациентов с ЖКБ и клинической картиной механической желтухи (Рисунок 6).



Рисунок 6 - Алгоритм предоперационной диагностики пациентов с ЖКБ и клинической картиной механической желтухи.

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХОЛЕЦИСТОХОЛЕДОХОЛИТИАЗА, ОСЛОЖНЕННОГО ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ, ХОЛАНГИТОМ И БИЛИАРНЫМ СЕПСИСОМ

4.1. Результаты рандомизированного исследования

Нами проведен анализ результатов оперативного лечения с применением гибридных хирургических технологий 126 пациентов, оперированных в клинике в данный период по поводу ЖКБ, острого калькулезного холецистита, холедохолитиаза, холангита и билиарного сепсиса (с учетом 9 не включенных в исследование). В зависимости от вида выполненной операции было проведено рандомизированное распределение (конвертным методом) на группы:

1. Одномоментная лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с эндоскопической папиллосфинкторотомией и литоэкстракцией (ЛХЭ+ЭПСТ);
2. Одномоментная лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с эндоскопической папиллосфинкторотомией по методике «Рандеву» и литоэкстракцией (ЛХЭ+Р-ЭПСТ);
3. Одномоментная лапароскопическая санация билиарного тракта – лапароскопическая холецистэктомия и лапароскопическая холедохолитотомия (ЛХЭ+ЛХЛТ).

Все пациенты были госпитализированы в экстренном порядке. Средний срок поступления в стационар от начала заболевания составил $19,4 \pm 25,4$ часа. Время пребывания пациента в СтОСМП составило в среднем $3,8 \pm 1,1$ часа.

Механическая желтуха явилась дебютом желчнокаменной болезни у 105 пациентов (83,3%). 8 (6,4%) пациентов имели в анамнезе вмешательство на внепеченочных желчных протоках (ЭПСТ).

Оценка состояния наиболее тяжелых больных при поступлении в СтОСМП производилась по экспресс-шкале qSOFA. 3 пациента (2,4%) при поступлении (2 балла по qSOFA) сразу же были транспортированы в палату реанимации и интенсивной терапии («красная зона»), где и проводились дальнейшие лечебно-диагностические мероприятия.

Всем пациентам при поступлении в СтОСМП НИИ хирургии и неотложной медицины был выполнен первичный комплекс лабораторных исследований (клинический анализ крови, общий анализ мочи, билирубин, амилаза, глюкоза крови, мочевины, креатинин, электролиты крови, АСТ, АЛТ, коагулограмма, уровень пресепсина) и инструментальные исследования: ЭКГ, рентгенография органов брюшной полости и грудной клетки, УЗИ брюшной полости, ФГДС. Также были оценены объективные параметры по шкале ССВР: пульс, частота дыхания, температура тела. Основные данные первичного клинико-лабораторного комплекса в группах представлены в таблице (Таблица 23).

Таблица 23 - Данные первичного клинико-лабораторного обследования.

Признак	ЛХЭ+ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+Р-ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+ЛХЛТ, N=42	p
Средний бал SIRS	2,7±0,8	2,9±0,9	2,6±1,1	0,071
Билирубин общий, ммоль/л	112±24,8	104±19,7	136±30,1	0,043
УЗ – признаки билиарной гипертензии - Д холедоха, мм	12,4±2,1	13,6±3,5	12,8±2,7	1,432
Баллы SOFA	1,5±1,1	1,2±1,9	1,8±0,9	0,912
Пресепсин	386,4±28,2	314,6±21,4	365,3±17,7	0,612

Статистически достоверных различий в показателях среднего балла SIRS, диаметра холедоха, среднего балла SOFA и уровня пресепсина выявлено не было ($p>0,05$). В группе ЛХЭ+ЛХЛТ отмечается наиболее высокий средний уровень билирубина.

Выраженная билирубинемия (более 150 ммоль/л) наблюдалась при поступлении у 62 (49,2%) больных. Острый панкреатит при поступлении диагностирован у 2 пациентов (1,6 %). Среднее число лейкоцитов составило $13,4 \times 10^9/\text{л}$. Среднее число лейкоцитов превышало нормальные значения, что дополняет представление о наличии воспалительного процесса у данной категории больных. Гипербилирубинемия (> 22 ммоль/л) выявлена в 122 наблюдениях (96,8%). Средняя концентрация билирубина при поступлении составила $115,6 \pm 62,5$ мкмоль/л. У 4 пациентов повышения уровня билирубина не наблюдалось, что вероятно свидетельствует о наличии вентильного камня, вызывающего временную обструкцию гепатикохоледоха, в то же время были клинические проявления механической желтухи в анамнезе (потемнение мочи, иктеричность белковой оболочки глаз, ахолию кала).

На основании результатов первичного лабораторно-инструментального обследования устанавливался предоперационный диагноз. Диагноз острого холецистита выставлялся согласно критериям Tokyo Guidelines 2018 и был подтвержден у 100% больных интраоперационно и по результатам гистологического заключения. Диагнозы холангита и билиарного сепсиса ставились на основании классификации ГФИ (Sepsis – 3), которая дополнялась данными основных инструментальных и лабораторных методов исследования. Таким образом диагноз «острый холангит» устанавливался на основании гипербилирубинемии (>22 ммоль/л), УЗ-признаков билиарной гипертензии, 2 и более признаков ССВР, а диагноз «билиарный сепсис» - гипербилирубинемии (>22 ммоль/л), УЗ-признаков билиарной гипертензии, 2 и более признаков ССВР, наличия СПОН ($\text{SOFA} \geq 2$).

После выставления диагноза выполнялась маршрутизация больных в СтОСМП согласно описанной ранее схемы (обозначенной на рисунке 4) и

начиналось проведение предоперационной подготовки. Пациентам с установленным диагнозом «Острый холангит» на предоперационную подготовку и дообследование отводилось не более 6 часов; с билиарным сепсисом - не более 2 часов. Багненко С.Ф. и соавторы (2008 г.) доказали, что при выполнении оперативных вмешательств в установленные временные интервалы были получены наилучшие результаты лечения у данной категории больных [8].

Назначалось проведение предоперационной консервативной терапии согласно действующим внутренним протоколам НИИ хирургии и неотложной медицины и международным протоколам по интенсивной терапии сепсиса (Surviving Sepsis Campaign - 2018) [139]. Пациентам с острым холангитом проводилась инфузионно-детоксикационная терапия в объеме 1,5-2 л растворов кристаллоидов, антисекреторная терапия, антибактериальная терапия цефалоспорины III поколения, фторхинолонами. Пациентам с билиарным сепсисом – антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия (цефалоспорины IV поколения; карбопенемы, метронидазол), коррекция кислотно-основного состояния (КОС), инфузионная терапия растворами кристаллоидов в расчете 30 мл/кг при гипотензии или уровне лактата > 4 ммоль/л, вазопрессорная терапия (при гипотензии, не отвечающей на начальную инфузионную терапию).

Также, за отведенный период времени предоперационной подготовки выполнялись инструментальные исследования, необходимые для уточнения локализации, количества и размеров конкрементов в ОЖП (МРХПГ, ЭУС).

Сроки предоперационной подготовки пациентов в исследуемых группах представлены в таблице (Таблица 24).

Таблица 24 – Сроки предоперационной подготовки в исследуемых группах.

Сроки наблюдения	ЛХЭ+ЭПСТ, n= 42	ЛХЭ+Р-ЭПСТ, n=42	ЛХЭ+ЛХЛТ, n= 42
До 2 часов	12	13	12
2-4 часа	16	14	20

4-6 часов	14	15	10
Среднее время	3,8±0,7	3,2±1,0	3,5±0,4

Из представленной выше таблицы видно, что в первые 2 часа от момента поступления было прооперировано 37 (29,4%) пациентов (из них 13,5% с холангитом и 86,5% с билиарным сепсисом).

Выполнение оперативных вмешательств у всех пациентов, начиналось с лапароскопического доступа. Троякары устанавливались в типичных точках для выполнения лапароскопической холецистэктомии. У 17 больных (13,5%) осуществлялся доступ по Hassen, ввиду наличия в анамнезе операции на органах нижнего этажа брюшной полости и малого таза.

Первоначально выполнялась визуализация и осмотр органов брюшной полости, оценка выраженности воспалительных изменений стенки желчного пузыря и области гепатодуоденальной связки.

Состояние стенки желчного пузыря по данным интраоперационной картины представлено в таблице (Таблица 25).

Таблица 25 – Состояние стенки желчного пузыря по данным интраоперационной картины.

Состояние стенки желчного пузыря	ЛХЭ+ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+Р-ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+ЛХЛТ, N=42
Катаральный	26 (61,9%)	26 (61,9%)	29(69,0%)
Флегмонозный	10(23,8%)	9 (21,4%)	7 (16,7%)
Гангренозный	6(14,3%)	7 (16,7%)	6 (14,3%)

При анализе данных интраоперационной картины состояния желчного пузыря, представленных в таблице, видно, что процент деструктивных форм острого холецистита составил 35,7% (46 больных). По данным

патологоанатомического исследования удаленного препарата интраоперационный диагноз подтвердился у 95,6% пациентов.

Причиной для выполнения интраоперационной конверсии доступа у 2 больных послужили выраженные воспалительные изменения в области гепатодуоденальной связки, у 1 – наличие внутреннего билиарного свища (синдром Mirizzi II), у 1 – нестабильные показатели гемодинамики при наложении карбоксиперитонеума и у 1 – техническая поломка литоэкстракционной корзинки Дормиа и невозможность ее удаления во время выполнения эндоскопического этапа операции. Всего конверсия доступа была выполнена в 5 случаях (4,0%) и результаты лечения этих пациентов не включались в исследование.

Время этапа выполнения лапароскопической холецистэктомии (и, соответственно, время работы хирургической бригады) зависело от степени выраженности воспалительных изменений в области гепатодуоденальной связки и вида оперативного вмешательства. Так, среднее время работы хирургической бригады при выполнении одномоментной ЛХЭ+ЭПСТ составило $115,6 \pm 32,4$ минут, при ЛХЭ+Р-ЭПСТ – $128,1 \pm 24,9$ минут, а при ЛХЭ+ЛХЛТ – $180,8 \pm 14,3$ минут.

Такой разброс во времени выполнении лапароскопического этапа объясняется особенностями технологий оперативных вмешательств.

Одномоментная ЛХЭ+ЭПСТ выполняется последовательно: после окончания этапа лапароскопической холецистэктомии и ушивания разрезов операционный стол возвращается в исходное положение и начинается эндоскопический этап. В то время как при использовании методики селективной канюляции холедоха («рандеву») после выделения пузырного протока и проведения струны требуется параллельная работа хирургической и эндоскопической бригад. Так и при выполнении одномоментной ЛХЭ+ЛХЛТ после холедохотомии для литоэкстракции используется методика чрезтракарной фиброхоледохоскопии, которая также требует совместной работы врача-эндоскописта. Однако при этом стоит отметить, что безусловным плюсом данной

методики является отсутствие необходимости задействовать полноценную эндоскопическую бригаду и рентген-установку.

Таким образом, время работы эндоскопической бригады составило $84,6 \pm 12,1$ минут при выполнении одномоментной ЛХЭ+ЭПСТ; $50,1 \pm 10,3$ минут при ЛХЭ+Р-ЭПСТ и $32,5 \pm 11,4$ при ЛХЭ+ЛХЛТ.

Суммарное время оперативного вмешательства в группах представлено в таблице (Таблица 26).

Таблица 26 - Время оперативного вмешательства в группах.

	ЛХЭ+ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+Р- ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+ЛХЛТ, N=42	р
Общее время оперативного вмешательства, мин	$155,3 \pm 10,2$	$147,4 \pm 11,9$	$180,8 \pm 14,3$	0,335

Для оценки статической достоверности сравнения использовался однофакторный дисперсионный анализ. Учитывая, что полученное значение Р больше 0,05, следует, что разница среднего времени оперативных вмешательств в группах не достоверна.

Наибольшее время операции (380 минут) отмечается в одном из случаев ЛХЭ+Р-ЭПСТ. Это связано с относительно недавней разработкой её модификации и внедрением методики операции в клинике НИИ хирургии и неотложной медицины. С дальнейшим освоением технологии отмечалась тенденция к снижению длительности операции в течении каждого года. Данная зависимость наглядно представлена в виде линейной диаграммы (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Среднее время операции ЛХЭ+Р-ЭПСТ.

Наибольшая длительность операций в группе ЛХЭ+ЛХЛТ отмечалась у пациентов с невыраженным расширением холедоха (менее 1 см) и, как следствие, с техническими трудностями выполнения холедохотомии, чрезтраакарной фиброхоледохоскопии и лапароскопической установки Т-образного дренажа (8 пациентов).

В группе ЛХЭ+ЭПСТ наиболее длительные оперативные вмешательства были отмечены при парадивертикулярном расположении БДС (4 пациента). Данный вариант дистопии БДС по мнению некоторых авторов является относительным противопоказанием для выполнения ЭПСТ, так как влечет за собой выраженные технические трудности, связанные с высоким риском развития осложнений, таких как перфорация стенки ДПК и кровотечение. Однако, стоит отметить, что во всех случаях данных осложнений удалось избежать. Также наблюдается увеличение длительности эндоскопического этапа (в группах ЛХЭ+ЭПСТ и ЛХЭ+Р-ЭПСТ) у пациентов с множественным холедохолитиазом (количество конкрементов более 1) и крупными конкрементами (более 1 см).

Все пациенты после операции, наблюдались в отделении реанимации и интенсивной терапии минимум в течении 24 часов. По стабилизации состояния больные переводились на хирургическое отделение для дальнейшего лечения.

Средние сроки послеоперационного наблюдения в ОРИТ представлены в таблице (Таблица 27).

Таблица 27 – Средние сроки наблюдения в ОРИТ в группах.

	ЛХЭ+ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+Р-ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+ЛХЛТ, N=42	p
Сроки наблюдения, ч	48,5±12,3	20,4±7,2	28,3±10,9	0,012

Учитывая статистически достоверную разницу в показателях ($p=0,012$) можно утверждать, что наибольшие сроки нахождения в ОРИТ в раннем послеоперационном периоде отмечаются после выполнения одномоментной комбинированной ЛХЭ+ЭПСТ. Это напрямую связано с развитием в раннем послеоперационном периоде у 3 больных (7,1%) острого панкреатита тяжелой степени, что потребовало проведения соответствующих лечебных мероприятий.

Во время нахождения в ОРИТ пациенты получали комплексное лечение, включающее в себя продленную вентиляцию легких (по показаниям), инфузионно-трансфузионную терапию, антибактериальную терапию (препаратами выбора для лечения холангиогенного сепсиса считали цефалоспорины IV поколения и карбопенемы в сочетании с метронидазолом), нутритивную поддержку, профилактику тромбоэмболических осложнений и стресс язв.

После перевода из палаты реанимации в хирургическое отделение все пациенты получали стандартную терапию (инфузионную, спазмолитическую, антибактериальную). Эффективность проводимой терапии оценивали по клинической картине и по данным лабораторных показателей.

Динамика уровня билирубина в послеоперационном периоде представлена на графике (Рисунок 8).

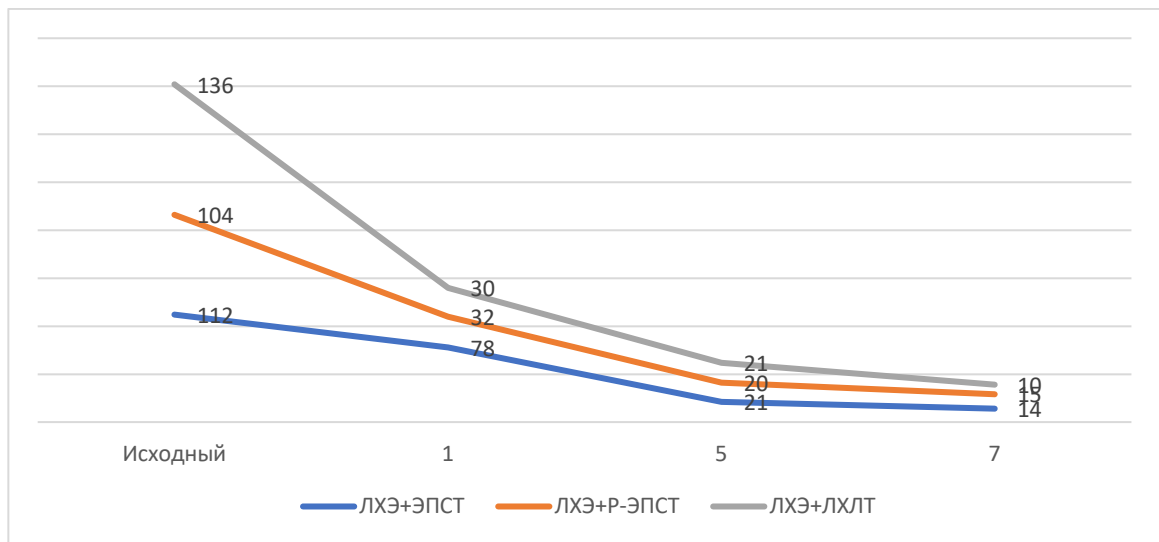


Рисунок 8 – Динамика уровня билирубина в группах, ммоль/л.

При анализе данных, представленных на диаграмме, прослеживается значительное снижение уровня билирубина уже на первые сутки после всех видов вмешательств, что доказывает ведущую роль билиарной декомпрессии в лечении обструктивной патологии желчевыводящих путей. К пятым суткам среднее значение билирубина составило $42,4 \pm 17,8$ мкмоль/л, а к 10 суткам получены физиологические показатели уровня билирубина крови во всех группах. При этом обращает на себя внимание более экспоненциальное снижение гипербилирубинемии в группах ЛХЭ+ЭПСТ и ЛХЭ+Р-ЭПСТ, тогда как в группе ЛХЭ+ЛХЛТ кривая носит более резкий характер уже на первые сутки после операции. Это объясняется тем, что после эндоскопических вмешательств на 1ые сутки сохраняется отек БДС, что в некоторой степени может являться препятствием для восстановления полного оттока желчи.

Для оценки санации билиарного тракта всем пациентам в группе ЛХЭ+ЛХЛТ на 7 сутки после операции выполнялась контрольная фистулография, а в группах ЛХЭ+ЭПСТ и ЛХЭ+Р-ЭПСТ на 3 сутки – МРХПГ. Уровень тотальности первичной литоэкстракции в группах представлен в сравнительной таблице (Таблица 28).

Таблица 28 – Тотальность литоэкстракции в группах.

	ЛХЭ+ЭПСТ, N=42 (%)	ЛХЭ+Р-ЭПСТ, N=42 (%)	ЛХЭ+ЛХЛТ, N=42 (%)	р
Полная первичная санация холедоха	40 (95,2 %)	41 (97,6 %)	42 (100 %)	0,360

В 100% наблюдений в группе ЛХЭ+ЛХЛТ после проведенной фистулографии выявлена полная санация гепатикохоледоха, удовлетворительный сброс контраста в ДНК. Этим больным на следующие сутки после процедуры начата «тренировка» дренажа, и к 3 - 5 суткам дренаж перекрывали. У 3 больных после эндоскопического вмешательства (2 в группе ЛХЭ+ЭПСТ и 1 в группе ЛХЭ+Р-ЭПСТ) по результатам послеоперационного МРХПГ были выявлены резидуальные конкременты. Данным пациентам потребовалось проведение повторного вмешательства в объёме эндоскопической литоэкстракции. Следует отметить, что все 3 больных имели сложную форму холедохолитиаза (крупные и/или множественные конкременты).

У всех пациентов был проведен анализ осложнений в послеоперационном периоде. Структура послеоперационных осложнений представлена в таблице (Таблица 29).

Таблица 29 – Структура послеоперационных осложнений.

		ЛХЭ+ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+Р- ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+ЛХЛТ, N=42
Острый панкреатит	Легкий	4	1	-
	Средний	3	-	-

	Тяжелый	2	-	-
Кровотечение	Из ложа желчного пузыря	-	-	1
	Из зоны БДС	2	-	-
	Синдром Мэллори- Вейса	-	1	-
Нагноение послеоперационной раны		-	-	3
Сердечно-сосудистые осложнения		-	2	1
Нозокомиальная пневмония		-	1	1
Несостоятельность швов холедоха и выпадение Т- образного дренажа		-	-	1
ОКН (синдром Огильви)		-	1	-
Общее количество		11 (26,2%)	6 (14,3%)	7 (16,7%)

Статистически значимых различий в частоте развития послеоперационных осложнений в группах достоверно получено не было ($p=0,393$). Всего послеоперационные осложнения различной степени тяжести отмечались у 24 больных (19%). Наибольшую долю среди них составляет острый панкреатит после выполнения ЭПСТ по стандартной методике (16,7%). Общая частота развития острого постманипуляционного панкреатита составила 11,9% (10 случаев), среди них 5 – легкой степени тяжести, 3 – средней, 2 – тяжелой. Степень тяжести острого панкреатита определялась на основании данных клинической картины,

лабораторных и инструментальных исследований по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе (Таблица 30).

Таблица 30 – Система прогноза и оценки тяжести острого панкреатита (шкала НИИ СП им. И.И. Джанелидзе).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ: – перитонеальный синдром; – олигурия (менее 250 мл за последние 12 часов); – кожные симптомы (гиперемия лица, «мраморность», цианоз); – систолическое артериальное давление менее 100 мм рт.ст; – энцефалопатия; – уровень гемоглобина более 160 г/л; – количество лейкоцитов более $14 \times 10^9/\text{л}$; – уровень глюкозы крови более 1 смоль/л; – уровень мочевины более 12 ммоль/л; – метаболические нарушения по данным ЭКГ; – вишнёвый или коричнево-чёрный цвет ферментативного экссудата, полученного при лапароскопии (лапароцентезе); – выявление при лапароскопии распространённого ферментативного парапанкреатита, выходящего за границы сальниковой сумки и распространяющегося по фланкам; – наличие распространённых стеатонекрозов, выявленных при лапароскопии; – отсутствие эффекта от базисной терапии.
ОЦЕНКА 1. Если у конкретного пациента имеется минимум 5 признаков из числа перечисленных, то с 95% вероятностью у него имеется тяжёлая форма ОП. 2. Если имеется 2-4 признака – ОП средней степени. 3. Если нет ни одного признака или имеется максимум один из них – лёгкая (отёчная) форма ОП.

Всем пациентам с острым панкреатитом, развившимся в раннем послеоперационном периоде вне зависимости от степени тяжести проводился

базисный комплекс консервативной терапии, который включал в себя: голод, спазмолитические препараты, инфузионная терапия в объеме 40 мл на 1 кг массы тела пациента в сутки, антисекреторная терапия.

В обоих случаях тяжелого деструктивного панкреатита выполнялись повторные оперативные вмешательства, направленные на дренирование затеков и жидкостных скоплений, проводилась интенсивная терапия в условиях ОРИТ. Однако в обоих случаях ввиду развития панкреатогенного абдоминального сепсиса и прогрессирования полиорганной недостаточности наступил летальный исход.

Выполнение повторного оперативного вмешательства также потребовалось при кровотечении (2 - из зоны БДС, 1 - из ложа удаленного желчного пузыря, 1 - синдром Меллори-Вейса). В 1 случае несостоятельность швов холедоха и выпадение Т-образного дренажа явились показанием к лапаротомии.

У 1 пациентки пожилого возраста развилась редкая форма острой кишечной непроходимости – синдром Огилви, что также явилось показанием к оперативному лечению. В основе его патогенеза лежит нарушение симпатической иннервации толстой кишки [60; 63]. При этом, несмотря на устранение кишечной непроходимости и проведение интенсивной терапии, наступил летальный исход ввиду развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, распределение степени тяжести осложнений в группах по классификации Clavien-Dindo представлена следующим образом (Таблица 31).

Таблица 31. Классификация хирургических осложнений в группах (по Clavien-Dindo)

Степень тяжести	ЛХЭ+ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+Р- ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+ЛХЛТ, N=42
I (не требуется хирургическое лечение; симптоматическая терапия; лечение раневой инфекции)	4	2	3

II (лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания)		2	1	1
III (требуется хирургическое вмешательство)	IIIa (местная анестезия)	-	1	-
	IIIb (общая анестезия)	2	-	2
IV (жизнеугрожающие осложнения, требующие интенсивной терапии, наблюдения в реанимации, резекции органа)	IVa (недостаточность одного органа)	1	-	-
	IVb (полиорганная недостаточность)	-	-	-
V (Летальный исход)		5	4	5

В большинстве случаев имели место осложнения I (7,1%) и II (3,8%) степеней тяжести, которые не требовали активной хирургической тактики. В 4,0% случаев при развитии осложнений III степени потребовалось выполнение оперативного вмешательства.

Общий показатель летальности составил 11,1 % (14 случаев). При этом среди больных с острым холангитом она составила 7,5 % (7 человек), среди пациентов с билиарным сепсисом 21,9 % (7 человек). Уровень летальности в группах отражен в таблице (Таблица 32).

Таблица 32 – Уровень летальности в группах.

	ЛХЭ+ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+Р-ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+ЛХЛТ, N=42	p
Летальность	11,9 %	9,6 %	11,9 %	0,929

Значимых различий в уровне летальности в группах не определяется ($p=0,929$). В большинстве случаев смертельный исход наступал у пациентов пожилого возраста (старше 80 лет) в связи с прогрессированием полиорганной недостаточности (7,9%) и возникновением осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (острый инфаркт миокарда – 1,6%, ТЭЛА - 1,6%).

Средний койко-день составил $19,2 \pm 3,0$. Распределение показателя в группах представлено в таблице (Таблица 33).

Таблица 33 – Средний койко-день в группах.

	ЛХЭ+ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+Р- ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+ЛХЛТ, N=42	p
Койко-день	$19,0 \pm 3,1$	$18,8 \pm 2,9$	$21,9 \pm 3,1$	0,154

При сравнении показателей в группах, статистически достоверной разницы получено не было ($p=0,154$).

Стоимость эпизода лечения рассчитывалась на основании отчетов внутрибольничной системы базы данных qMS. За основу брался показатель общего выставленного счета за анализируемый эпизод госпитализации. Данные представлены в таблице (Таблица 34).

Таблица 34 – Экономические затраты на лечение в группах.

	ЛХЭ+ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+Р-ЭПСТ, N=42	ЛХЭ+ЛХЛТ, N=42	р
Средняя стоимость лечения, руб	103 684,6 ± 50 311,5	112 190,3 ± 63 910,6	105 228,4 ± 14 145,4	0,239

Средний показатель экономических затрат на лечение составил 107 445,0 ± 41 142,1 рублей за эпизод. Статистической разницы между средними показателями в группах не отмечено (p=0,239).

Полученные результаты рандомизированного исследования не представились нам в полной мере удовлетворительными. В большинстве основных сравниваемых показателей не было получено статистически достоверных различий, что не позволяет нам в полной мере судить об эффективности гибридных операций в лечении холецистохоледохолитиаза, осложненного холангитом и билиарным сепсисом, а также определить показания для каждого вида вмешательства.

Для выявления возможных причин некомпетентности полученных результатов мы еще раз проанализировали каждый случай лечения.

При повторной оценке средней длительности операции было отмечено, что в группах, в которых выполнялась эндоскопическая санация билиарного тракта (ЛХЭ+ЭПСТ и ЛХЭ+Р-ЭПСТ) самые длительные вмешательства (от 235 до 360 минут) отмечались у пациентов с количеством конкрементов более одного и диаметром самого крупного конкремента более 1 см. Также у этих больных прослеживалась тенденция к увеличению вероятности развития осложнений (кровотечения из зоны БДС – 1,6%, синдром Мэллори-Вейса – 0,08%, острый панкреатит – 11,9%) в послеоперационном периоде, а, следовательно, и летальности, длительности койко-дня и стоимости лечения.

В группе ЛХЭ+ЛХЛТ у категории пациентов с множественными и крупными конкрементами в результатах лечения не определялось выраженных отклонений от средних значений. Однако, было отмечено, что наиболее длительные операции (> 200 мин) при одномоментной лапароскопической санации билиарного тракта были у пациентов с единичными мелкими (до 1 см) конкрементами и диаметром холедоха менее 1 см. Это связано с несколькими факторами: во-первых – со сложностью выбора и подготовки участка общего желчного протока для холедохотомии во время операции; во-вторых - со сложностью навигации фиброхоледохоскопа, локализации и захвата конкремента на этапе выполнения чрезтракарной фиброхоледохоскопии; в-третьих - с выраженными техническими трудностями установки и фиксации Т-образного дренажа при невыраженном расширении общего желчного протока.

Таким образом, на основании проведённого повторного анализа, нами была предположена гипотеза, что наилучшие результаты лечения при выполнении одномоментных операций с эндоскопической санацией ОЖП достигаются у пациентов с небольшими (<1 см) и единичными конкрементами, а при ЛХЭ+ЛХЛТ у пациентов с расширением холедоха более 1 см и наличием крупных, множественных конкрементов.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы нами был проведен корреляционный анализ показателей. В группах ЛХЭ+ЭПСТ и ЛХЭ+Р-ЭПСТ оценивалась степень связи количества конкрементов и их размеров с временем операции, частотой послеоперационных осложнений, тотальностью литоэкстракции, летальностью, длительностью койко-дня и стоимостью лечения. В группе ЛХЭ+ЛХЛТ рассчитывалась степень связи диаметра холедоха, количества конкрементов и их размеров с временем операции, частотой послеоперационных осложнений, тотальностью литоэкстракции, летальностью, длительностью койко-дня и стоимостью лечения.

Для статистического анализа использовался критерий корреляции Спирмена. Полученные результаты в группе ЛХЭ+ЭПСТ представлены в таблицах (Таблица 35, Таблица 36).

Таблица 35 – Степень связи между количеством конкрементов и результатами лечения в группе ЛХЭ+ЭПСТ.

	Коэффициент корреляции ($r_{\text{набл}}$)	Сила связи (по шкале Чеддока)	Критическое значение критерия ($p_{\text{крит}}$)
Время операции	0,841	Высокая	0,047
Возникновение послеоперационных осложнений	0,412	Умеренная	0,013
Тотальность литоэкстракции	-0,671	Умеренная (обратная)	0,031
Вероятность летального исхода	0,118	Слабая	0,356
Длительность койко-дня	0,506	Умеренная	0,024
Стоимость лечения	0,578	Умеренная	0,125

Между временем операции и количеством конкрементов была получена статистически достоверная ($p < 0,05$) высокая степень связи. Также достоверная зависимость умеренной степени была получена с длительностью койко-дня, с вероятностью возникновения послеоперационных осложнений и с тотальностью литоэкстракции (обратная). Связь числа конкрементов в ОЖП с вероятностью летального исхода и стоимостью лечения оказалась статистически недостоверной.

Следовательно, на основании данного анализа можно утверждать, что при количестве конкрементов в общем желчном протоке более одного при выполнении ЛХЭ+ЭПСТ возрастает вероятность увеличения длительности операции, возникновения послеоперационных осложнений, длительности койко-дня и снижается тотальность литоэкстракции.

Таблица 36 – Степень связи между максимальным размером конкрементов и результатами лечения в группе ЛХЭ+ЭПСТ.

	Коэффициент корреляции ($r_{\text{набл}}$)	Сила связи (по шкале Чеддока)	Критическое значение критерия ($p_{\text{крит}}$)
Время операции	0,769	Высокая	0,036
Возникновение послеоперационных осложнений	0,818	Высокая	0,043
Тотальность литоэкстракции	- 0,715	Высокая (обратная)	0,021
Вероятность летального исхода	0,004	Слабая	0,134
Длительность койко-дня	0,476	Умеренная	0,001
Стоимость лечения	0,508	Умеренная	0,041

Зависимость между временем операции и максимальным размером конкрементов имела статистически достоверную высокую силу связи. Это объясняет увеличением длительности эндоскопического этапа, ввиду необходимости выполнения дополнительной манипуляции – литотрипсии. Так же высокая сила связи достоверно наблюдалась и с вероятностью возникновения послеоперационных осложнений. Так у пациентов с максимальным размером конкремента более 1 см отмечались такие осложнения как кровотечение из зоны БДС (2 случая), синдром Мэллори-Вейса (1 случай), острый панкреатит легкой (2 случая) и средней степени (1 случай). Высокая сила связи достоверно определялась с тотальностью литоэкстракции. Умеренная сила связи отмечалась достоверно с длительностью койко-дня и стоимостью лечения. Слабая связь отмечалась с вероятностью развития летального исхода.

Таким, образом можно утверждать, что при выполнении ЛХЭ+ЭПСТ у пациентов с крупными (>1 см) конкрементами сопровождается увеличением длительности оперативного вмешательства, повышением риска развития послеоперационных осложнений, увеличением длительности койко-дня и стоимости лечения, а также снижением тотальности литоэкстракции.

Схожие результаты были получены и в группе ЛХЭ+Р-ЭПСТ (Таблица 37, Таблица 38).

Таблица 37 – Степень связи между количеством конкрементов и результатами лечения в группе ЛХЭ+Р-ЭПСТ.

	Коэффициент корреляции ($r_{\text{набл}}$)	Сила связи (по шкале Чеддока)	Критическое значение критерия ($r_{\text{крит}}$)
Время операции	0,862	Высокая	0,046
Тотальность литоэкстракции	- 0,643	Умеренная (обратная)	0,034
Возникновение послеоперационных осложнений	0,315	Умеренная	0,022
Вероятность летального исхода	0,276	Слабая	0,020
Длительность койко-дня	0,406	Умеренная	0,103
Стоимость лечения	0,128	Умеренная	0,061

Таблица 38 – Степень связи между максимальным размером одного из конкрементов и результатами лечения в группе ЛХЭ+Р-ЭПСТ.

	Коэффициент корреляции ($r_{\text{набл}}$)	Сила связи (по шкале Чеддока)	Критическое значение критерия ($r_{\text{крит}}$)
Время операции	0,841	Высокая	0,047
Тотальность литоэкстракции	- 0,512	Умеренная (обратная)	0,031
Возникновение послеоперационных осложнений	0,691	Умеренная	0,036
Вероятность летального исхода	0,118	Слабая	0,112
Длительность койко-дня	0,506	Умеренная	0,048
Стоимость лечения	0,572	Умеренная	0,011

В данной группе больных, также как и в группе ЛХЭ+ЭПСТ наблюдается высокая достоверная сила связи как количества конкрементов, так и их размера с временем операции. Умеренная достоверная связь определяется с тотальностью литоэкстракции (обратная), длительностью лечения, частотой послеоперационных осложнений и экономическими затратами. Связь с вероятностью летального исхода представляется недостоверной.

Схожие результаты корреляционного анализа групп ЛХЭ+ЭПСТ и ЛХЭ+Р-ЭПСТ позволяют судить о том, что предложенный способ ретроградной канюляции холедоха помогает лишь осуществить более простой и быстрый доступ к билиарному тракту, но не упрощает процесс литоэкстракции.

В группе ЛХЭ+ЛХЛТ мы проследили корреляцию между диаметром общего желчного протока, полученного по данным МРХПГ или ЭУС и временем операции, тотальностью литоэкстракции, частотой послеоперационных осложнений,

летальностью, длительностью койко-дня и стоимостью лечения. Данные представлены в таблице (Таблица 39).

Таблица 39 – Степень связи между диаметром общего желчного протока и результатами лечения в группе ЛХЭ+ЛХЛТ.

	Коэффициент корреляции ($r_{\text{набл}}$)	Сила связи (по шкале Чеддока)	Критическое значение критерия ($r_{\text{крит}}$)
Время операции	- 0,739	Высокая (обратная)	0,044
Возникновение послеоперационных осложнений	- 0,431	Умеренная (обратная)	0,012
Тотальность литоэкстракции	0,101	Слабая	1,314
Вероятность летального исхода	0,012	Слабая	0,187
Длительность койко-дня	0,147	Слабая	0,007
Стоимость лечения	- 0,067	Слабая (обратная)	0,045

Высокая обратная сила связи статически достоверно отмечается между диаметром холедоха и временем операции. Вероятность возникновения послеоперационных осложнений показало достоверную обратную связь слабой силы. Такая же корреляция наблюдалась с длительностью койко-дня и экономическими затратами на лечение. Связь диаметра ОЖП с тотальностью литоэкстракции и летальностью определялась как слабая и недостоверная.

Таким образом подтверждается гипотеза о том, что с уменьшением диаметра холедоха при выполнении ЛХЭ+ЛХЛТ возрастает время операции, риск возникновения послеоперационных осложнений, длительности койко-дня и стоимости лечения.

Также в группе ЛХЭ+ЛХЛТ была оценена корреляционная связь количества и размеров конкрементов с временем операции, тотальностью литоэкстракции, частотой послеоперационных осложнений, летальностью, длительностью койко-дня и стоимостью лечения. Полученные данные представлены в таблицах (Таблица 40, Таблица 41).

Таблица 40 – Степень связи между количеством конкрементов и результатами лечения в группе ЛХЭ+ЛХЛТ.

	Коэффициент корреляции ($r_{\text{набл}}$)	Сила связи (по шкале Чеддока)	Критическое значение критерия ($r_{\text{крит}}$)
Время операции	0,423	Умеренная	0,039
Возникновение послеоперационных осложнений	0,264	Умеренная	0,912
Тотальность литоэкстракции	0,101	Слабая	1,314
Вероятность летального исхода	0,012	Слабая	0,187
Длительность койко-дня	0,147	Слабая	0,567
Стоимость лечения	0,067	Слабая	0,145

Как видно из полученных результатов, достоверная связь (умеренной силы) была получена лишь со временем операции. Тем самым можно судить что при

выполнении ЛХЭ+ЛХЛТ количество конкрементов в значительной мере не влияет на результаты лечения.

Таблица 41 – Степень связи между размером конкрементов и результатами лечения в группе ЛХЭ+ЛХЛТ.

	Коэффициент корреляции ($r_{\text{набл}}$)	Сила связи (по шкале Чеддока)	Критическое значение критерия ($r_{\text{крит}}$)
Время операции	- 0,812	Высокая (обратная)	0,004
Возникновение послеоперационных осложнений	0,312	Слабая	0,881
Тотальность литоэкстракции	0,061	Слабая	1,314
Вероятность летального исхода	0,159	Слабая	1,012
Длительность койко-дня	0,394	Слабая	0,034
Стоимость лечения	0,201	Слабая	0,974

При проведении корреляционного анализа между размером конкрементов и результатами лечения в группе ЛХЭ+ЛХЛТ была выявлена статистически достоверная высокая (обратная) сила связи с временем операции. Данный факт свидетельствует о технической трудности выполнения литоэкстракции во время троакарной фиброхоледоскопии у пациентов с небольшим размером конкрементов (менее 1 см).

4.2. Оценка эффективности методики ретроградной канюляции БДС при выполнении одномоментной ЛХЭ+ЭПСТ

Ретроградная канюляция БДС (метод «Рандеву») позиционируется многими авторами как одна из операций выбора в случаях «сложного» эндоскопического доступа к БДС (стриктура БДС и терминального отдела ОЖП, интрадивертикулярное расположение БДС и парапапиллярные дивертикулы, аденома БДС) [46; 72; 180]. Ретроградный доступ значительно облегчает один из самых сложных и длительных этапов эндоскопического вмешательства на папилле, сводя число попыток канюляции до одной. И при этом, очень важно заметить, что уменьшается не только время эндоскопической манипуляции, но и ее травматичность, что безусловно сказывается на выраженности отека БДС в послеоперационном периоде и, соответственно, как видно из графика (Рис.8), на динамике снижения общего билирубина. Другим немаловажным аспектом ретроградной канюляции является именно её селективность. Проведение струны или папиллотомы непосредственно в холедох исключает контакт с главным панкреатическим протоком, что, безусловно, снижает риски возникновения острого постманипуляционного панкреатита в послеоперационном периоде.

Все вышеописанные преимущества метода касаются именно «сложных» случаев эндоскопического доступа к БДС, однако не рассматривается возможность его применения при нормальном варианте.

В рамках рандомизированного исследования нами было проведено сравнение группы больных, которым ЭПСТ выполнялось по стандартной методике и группы пациентов, которым вмешательство на папилле с использованием предложенного метода селективной ретроградной канюляции холедоха («Рандеву» - ЭПСТ) в период с 2017 по 2019 годы. Выбор данного временного периода обусловлен временем внедрения метода (2015 г.) и, соответственно, необходимостью

временного интервала обучения для его освоения. Это наглядно подтверждается данными в графике (Рисунок 7). Наименьшее время одномоментной ЛХЭ+Р-ЭПСТ отмечается в период с 2017 по 2019 годы, на основании чего можно судить о достаточном техническом освоении методики и правомерности ее сравнения с уже освоенной технологией стандартной ЭПСТ.

Таким образом, в каждую группу было распределено по 21 пациенту. Сравнивались: время выполнения эндоскопического этапа одномоментной операции, количество попыток канюляции, частота развития острого постманипуляционного панкреатита в послеоперационном периоде и летальность в результате развития его тяжелых форм, длительность койко-дня и экономические затраты на лечение. Результаты сравнения представлены в сводной таблице (Таблица 42).

Таблица 42 – Сравнение результатов при ЭПСТ и Р-ЭПСТ.

Показатели	ЭПСТ по стандартной методике (n=21)	ЭПСТ с использованием метода «Рандеву» (n=21)	p
Количество попыток канюляции	2,9 ± 0,2	1	<0,001
Время выполнения вмешательства, мин	84,6 ± 12,1	50,1 ± 10,3	0,036
Частота развития острого панкреатита в послеоперационном периоде	28,5 %	4,8 %	0,002
Летальность в результате развития	9,5%	-	0,000

тяжелого панкреатита			
Длительность койко- дня	$12,4 \pm 2,1$	$7,1 \pm 1,5$	0,046
Экономические затраты на лечение, руб	$102\,315,7 \pm 17\,112,4$	$63\,671,2 \pm 15\,502,4$	0,034

Как можно отметить из представленной таблицы, сокращение попыток канюляции БДС до одной за счет ретроградного проведения струны для папиллотомы позволило статистически достоверно уменьшить время оперативного вмешательства.

За счет снижения травматизации БДС, а также исключения случайного контакта и контрастирования главного панкреатического протока значительно снизилась частота постманипуляционного панкреатита. В группе пациентов с ЭПСТ, выполненной по стандартной методике развитие острого панкреатита в послеоперационном периоде отмечалось в 6 случаях (28,5%), из них 3 – легкой степени тяжести, 1 – средней и 2 тяжёлых деструктивных панкреатита. В обоих случаях последнего наступил летальный исход. В группе пациентов с ЭПСТ по методу «Рандеву» отмечался 1 случай острого панкреатита легкой степени, который был успешно купирован в течении 3 суток на фоне консервативной терапии.

Снижение числа осложнений в послеоперационном периоде позволило в значительной степени сократить пребывание больного в стационаре, и, соответственно, экономические затраты на лечение.

Отдельно стоит отметить эффективность метода селективной канюляции холедоха у пациентов с парапапиллярным дивертикулом. В группе ЛХЭ+ЭПСТ было 4 пациента с парадивертикулярным расположением БДС и среднее время эндоскопического этапа вмешательства составило $135,4 \pm 18,8$ минут, а в группе –

ЛХЭ+Р-ЭПСТ – 5 пациентов и среднее время манипуляции на БДС составило $46,3 \pm 10,4$ минут, что достоверно ($p < 0,05$) меньше.

Таким образом, использование метода селективной канюляции холедоха у пациентов с парапапиллярным дивертикулом при выполнении одномоментной операции позволяет:

1. Достоверно ($p < 0,05$) снизить время вмешательства на БДС;
2. Нивелировать риск возникновения интраоперационных осложнений у пациентов с парапапиллярным дивертикулом;
3. Снизить риск развития острого постманипуляционного панкреатита и летальность при данной патологии;
4. Уменьшить длительность койко-дня и стоимость лечения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый холангит и билиарный сепсис в сочетании с острым холециститом являются наиболее тяжелыми осложнениями течения желчекаменной болезни. Такое сочетание патологий наблюдается у 15 - 47% больных с холецистохоледохолитиазом. Возникающие при холедохолитиазе нарушение пассажа желчи и гипертензия в желчных протоках способствуют значительному размножению микроорганизмов в желчи и стенках желчных протоков с развитием холангиовенозного и холангиолимфатического рефлюкса, системной воспалительной реакции и, при прогрессировании последней, полиорганной недостаточности.

Основными направлениями хирургического лечения больных с острым холангитом и билиарным сепсисом являются как можно более ранняя декомпрессия желчных протоков с литоэкстракцией и назначение дезинтоксикационной и антибактериальной терапии. Сочетание воспалительных осложнений холедохолитиаза с острым холециститом значительно усложняет выбор тактики лечения, ставя задачу устранения уже двух патологических очагов. Разработанная на «заре» внедрения малоинвазивных технологий в билиарную хирургию двухэтапная тактика по сей день считается многими авторами «золотым стандартом» в лечении данной категории больных. Первым этапом рекомендуют выполнять декомпрессию желчных протоков малоинвазивными методами: эндоскопической папиллосфинктеротомией с установкой в холедох назобилиарного дренажа или чрескожным-чреспеченочным дренированием. Вторым этапом производят лапароскопические холецистэктомии или холецистэктомии через мини-доступ с наружным дренированием холедоха. Вместе с тем, около 10,0-36,0% больных нуждаются в выполнении традиционных открытых операций в связи с наличием деструктивного холецистита с инфильтратом в правом подреберье или местного перитонита,

холецистодуоденального свища, выполненной ранее резекции желудка. Однако, результаты лечения не всегда удовлетворяют хирургов. Летальность по-прежнему сохраняется на высоком уровне (6,25-30,0%). В связи с этим повышение эффективности хирургического лечения данной категории пациентов остается актуальной проблемой современной гепатобилиарной хирургии.

Целью данного исследования явилось улучшение результатов лечения пациентов с желчекаменной болезнью, острым калькулёзным холециститом, холедохолитиазом, осложненным острым холангитом или билиарным сепсисом путём анализа возможностей гибридных хирургических технологий.

В исследование было включено 126 пациентов с желчекаменной болезнью, острым калькулёзным холециститом, холедохолитиазом, осложненным острым холангитом или билиарным сепсисом, оперированные в период с 2015 по 2019 годы. Критериями включения были: пациенты с желчекаменной болезнью, острым калькулёзным холециститом, холедохолитиазом, осложненным холангитом или билиарным сепсисом, пролеченные с использованием одного из трех вариантов малоинвазивных гибридных хирургических вмешательств. Исключались больные, которым на этапе лапароскопии была выполнена конверсия на открытую операцию, пациенты с абсолютными противопоказаниями для выполнения лапароскопического вмешательства и эндоскопического пособия и больные, отказавшиеся от участия в исследовании. Все пациенты были разделены на три группы согласно выполненной операции:

- 1) одномоментная лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с эндоскопической папиллосфинкторотомией и литоэкстракцией (ЛХЭ+ЭПСТ);
- 2) одномоментная лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с эндоскопической папиллосфинкторотомией по методике «Рандеву» и литоэкстракцией (ЛХЭ+Р-ЭПСТ);
- 3) одномоментная лапароскопическая санация билиарного тракта – лапароскопическая холецистэктомия и лапароскопическая холедохолитотомия (ЛХЭ+ЛХЛТ).

В каждую группу вошло 42 пациента. Распределение производилось рандомизированно конвертным методом. Все три группы оказались сравнимы по основным антропометрическим параметрам, данным лабораторных исследований, сопутствующей патологии, времени от заболевания до поступления в стационар и соотношению пациентов с острым холангитом и билиарным сепсисом.

Обследование и предоперационная подготовка больных производилась в СтСОМП. Данное структурное подразделение позволяет в кратчайшие сроки выполнить весь необходимый комплекс диагностических и лечебных мероприятий. Однако стоит отметить, что формирование таких СтОСМП возможно лишь в условиях крупных многопрофильных стационаров.

На этапе предоперационной диагностики выполнялись такие инструментальные исследования билиарного тракта, как УЗИ органов брюшной полости, ФГДС, МРХПГ и ЭУС. Был произведен анализ эффективности каждого из методов предоперационной диагностики, на основании которого был разработан алгоритм предоперационного обследования больных с ЖКБ и билиарной гипертензией.

Последовательное использование данных методик (УЗИ, ФГДС, МРХПГ, ЭУС) позволяет с высокой долей вероятности установить диагноз холедохолитиаза на дооперационном этапе. Помимо этого, информация полученная в ходе этих исследований (диаметр общего желчного протока, количество и размер конкрементов, наличие парапапиллярного дивертикула) позволило в дальнейшем определить хирургическую тактику лечения.

После проведения рандомизированного исследования, целью которого было максимально объективное сравнение трёх различных видов гибридных хирургических вмешательств (ЛХЭ+ЭПСТ; ЛХЭ+Р-ЭПСТ; ЛХЭ+ЛХЛТ), мы не получили однозначных результатов. Достоверной разницы в показателях значимо не отмечалось. Все три группы больных были сопоставимы по времени операции, частоте и тяжести послеоперационных осложнений, тотальности литоэкстракции, длительности койко-дня, летальности и средней стоимости лечения. Однако при этом, все три вида оперативных вмешательств показали достаточно высокую

эффективность, что подтверждается показателями летальности, длительности койко-дня и процентом осложнений, сопоставимыми с имеющимися литературными данными. Данный факт позволяет нам судить об эффективности гибридных хирургических вмешательств в лечении больных с острым калькулёзным холециститом и холедохолитиазом, осложнённым холангитом и билиарным сепсисом.

Однако, при этом отсутствие однозначного результата рандомизированного исследования, не позволило нам выявить наилучшую методику для лечения данной категории больных и сформировать четкие показания для каждой из них. В связи с этим, на основании повторного анализа каждого отдельного случая лечения, была выдвинута гипотеза, что результаты лечения при выполнении каждого из видов оперативного вмешательства зависят от показаний к его выполнению, а именно от количества и размеров конкрементов, диаметра общего желчного протока. Для подтверждения данной гипотезы нами был проведен статистический корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена.

Оценивалась статистическая сила связи между показателями количества и размеров конкрементов, а также диаметра общего желчного протока и результатами лечения (длительность оперативного вмешательства, наличие осложнений в послеоперационном периоде, тотальность литоэкстракции, летальность, длительность койко-дня и экономические затраты на лечение).

В группе ЛХЭ+ЭПСТ на основании проведенного корреляционного анализа была статистически достоверно установлена наиболее сильная связь времени операции с диаметром ($p_{\text{набл}} = 0,769$; $p_{\text{крит}} = 0,576$) и количеством ($p_{\text{набл}} = 0,841$; $p_{\text{крит}} = 0,447$) конкрементов, размера конкремента с вероятностью возникновения послеоперационного осложнения ($p_{\text{набл}} = 0,818$; $p_{\text{крит}} = 0,438$), а также размера конкремента и их количества с тотальностью литоэкстракции ($p_{\text{набл}} = -0,715$; $p_{\text{крит}} = 0,543$). С длительностью койко-дня и стоимостью лечения достоверно наблюдалась умеренная корреляционная зависимость. Прямой зависимости размера и количества конкрементов с летальностью достоверно не отмечалось.

Схожие с результатами группы ЛХЭ+ЭПСТ были получены и при использовании метода «Рандеву» во время выполнения эндоскопической манипуляции. Также достоверно наблюдалась высокая степень связи времени операции с диаметром ($p_{\text{набл}} = 0,862$; $p_{\text{крит}} = 0,676$) и количеством ($p_{\text{набл}} = 0,765$; $p_{\text{крит}} = 0,402$) конкрементов. Умеренная достоверная связь определялась с тотальностью литоэкстракции, длительностью лечения, частотой послеоперационных осложнений и экономическими затратами. Связь с вероятностью летального исхода представляется недостоверной.

Полученные результаты корреляционного анализа показали, что выполнение ЛХЭ+ЭПСТ и ЛХЭ+Р-ЭПСТ у пациентов с крупными и множественными конкрементами сопровождается увеличением длительности оперативного вмешательства, повышением риска развития послеоперационных осложнений, увеличением длительности койко-дня и стоимости лечения, а также снижением тотальности литоэкстракции. При этом, при выполнении эндоскопического вмешательства критическим размером конкремента стоит считать 1 см, а критическим количеством – 2.

В группе ЛХЭ+ЛХЛТ достоверно определялась высокая сила связи обратного характера между диаметром холедоха и временем оперативного вмешательства ($p_{\text{набл}} = -0,739$; $p_{\text{крит}} = 0,447$). Слабая сила связи достоверно отмечалась с частотой послеоперационных осложнений, длительностью койко-дня и экономическими затратами. Критический показатель диаметра холедоха – 1 см. При оценке корреляции размера и количества конкрементов с результатами лечения достоверно отмечалась лишь связь с временем операции ($p_{\text{набл}} = -0,812$; $p_{\text{крит}} = 0,377$).

Таким образом, на основании проведенного статистического анализа, удалось подтвердить ранее выдвинутую гипотезу и сформулировать показания для каждого оперативного вмешательства: одномоментная ЛХЭ и эндоскопическая санация билиарного тракта (ЛХЭ+ЭПСТ и ЛХЭ+Р-ЭПСТ) показана при мелком (менее 1 см), единичном конкременте; ЛХЭ+ЛХЛТ показана при крупных (более 1 см), множественных конкрементах и расширении холедоха более 1 см.

Также для оценки эффективности предложенного способа ретроградной канюляции холедоха при выполнении одномоментной ЛХЭ+ЭПСТ (варианта метода «Рандеву») было проведено сравнение результатов лечения в группе пациентов, которым эндоскопическое вмешательство выполнялось по стандартной методике с группой больных, у которых ЭПСТ выполнялось с использованием методики селективной канюляции общего желчного протока (Р-ЭПСТ). При этом в группу Р-ЭПСТ были включены пациенты, оперированные в период с 2017 по 2019 годы, в связи с необходимостью разработки и освоения нового метода.

На основании анализа сравнения полученных результатов можно сделать вывод, что разработанная нами модификация метода «Рандеву» позволяет улучшить результаты при выполнении ЭПСТ у пациентов с осложненным холецистохоледохолитиазом, так как снижается число попыток канюляции (до 1) и время вмешательства на БДС, что в свою очередь уменьшает травматичность манипуляции на папилле. Менее выраженный отек зоны БДС в послеоперационном периоде способствуют более полной декомпрессии билиарного тракта и более быстрому снижению уровня билирубина (Рисунок 8), а также значительному снижению частоты развития острого панкреатита (28,5% против 4,8%) и летальности в результате его тяжелых форм (0 против 9,5%).

В конечном итоге по результатам проведенного рандомизированного исследования, повторного анализа и статистической корреляции, а также на основании оценки эффективности предложенного способа ретроградной канюляции холедоха при выполнении одномоментной ЛХЭ+ЭПСТ, удалось сформировать показания для каждого из методов операции:

1. Одномоментная лапароскопическая санация билиарного тракта (ЛХЭ+ЛХЛТ) показана больным с острым калькулёзным холециститом, холедохолитиазом, осложненным холангитом или билиарным сепсисом при множественных (более 1) крупных (максимальным размером более 1 см) конкрементах и диаметре общего желчного протока (по данным МРХПГ или ЭУС) более 1 см. При прочих равных, ЛХЭ+ЛХЛТ является методом выбора у пациентов, которым по тем или иным причинам выполнение эндоскопического вмешательства

невозможно (интрадивертикулярное расположение БДС; декомпенсированный стеноз пищевода, выходного отдела желудка, ДПК; резекция желудка в анамнезе).

2. Одномоментная лапароскопическая холецистэктомия с эндоскопической санацией общего желчного протока (ЛХЭ+ЭПСТ и ЛХЭ+Р-ЭПСТ) выполняется при одиночных (менее 2) конкрементах размером не более 1 см. При технической возможности необходимо проводить селективную канюляцию холедоха при выполнении ЭПСТ.

3. При наличии парапапиллярного дивертикула во время одномоментного оперативного вмешательства абсолютно показано использование методики селективной канюляции холедоха при выполнении одномоментной операции.

Таким образом, проведенный анализ возможностей использования гибридных хирургических операций в лечении холецистохоледохолитиаза, осложненного острым холециститом, холангитом или билиарным сепсисом позволил сформулировать оптимальный лечебно-диагностический алгоритм для данной категории больных (Рисунок 9).

Рисунок 9 – Лечебно-диагностический алгоритм у пациентов с желчекаменной болезнью, острым калькулёзным холециститом, холедохолитиазом, осложненным холангитом или билиарным сепсисом.

ВЫВОДЫ

1. Гибридные операции (ЛХЭ+ЭПСТ, ЛХЭ+Р-ЭПСТ и ЛХЭ+ЛХЛТ), без учета показаний для каждой из них, сопоставимы по длительности вмешательства, тотальности литоэкстракции, летальности, частоте послеоперационных осложнений, длительности койко-дня и экономическим затратам.
2. При проведении предоперационного дообследования всем пациентам с ЖКБ, билиарной гипертензией показано выполнение УЗИ, ФГДС и МРХПГ, при сомнительных результатах или невозможности проведения последнего показано выполнение ЭУС.
3. Выполнение одномоментной ЛХЭ+ЛХЛТ с интраоперационной холедохоскопией и дренированием холедоха по Керу эффективно при наличии множественного холедохолитиаза, единичных конкрементов размерами более 1 см и расширении общего желчного протока более 1 см, что коррелирует с уменьшением времени операции, частоты послеоперационных осложнений, длительности койко-дня и стоимости лечения.
4. Одномоментную ЛХЭ и эндоскопическую санацию билиарного тракта следует выполнять при наличии единичных конкрементов размерами до 1 см, так как это связано со снижением времени оперативного вмешательства, вероятности развития осложнений в послеоперационном периоде, длительности койко-дня и стоимости лечения.
5. При выполнении ЛХЭ+ЭПСТ необходимо отдавать предпочтение использованию метода «Рандеву» с селективной ретроградной канюляцией холедоха, так как это приводит к уменьшению частоты развития острого панкреатита в послеоперационном периоде (с 28,5% до 4,8%), и, соответственно, летальности (с 9,5% до 0%) и финансовых затрат на лечение (с $102\,315,7 \pm 17\,112,4$ до $63\,671,2 \pm 15\,502,4$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с холангитом и билиарным сепсисом при холецистохоледохолитиазе рекомендуется выполнять одномоментные гибридные хирургические вмешательства.

2. При крупных множественных конкрементах холедоха показано использование одномоментной ЛХЭ+ЛХЛТ, при небольших единичных – одномоментной лапароскопической холецистэктомии и ЭПСТ.

3. Для снижения вероятности развития острого панкреатита в послеоперационном периоде рекомендуется выполнять ретроградную селективную канюляцию холедоха.

4. На этапе предоперационного дообследования для определения размеров и количества конкрементов во внепеченочных желчевыводящих путях, а также диаметра холедоха необходимо последовательное использование УЗИ, ФГДС и МРХПГ. С целью уточнения результатов МРХПГ или при невозможности выполнения последнего показано ЭУС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ - аспартатаминотрансфераза
БДС – большой дуоденальный сосочек
ГФИ – генерализованные формы инфекции
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ЖП – желчный пузырь
ИОХГ – интраоперационная холангиография
КТ – компьютерная томография
ЛХЭ - лапароскопическая холецистэктомия
ЛХЛТ – лапароскопическая холедохолитотомия
МРТ - магнитно-резонансная томография
МРХПГ - магнитно-резонансная холангиопанкреатография
ОЖП – общий желчный проток
ОКН – острая кишечная непроходимость
Р-ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия с использованием метода «Рандеву»
СтОСМП – стационарное отделение скорой медицинской помощи
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
ССВР – синдром системной воспалительной реакции
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия
ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреато-графия
ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев Ю. Г. Миниинвазивные вмешательства в хирургическом лечении осложнений желчнокаменной болезни / Ю. Г. Алиев // Хирургия. Журнал им. И.И. Пирогова. – 2013. – N 5. – С. 73 -75.
2. Аминов И. Х. Влияние вида премедикации и факторов риска на развитие острого панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии / И. Х. Аминов, М. В. Чуркин, В. И. Подолужный, К. А. Краснов // Медицина в Кузбассе. – 2014. – N 3. – С. 21-27.
3. Анищенко В. В. Хирургия единого лапароскопического доступа / В. В. Анищенко, М. Н. Коткина, А. И. Шевела // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского: материалы XIV съезда Общества эндоскопических хирургов России. – 2011. – N 1(6). – С. 38.
4. Ахаладзе Г. Г. Патогенетические аспекты гнойного холангита, почему нет системной воспалительной реакции при механической желтухе? / Г. Г. Ахаладзе // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – N 2. – С. 9-15.
5. Ахаладзе Г.Г. Гнойный холангит: вопросы патофизиологии и лечения / Г. Г. Ахаладзе // Consilium medicum. – 2003. – N 4 (5). – С. 3-9.
6. Ахаладзе Г.Г. Гнойный холангит: клинические формы, определение степени тяжести, лечение: дис.... д-ра мед. наук : 14.00.27/ Г.Г. Ахаладзе. - М., 1994. – 245 с.
7. Ахаладзе, Г.Г. Гнойный холангит. 50 лекций по хирургии /Г.Г. Ахаладзе; под ред. В.С. Савельева. - М. : Медиасфера, 2002. - 456 с.
8. Багненко С.Ф. Воспалительные заболевания внепеченочных желчных путей. Взгляд с современных позиций / С.Ф. Багненко, С.А. Шляпников, А.Ю. Корольков // Инфекции в хирургии. – 2008. – N 1(6). – С. 13 -17.
9. Балалыкин А.С. Эндоскопическая абдоминальная хирургия / А.С. Балалыкин, А.В. Оноприев. - М. : ИМА-Пресс, 1996. - 144 с.

10. Балалыкин В.Д. Современные принципы диагностики и лечения постхолецистэктомического синдрома / В.Д. Балалыкин, А.С. Балалыкин // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – N 2. – С. 14.
11. Бархатова Н.А. Особенности хирургического лечения локальной и генерализованных форм гнойно-некротической инфекции мягких тканей / Н.А. Бархатова // Гений ортопедии. – 2010. – N 4. – С. 59-62.
12. Баширов Р.А. "Zipper"-эффект - осложнение эндоскопической папиллосфинктеротомии / Р.А. Баширов // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – N 19(6). – С. 39-41.
13. Бобоев Б.Д. Роль эндоскопической ультрасонографии в диагностике холедохолитиаза и воспалительных стриктур желчных протоков / Б.Д. Бобоев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – N 3. – С. 39 -41.
14. Бобоев Б.Д. Современные аспекты диагностики желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом / Б.Д. Бобоев, В.П. Морозов // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2011. – N 1(18). – С. 5-9.
15. Борисов А.Е. Пути оптимизации стандартов лечения острого холецистита / А.Е. Борисов, В.А. Кащенко, К.Г. Кубачев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – N 6. – С. 80-85.
16. Борисов А.Е. Желчнокаменная болезнь. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей. / А.Е. Борисов, Л.М. Краснов, Л.А. Левин - Т.2.- СПб: Скифия -2003. С. 9-110.
17. Бубнова Е.В. Возможности лучевой диагностики мелких конкрементов гепатикохоледоха: дис....канд. мед. наук: 14.01.13/ Бубнова Евгения Викторовна - СПб., 2011. - 136 с.
18. Быков М.И. Состояние системы антирадикальной защиты на местном уровне при обструкции желчевыводящих протоков доброкачественного генеза / М.И. Быков // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – N 2. – С. 15-19.
19. Быков М.И. Совершенствование профилактики острого постманипуляционного панкреатита на современном этапе развития эндоскопической чреспапиллярной хирургии / М.И. Быков, В.А. Порханов //

Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – N 3. – С. 103-108.

20. Быстровская, Е.В. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике холедохолитиаза: автореф. дис....канд. мед. наук : 14.00.27 / Быстровская Елена Владимировна. – М., 2003. –23 с.

21. Васильев А.Ю. Роль магнитно-резонансной холангиографии при холедохолитиазе и стенозирующих поражениях общего желчного протока / А.Ю. Васильев, А.А. Иванчиков // Казанский медицинский журнал. – 2004. – N 2. – С. 24.

22. Вахрушев Я.М. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения / Я.М. Вахрушев, А.Ю. Горбунов, Д.В. Тренина, Е.В. Сучкова, М.В. Ляпина, Н.А. Хохлачева // Терапевтический архив. – 2015. – N 87(2). – С. 54-58.

23. Вахрушев Я.М. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика / Я.М. Вахрушев, М.А. Хохлачева // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – N 3(29). – С. 30-35.

24. Ветшев П.С. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы / П.С. Ветшев // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – N 3(16). – С. 50-57.

25. Вилявин М.Ю. Возможности спиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в диагностике холецистохолангиолитиаза / М.Ю. Вилявин, Н.Ю. Осипов // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – N 3(12). – С. 50.

26. Галеев М. А. Желчнокаменная болезнь и холецистит/ М.А.Галеев, В.М.Тимербулатов, Р.М.Гарипов. И.В.Верзакова. — М.: МЕДпресс-информ, 2001. – 280 с.

27. Гальперин Э.И. Патогенез и лечение острого гнойного холангита / Э.И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – N 4. – С. 13-21.

28. Гальперин Э.И. Лечение повреждений внепеченочных желчных протоков, полученных при лапароскопической холецистэктомии / Э.И. Гальперин, Н.Ф. Кузовлев, А.Ю. Чевокин // Хирургия. – 2001. – N 1. – С. 51–53.
29. Гостищев В.К. Дифференциальная тактика лечения гнойного холангита у больных острым холециститом / В.К. Гостищев, А.В. Кириллин, А.С. Воротынцев // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. – N 2(9). – С. 118.
30. Гудиева И. Р. Частота желчнокаменной болезни в РСО – Алании / И. Р. Гудиева // Молодой ученый. – 2018. – N 24 (210). – С. 282-285.
31. Данилов С.А. Современные тенденции в лечении холецистохоледохолитиаза / С.А. Данилов, Н.Ю. Коханенко, А.Л. Иванов // Вестник СПбГУ. – 2011. – N 3. – С. 52-60.
32. Деговцов, Е.Н. Одноэтапное минимально инвазивное оперативное лечение больных холецистохоледохолитиазом: дис....д-ра мед. наук: 14.01.17/Деговцов Евгений Николаевич. - Новосибирск, 2011. – 234 с.
33. Догра В. Секреты ультразвуковой диагностики: пер. с англ. / В. Догра; под ред. А.В. Зубарева. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 456 с.
34. Ермолова А.С. Хирургия желчнокаменной болезни: от пройденного к настоящему / А.С. Ермолова, А.В. Упырёв, П.А. Иванов // Хирургия. – 2004. – N 5. – С.4-9.
35. Жанабекова А.К. Информативность ультразвукового исследования при диагностике желчнокаменной болезни / А.К. Жанабекова // Вестник КазНМУ. – 2014. – N 2. – С. 4.
36. Загидуллина Г.Т. Современные технологии в диагностике холедохолитиаза / Г.Т. Загидуллина, А.И. Курбангалеев // Практическая медицина. – 2015. – N 4-2(89). – С. 45-49.
37. Зюбина Е.Н. Современные возможности прямых рентгеноконтрастных методов исследования в диагностике причины желчной гипертензии / Е.Н. Зюбина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. – N 1(21). – С. 83-88.

38. Иванов В.А. Ультразвуковая диагностика заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной зоны / В.А. Иванов, В.И. Малярчук. – М., 2004. – 136 с.
39. Ившин В.Г. Малоинвазивные методы декомпрессии желчных путей у больных механической желтухой / В.Г. Ившин, О.Д. Лукичев. - Тула: Гриф и Ко, 2003. - 67 с.
40. Колкин Я.Г. Микрофлора желчи у больных острым обтурационным калькулёзным холангитом / Я.Г. Колкин, В.В. Хацко, А.М. Дудин // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – N 3(11). – С.92.
41. Косаева С.Б. Современный взгляд на диагностику и лечение острого холецистита у лиц старше 60 лет. Обзор литературы / С.Б. Косаева, М.Ж. Аймагамбетов // Наука и Здравоохранение. – 2018. – N 2(20). – С. 148- 167.
42. Котельникова Л.П. Хирургическая тактика при повреждениях внепеченочных желчных протоков / Л.П. Котельникова, И.Г. Бурнышев, О.В. Баженова // Пермский медицинский журнал. – 2014. – N 4. – С. 26-32.
43. Красильников Д.М. Осложнения при лапароскопической холецистэктомии / Д.М. Красильников, Д.М. Миргасимова, А.В. Абдульянов, Р.Р. Шигабутдинов, А.В. Захарова // Практическая медицина. – 2016. – N 4 (96). – С. 110-113.
44. Курбонов К.М. Причины и тактика лечения «Свежих» повреждений желчных протоков / К.М. Курбонов, Ф.И. Махмадов, Н.А. Расулов, К.Р. Назирбоев, У.У. Мансуров // Новости хирургии. – 2016. – N 2(24). – С. 120-124.
45. Левченко Н.В. Антеградная лазерная папиллотомия под контролем видеохоledохоскопии у больных со стенозом большого дуоденального сосочка, осложненным механической желтухой / Н.В. Левченко, В.В. Хрячков, Р.Р. Шавалиев, Д.П. Кислицин // Research'n Practical Medicine Journal. – 2018. – N 2(5). – С. 19-25.
46. Левченко Н.В. Лечение малоинвазивным способом доброкачественного стеноза большого дуоденального сосочка / Н.В. Левченко,

В.В. Хрячков, Р.Р. Шавалиев, Д.П. Кислицин // Медицинский совет. – 2018. – N 14. – С. 118-123.

47. Лукичев Р.И. Современный подход в ранней диагностике и лечении холедохолитиаза / Р.И. Лукичев, В.А. Кашенко, Е.Г. Солоницын, Н.Н. Лебедева // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2015. – N 2(10). – С. 758-759.

48. Майстренко Н.А. Современные возможности диагностики синдрома Мирицци (сообщение 1) / Н.А. Майстренко, С.Б. Шейко, В.В. Стукалов, В.А. Ратников, С.Ф. Басос, Г.Г. Казакевич, М.В. Лыткин // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2009. – N 2(168). – 2009. – С. 27-33.

49. Майстренко, Н.А. Холедохолитиаз / Н.А. Майстренко, В.В. Стукалов. - СПб.: Элби-СПб. – 2000. – 288 с.

50. Малахова И.Г. Острый холангит, осложненный билиарным сепсисом: клинический случай с благоприятным исходом / И.Г. Малахова, А.Е. Шкляев, И.Ю. Уткин // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – N 6(4). – С. 65-69.

51. Марков П. В. Дренирование при пластике внепеченочных желчных протоков / П. В. Марков, И. В. Фоменко, С. П. Григоров, В. И. Оноприев // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – N 2(10). – С. 59.

52. Мерзликин Н.В. Методы лечения холедохолитиаза / Н.В. Мерзликин, В.Ф. Подгорнов, Е.В. Семичев, П.С. Бушланов, В.Д. Талачева // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – N 4(14). – С. 99-109.

53. Назаренко П.М. Наш опыт хирургического лечения острого билиарного панкреатита / П.М. Назаренко, Д.П. Назаренко, Т.А. Самгина, Ю.В. Канищев // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – N 4. – С. 57-66.

54. Нестеренко Ю.А. Лечение калькулезного холецистита и его осложнений / Ю.А. Нестеренко, С.В. Михайлузов, В.А. Бурова, М.А. Хоконов, З.З. Балкизов // Хирургия. – 2003. – N 10. – С.41-45.

55. Огородник П.В. Возможности транспапиллярных и лапароскопических методов лечения холедохолитиаза / П.В. Огородник, А.Н. Литвиненко, В.В. Беляев, А.Г. Дейниченко // Клін. хірургія. – 2011. – N 3. – С. 12–17.

56. Оноприев А.В. Эндоскопическая ультразвуковая диагностика холедохолитиаза / А.В. Оноприев, А.Н. Катрич, С.А. Габриэль // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – N 1(2). – С. 129-132.

57. Охотников О.И. Транспапиллярные миниинвазивные вмешательства при холедохолитиазе / О.И. Охотников, С.Н. Григорьев, М.В. Яковлева // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – N 1(16). – С. 58-62.

58. Пальмер П.Е. Руководство по ультразвуковой диагностике: пер. с англ. / П.Е. Пальмер. – М.: Медицина, 2006. – 334 с.

59. Пахомова Р. А. Тактика лечения больных острым калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом и механической желтухой / Р. А. Пахомова, Е. А. Селезов, С. В. Лоншаков, П. В. Базарин, Е. П. Данилина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – N 70 (3). – С. 18-22.

60. Петрова В. О. Синдром Огилви. Клинический случай / В. О. Петрова, А. А. Самокаева, Е. К. Пантелеева // Наука и образование сегодня. – 2018. – N 1 (24). – С. 83-85.

61. Полунина Т. Е. Диагностика и лечение желчно-каменной болезни селективными спазмолитиками / Т. Е. Полунина, И. В. Маев, И. В. Рычкова // Медицинский совет. – 2010. – N 9. – С. 10.

62. Попова М.А. Постманипуляционный панкреатит: актуальность проблемы, сложности диагностики и нерешенные проблемы / М.А. Попова, А.С. Леонтьев, А.Г. Короткевич, М.В. Мерзляков, И.С. Шестак // Политравма. – 2018. – N 3. – С. 24-28.

63. Радзиховский, А.П. Непроходимость кишечника: Руководство для врачей / А.П. Радзиховский. – К.: Феникс, 2012. – 504с.

64. Ревякин В.И. Тактика рентгеноэндо-скопического лечения холедохолитиаза / В.И. Ревякин, С.В. Гринев, В.С. Прокушев // Эндоскопическая хирургия. – 2008. – N 2(14). – С. 3-9.

65. Родионов В.В. Хирургическая тактика при холангите у больных пожилого и старческого возраста / В.В. Родионов, В.Л. Прикупец, Ю.Ф. Занозин, В.И. Ревякин // Хирургия. – 1991. – N 10. – С. 26-30.

66. Рудин Э.П. Хирургическое лечение больных желчнокаменной болезнью / Э.П. Рудин, С.В. Юрченко, С.В. Казанцев // Хирургия. – 1990. – N 10. – С. 33–38.

67. Рыбачков В.В. Причины эндогенной интоксикации при гнойном холангите / В.В. Рыбачков, И.Г. Дряженков, Е.Н. Кабанов // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – N 2(14). – С. 28–32.

68. Савельев В.С. Новые подходы к комплексному лечению желчнокаменной болезни / В.С. Савельев, В.А. Петухов // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. – N 2(9). С. – 240.

69. Селезнева Э.Я. Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни / Э.Я. Селезнева, Е.В. Быстровская, Ю.Н. Орлова // Российский медицинский журнал. – 2015. – N 13. – С. 1-16.

70. Сипливый В. А. Хирургическое лечение острого холангита при холедохолитиазе / В. А. Сипливый, Д. В. Евтушенко, Г. Д. Петренко, С. А. Андреещев, А. В. Евтушенко // Клінічна хірургія. – 2016. – N 1. – С. 34–37.

71. Скульский С.К. Лапароскопическая холецистэктомия: современный взгляд на предоперационную диагностику холедохолитиаза / С.К. Скульский, В.А. Кащенко, А.А. Лойт, Е.Г. Солоницын // Вестник СПбГУ. – 2015. – N 1. – С. 65–71.

72. Старков Ю.Г. Интраоперационная антеградная папиллосфинктеротомия. Новая хирургическая тактика при холедохолитиазе, диагностированном во время операции / Ю.Г. Старков, В.П. Стрекаловский, В.А. Вишневский // Эндоскопическая хирургия. – 2000. – N 3. – С. 43.

73. Старков Ю.Г. Эндоскопическая ультрасонография новые возможности диагностики в хирургической клинике / Ю.Г. Старков, К.В. Шишин, Е.Н. Солодина // Медицинская визуализация. – 2004. – N 5. – С.80-86.

74. Стяжкина С.Н. Коморбидная патология при желчнокаменной болезни / С.Н. Стяжкина, А.А. Плотникова, В.Д. Плотников // Научный альманах. – 2017. – N 3-3(29). С. 364 – 366.
75. Тарасенко С.В. Распространенность осложненных форм желчнокаменной болезни / С.В. Тарасенко, О.В. Зайцев, Д.О. Тюленев, В.А. Юдин, А.А. Копейкин, А.А. Натальский, А.Ю. Богомолов, А.С. Кузнецова // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2018. – N 2(6). – С. 218-224.
76. Хацко В. В. Билиарный сепсис желчнокаменной этиологии / В. В. Хацко, В. В. Потапов, О. К. Зенин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2016. N 3 (39). С. 62–68.
77. Хожибаев А.М. Малоинвазивные вмешательства при остром холецистите, осложнённом механической желтухой у больных пожилого и старческого возраста / А.М. Хожибаев, Ш.К. Атаджанов, Б.Б. Хакимов // Вестник хирургии. – 2007. – N 3. – С. 66-68.
78. Чарышкин А.Л. Малоинвазивное хирургическое лечение больных желчнокаменной болезнью / А.Л. Чарышкин, К.И. Бикбаева // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – N 3. – С. 56-65.
79. Чумаков А.М. Модель гнойного холангита при механической желтухе / А.М. Чумаков // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2008. – N 3. – С. 158-160.
80. Шаповальянц С.Г. Сложный холедохолитиаз – результат запоздалого хирургического лечения желчнокаменной болезни / С.Г. Шаповальянц, Т.Б. Ардасенов, А.Г. Паньков, С.А. Будзинский, В.С. Веселова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – N 4. – С. 15-21.
81. Шулутко А.М. Минимально инвазивные операции при холецистохоледохолитиазе / А.М. Шулутко, В.Г. Агаджанов, А.Г. Натрошвили, И.Г. Натрошвили // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – N 1(18). – С. 38-41.

82. Эпштейн А.М. Эндосонография в диагностике холедохолитиаза / А.М. Эпштейн, Б.Л. Дуберман, С.М. Дыньков, В.Н. Поздеев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – N 10 (110). – С. 33-37.
83. Agarwal N. Endoscopic management of acute cholangitis in elderly patients / N. Agarwal, B. Sharma, S. Sarin // World J Gastroenterol. – 2006. – N 12(40). – P. 6551–6555.
84. Ajlan M. Detectability of choledocholithiasis on CT: The effect of positive intraduodenal enteric contrast on portovenous contrast-enhanced studies / M. Ajlan, L. Stein, E. Kao, G. Artho, [et al] // The Saudi Journal of gastroenterology. – 2015. N 5. – P. 306-312
85. Al-Taie O. Diagnosis and treatment of extrahepatic cholestasis / O. Al-Taie // Fortschr Med. – 2004. – N 23(46). – P. 38-40.
86. Alexakis N. Meta-analysis of one- vs. two-stage laparoscopic/endoscopic management of common bile duct stones/ N. Alexakis, S. Conno // HPB (Oxford). – 2012. – N 14(4). – P. 254–259.
87. Alves K. Frequency of cholecystectomy and associated sociodemographic and clinical risk factors in the ELSA-Brasil study / K. Alves, A. Goulart, R. Ladeira, I. de Oliveira, I. Bensenno // Sao Paulo Med J. – 2016. – N 134(3). – P. 240-250.
88. Anand G. Factors and Outcomes Associated with MRCP Use prior to ERCP in Patients at High Risk for Choledocholithiasis / G. Anand [et al.] // Canadian journal of gastroenterology & hepatology. – 2016. – doi:10.1155/2016/5132052
89. Anderson M. Complications of ERCP / M. Anderson, L. Fisher, R. Jain, J. Evans, [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2012. – N 75(3). – P. 467-473.
90. Ansaloni L. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis / L. Ansaloni, M. Pisano, F. Coccolini, [et al.] // World J Emerg Surg. – 2016. – N 11(25). – P. 2-23.
91. Azfar M. Septic shock due to biliary stones in a postcholecystectomy patient / M. Azfar, M. Khan, M. Khursheed // J Coll Physicians Surg Pak. – 2015. – N 2. – P. 70-72.

92. Bai Y. Prophylactic Corticosteroids Do Not Prevent Post-ERCP Pancreatitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Y. Bai, J. Gao, X. Shi, D. Zou, Z. Li // *Pancreatology*. – 2008. – N 8(4-5). – P. 504-509.
93. Bansal V. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: a randomized controlled trial / V. Bansal, M. Misra, K. Rajan [et al.] // *Surg Endosc*. – 2014. – N 28. – P. 875-885.
94. Boerma D. Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: a randomised trial / D. Boerma, E. Rauws, Y. Keulemans, [et al.] // *Lancet*. – 2002. – N 360. – P. 761–765.
95. Boey J.H. Bile duct epithelium: frontiers in transport physiology / J.H. Boey // *Am. J. Physiol*. – 1996. – N 270. – P. 15.
96. Bolder U. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion/ U. Bolder, H. Ton-Nu, C. Schteingart [et al.] // *Gastroenterology*. – 1996. – N 112. – P. 214-225.
97. Bone R. , Balk R. , Cerra F. , et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R. Bone , R. Balk , F. Cerra, [et al.] // *Chest*. – 1992. – N 101(6). – P. 1644-1655.
98. Bonheur J. What is the role of primary sclerosing cholangitis (PSC) in the etiology of biliary obstruction? / J. Bonheur // *Medscape*. - 2019 (<https://www.medscape.com/answers/187001-69428/what-is-the-role-of-primary-sclerosing-cholangitis-psc-in-the-etiology-of-biliary-obstruction>)
99. Bourke M. Sphincterotomy-associated biliary strictures: features and endoscopic management / M. Bourke, A. Elfant, R. Alhalel, D. Scheider, P. Kortan, G. Haber // *Gastrointest Endosc*. – 2000. – N 52(4). – P. 494-499.
100. Cakmaksi M. Effects of obstructive jaundice and external biliary diversion on bacterial translocation in rats / M. Cakmaksi, B. Tirnaksis, M. Hayran, [et al.] // *Eur. J. Surg*. – 1996. – N 162(7). – P. 567-571.

101. Cao J. Risk factors for post-ERCP cholecystitis: a single-center retrospective study / J. Cao, C. Peng, X. Ding [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2018. – N 18(1). – P. 128.
102. Cavina E. Laparo-endoscopic "rendezvous": a new technique in the choledocholithiasis treatment / E. Cavina, M. Franceschi, F. Sidoti, [et al.] // Hepatogastroenterology. – 1998. N 45(23). – P. 1430-1435.
103. Chan C. Endoscopic management of benign biliary strictures / C. Chan, J. Telford // Gastrointestinal Endoscopy. – 2012. – N 22(3). – P. 511 - 537.
104. Chen Y., Martel M., Barkun A. Choledocholithiasis: Should EUS replace MRCP in patients at intermediate risk? / Y. Chen, M. Martel, A. Barkun // Gastrointestinal endoscopy. – 2017. – N 86(6). – P. 994-996.
105. Clements W. Role of the gut in the pathophysiology of extrahepatic biliary obstruction / W. Clements, R. Parks, P. Erwin [et al.] // Gut. – 1996. – N 39(4). – P. 587-593.
106. Costache M.-I. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: From the past to the future / M.-I. Costache, S. Iordache, J. Karstensen, [et al.] // Endoscopic ultrasound. – 2013. – N 2(2). – P. 77-85.
107. Costi R. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy / R. Costi, A. Gnocchi // World J Gastroenterol. – 2014. – N 20(37). – P. 13382-13401.
108. De Castro V., Moura E., Chaves D., et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography in suspected choledocholithiasis: A systematic review / V. De Castro, E. Moura, D. Chaves, [et al.] // Endosc Ultrasound. – 2016. – N 5(2) – P. 118–128.
109. Deo K. Laparoscopic Choledochotomy in a Solitary Common Duct Stone: A Prospective Study / K. Deo, S. Adhikary, S. Khaniya, V. Shakya, C. Agrawal // Minim Invasive Surg. – 2018. – P. 5.
110. DePaula A., Hashiba K., Bafutto M., Ferrari A., Machado M. Laparoscopic Antegrade Sphincterotomy / A. DePaula, K. Hashiba, M. Bafutto, A. Ferrari, M. Machado // Semin Laparosc Surg. – 1997. – N 4(1). – P. 42-44.

111. DiMango E. Ultrasonic endoscope / E. DiMango, J. Buxton, P. Regan, [et al.] // *Lancet*. – 1980. – N 22. – P. 629-631.
112. ElGeidie A. Single-session minimally invasive management of common bile duct stones / A. ElGeidie // *World J Gastroenterol*. – 2014. – N 20(41). – P. 15144-15152.
113. Ertugrul I. Risk factors for endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related cholangitis: a prospective study / I. Ertugrul, I. Yuksel, E. Parlak, B. Cicek, H. Ataseven, O. Başar, [et al.] // *Turk J Gastroenterol*. – 2009. – N 20(2). – P. 116–121.
114. Feng Q. Laparoscopic Transcystic Common Bile Duct Exploration: Advantages over Laparoscopic Choledochotomy / Q. Feng, Y. Huang, K. Wang, R. Yuan, X. Xiong, L. Wu // *PLoS One*. – 2016. – N 11(9). – P. 1-13.
115. Gigot J. A stratified intraoperative surgical strategy is mandatory during laparoscopic common bile duct exploration for common bile duct stones: lessons and limits from an initial experience of 92 patients / J. Gigot, B. Navez, J. Etienne, [et al.] // *Surg Endosc*. – 1997. – N 11(7). – P. 722-728.
116. Gilchrist A. Extracorporeal shockwave lithotripsy for common bile duct stones / A. Gilchrist, B. Ross, W. Thomas // *Br J Surg*. – 1997. – N 84. – P. 29-32.
117. Gomi H. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis / H. Gomi, J. Solomkin, D. Schlossberg, K. Okamoto, T. Takada, S. Strasberg, M. Yamamoto // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2018. – N 25(1). – P. 3-16.
118. Guitron A. Management of difficult cases of biliary Lithiasis / A. Guitron, F. Huerta, M. Macias, R. Adalid, A. Gomez-Mejia // *Rev Gastroenterol Mex*. – 1995. – N 60. – P.140-144.
119. Gulla N. Minimally invasive treatment of cholelithiasis in the elderly / N. Gulla // *Minerva Chir*. – 2001. – N 56 (3). – P. 223-228.
120. Hanau L. Acute (ascending) cholangitis / L. Hanau, N. Steigbigel // *Infect Dis Clin North Am*. – 2000. – N14 (3). – P. 521-546.

121. Harewood G. Cost analysis of magnetic resonance cholangiography in the management of inoperable hilar biliary obstruction / G. Harewood, T. Baron // *American Journal of Gastroenterology*. – 2002. – N 5(97). – P. 1152-1158.
122. Heuman D. Gallstones / D. Heuman // *Medscape*. - 2019. (<https://emedicine.medscape.com/article/175667-overview>)
123. Hope W. SAGES clinical spotlight review: intraoperative cholangiography / W. Hope, R. Fanelli, D. Walsh [et al.] // *Surg Endosc*. – 2017. – P. 2007 – 2016.
124. Hungness E. Management of common bile duct stones / E. Hungness, N. Soper // *J Gastrointest Surg*. – 2006. – N 10. – P. 612–619.
125. Issa H. Successful Treatment of Mirizzi's Syndrome Using SpyGlass Guided Laser Lithotripsy / H. Issa, B. Bseiso, F. Almousa, A. Al-Salem // *Gastroenterology Res*. – 2012. – N 5(4). – P. 162–166.
126. 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. – N 27(6). – P.1907–1912.
127. Jones M. Gallbladder Gallstones (Calculi) / M. Jones, C. Weir, Ghassemzadeh S. // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. – 2019. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459370/>)
128. Joshi A. Four Susceptibility Loci for Gallstone Disease Identified in a Meta-analysis of Genome-Wide Association Studies / A. Joshi, C. Andersson, S. Buch, [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – N 151(2). – P. 351–363.
129. Karsten T. Bacterial translocation from biliary tract to blood ant lymph in rats with obstructive jaundice / T. Karsten, T. van Gulik, L. Spanjaad, [et al.] // *J. Surg. Res*. – 1998. – N 74 (2). – P. 125-130.
130. Karvellas C. The impact of delayed biliary decompression and antimicrobial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock / C. Karvellas, J. Abalde, S. Zepeda-Gomez [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2016. – N 44. – P. 755 – 766.

131. Kenny R. Laparoscopic common bile duct exploration versus pre or postoperative ERCP for common bile duct stones in patients undergoing cholecystectomy: Is there any difference? / R. Kenny, J. Richardson // *Int J Surg.* – 2014. – 12(9). – P. 989-993.
132. Kharbutli B. Management of preoperatively suspected choledocholithiasis / B. Kharbutli, V. Velanovich // *Gastrointest. Surg.* – 2008. – N 11(12). – P. 1973–1980.
133. 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.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2017. – N 2. – P. 329-337.
134. Kleinubing D. Selective versus routine intraoperative cholangiography for cholecystectomy / D. Kleinubing, R. Riera, D. Matos, M. Linhares // *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2018. – doi: 10.1002/14651858.CD012971.
135. Langerth A. Late Complications following Endoscopic Sphincterotomy for Choledocholithiasis: A Swedish Population-Based randomized Study / A. Langerth, L. Brandt // *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy.* – 2014. – doi: 10.1155/2014/745790
136. Lee T. Endoscopic treatments of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related duodenal perforations / T. Lee, J. Han, S. Park // *Clin Endosc.* – 2013. – N 46(5). – P. 522–528.
137. Lee E.-J. That's Not the Way It Is: How User-Generated Comments on the News Affect Perceived Media Bias / E.-J. Lee // *J Comput-Mediat Comm.* – 2012. – N 18. – P. 32-45.
138. Leffler J. Stenoses of the terminal choledochus: surgical treatment / J. Leffler, P. Poloucek, T. Krejci // *Rozhl Chir.* – 2003. – N 4(82). – P. 222 - 226.
139. Levy M. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update / M. Levy, L. Evans, A. Rhodes // *Intensive Care Med.* – 2018. – N 44. – P. 925–928.
140. Lu J. Two-stage vs single-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones / J. Lu, Y. Cheng, X. Xiong, [et al.] // *World J Gastrointerol.* – 2012. – N 18(24). – P. 3156-3166.

141. Mandelia A. The Value of Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography (MRCP) in the Detection of Choledocholithiasis / A. Mandelia, A. Gupta, D. Verma, S. Sharma // J Clin Diagn Res. – 2013. – N 7. – P. 1941–1945.
142. Maple J. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis / J. Maple, T. Ben-Menachem, M. Anderson, V. Appalaneni, S. Banerjee, [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2010. – N 71(1). – P. 1-9.
143. Martin G. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000 / G. Martin, D. Mannino, S. Eaton, M. Moss // Engl J Med. – 2003. – N 348. – P.1546-1554.
144. Mattilla A. Cost-analysis and effectiveness of one-stage laparoscopic versus two-stage endolaparoscopic management of cholecystocholedocholithiasis: a retrospective cohort study / A. Mattilla, M. Johanna, K. Ilmeo // BMC Surgery. – 2017. – N 17(79). – doi: 10.1186/s12893-017-0274-2.
145. Mayumi T. Progression of Tokyo Guidelines and Japanese Guidelines for management of acute cholangitis and cholecystitis / T. Mayumi, K. Someya, H. Ootubo, T. Takama, [et al.] // Journal of UOEH. – 2013. – N 35(4). – P. 249-257.
146. Meeralam Y. Diagnostic accuracy of EUS compared with MRCP in detecting choledocholithiasis: a meta-analysis of diagnostic test accuracy in head-to-head studies / Y. Meeralam, K. Al-Shammari, M. Yaghoobi // Gastrointest Endosc. – 2017. – N 86. – P. 986–993.
147. Miura F. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis / F. Miura, T. Takada, S. Strasberg [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2013. – P. 47–54.
148. Muller M. Molecular aspects of hepatobiliary transport / M. Muller, P. Jansen // Am. J. Physiol. – 1997. – N 272. – P.1285-1293.
149. Nassar Y. Management of complicated gallstones in the elderly: comparing surgical and non-surgical treatment options/ Y. Nassar, S. Richter // Gastroenterology Report. – 2019. – N 7(3). – P. 205–211.

150. Nathanson L. Postoperative ERCP versus laparoscopic choledochotomy for clearance of selected bile duct calculi: a randomized trial / L. Nathanson, N. O'Rourke // *Ann Surg.* – 2005. – N 242(2). – P. 188-192.

151. Nicholas M. Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: How to Avoid and Manage Them / M. Nicholas, H. Firas // *Gastroenterology & Hepatology.* – 2013. – N 8(9). – P. 496-504.

152. Njeze G. Gallstones / G. Njeze, E. Gabriel // *Nigerian journal of surgery: official publication of the Nigerian Surgical Research Society.* – 2013. – N 19(2). – P. 49-55.

153. Noble H. randomized clinical trial to compare endoscopic sphincterotomy and subsequent laparoscopic cholecystectomy with primary laparoscopic bile duct exploration during cholecystectomy in higher risk patients with choledocholithiasis. / H. Noble, S. Tranter, T. Chesworth, S. Norton, M. Thompson // *J. Laparoendosc Adv Surg Tech.* – 2009. – N 19. – P. 713–720.

154. Nomura T. Impact of bactibilia on the development of postoperative abdominal sepsis complications in patients with malignant biliary obstruction / T. Nomura, Y. Shirai, K. Natakeyama // *Int. Surg.* – 1999. – N 84 (3). – P. 204-208.

155. Nurman A. Imaging of common bile duct stones / A. Nurman // *Universa Medica.* – 2009. – N 28(1). – P. 59-68.

156. Patel R. New approaches for bacteriotherapy: pre- biotics, new-generation probiotics, and synbiotics / R. Patel, H. DuPont // *Clin Infect Dis.* – 2015. – N 60(2). – P. 108-121.

157. Peery A. Burden of Gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States / A. Peery, S. Crockett, A. Barritt, [et al.] // *Gastroenterology.* – 2015. – N 149. – P. 1731.

158. Perales S. Comparative evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography and perioperative cholangiography in patients with suspect choledocholithiasis / S. Perales, L. Souza, E. Crema // *Arq Bras Cir Dig.* – 2019. – N 32(1). – P. 1- 4.

159. Petrescu I. CT vs. MRCP in choledocholithiasis jaundice / I. Petrescu, A. Bratu, S. Petrescu, B. Popa, [et al.] // J Med Life. – 2015. – N 8(2). – P. 226–231.
160. Qiu Y. Is preoperative MRCP necessary for patients with gallstones? An analysis of the factors related to missed diagnosis of choledocholithiasis by preoperative ultrasound / Y. Qiu, Z. Yang, Z. Li, W. Zhang, D. Xue // BMC Gastroenterol. – 2015. – N 15(158). – P. 1-8.
161. Rajjman I. Endoscopic drainage of pancreatic fluid collections using a fully covered expandable metal stent with antimigratory fins / I. Rajjman, P. Tarnasky, S. Patel, [et al.] // Endoscopic ultrasound. – 2015. – N 4(3). – P. 213-218.
162. Raith E. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit / E. Raith, A. Udy, M. Bailey, [et al.] // JAMA. – 2017. – N 317(3). – P. 290-300.
163. Reinders J. Laparoscopic cholecystectomy is more difficult after a previous endoscopic retrograde cholangiography / J. Reinders, D. Gouma, [et al.] // HPB (Oxford). – 2013. – N 15(3). – P. 230-234.
164. Rhodes M. Randomised trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography for common bile duct stones / M. Rhodes, L. Sussman, L. Cohen, M. Lewis // Lancet. – 1998. – N 17. – P. 351.
165. Rocha R. Common bile duct intussusception during ERCP for stone removal / R. Rocha, M. Minata, D. de Moura, E. de Moura // VideoGIE. – 2017. – N 3(1). – P. 28–30.
166. Rogers S. Prospective randomized trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease / S. Rogers, J. Cello // Arch Surg. – 2010. – N 145(1). – P. 28-33.
167. Sakrak O. Shot find long-term effect of bacterial translocation due to obstructive jaundice on liver damage / O. Sakrak, A. Akpinar, N. Bedirli, Y. Akijurek // Hepatogastroenterology. – 2003. – N 53. – P. 1542 - 1546.

168. Schachera F. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus surgery for choledocholithiasis – A meta-analysis / F. Schachera, S. Giongoa, [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2019. – N18(4). – P. 595-600.

169. Seymour C. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)/ C. Seymour, V. Liu, T. Iwashyna, [et al.] // *JAMA*. – 2016. – N 315(8). – P. 762–774.

170. Shields H. Two Cases of Acute Cholecystitis and Symptomatic Choledocholithiasis in Two Women Less than 40-Years-of-Age with Hormonal Intrauterine Devices / H. Shields, H. Sidh // *Gastrointestinal Medicine*. – 2018. – doi: 10.1155/2018/2390213

171. Simadibrata M. Obstructive jaundice due to cholelithiasis / M. Simadibrata // *Acta. Med. Indones*. – 2004. – N 4(36). – P. 227.

172. Singer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)/ M. Singer // *JAMA*. – 2016. – N3 (315). – P. 801–810.

173. Strasberg S. Laparoscopic biliary surgery / S. Strasberg // *Gastroenterol Clin North Am*. – 1999. – N 28(1). – P. 117-132.

174. Sugrue M. Intra-operative gallbladder scoring predicts conversion of laparoscopic to open cholecystectomy: a WSES prospective collaborative study / M. Sugrue, F. Coccolini, M. Bucholc // *World Journal of Emergency Surgery*. – 2019. – N 14. – doi.org/10.1186/s13017-019-0230-9

175. Szary N. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: how to avoid and manage them / N. Szary, F. Al-Kawas // *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. – 2013. – N 9(8). – P. 496–504.

176. Taki-Eldin A. Outcome of laparoscopic cholecystectomy in patients with gallstone disease at a secondary level care hospital / A. Taki-Eldin, A. Badawy // *Arq Bras Cir Dig*. – 2018. – N 31(1). – P. 1347.

177. Tamir S. Yield of magnetic resonance cholangiopancreatography for the investigation of bile duct dilatation in asymptomatic patients / S. Tamir, M. Braun, [et al.] // *United European gastroenterology journal*. – 2017. – N 5(3). – P. 408-414.

178. Tan C. Comparison of one stage laparoscopic cholecystectomy combined with intra-operative endoscopic sphincterotomy versus two-stage pre-operative endoscopic sphincterotomy followed by laparoscopic cholecystectomy for the management of pre-operatively diagnosed patients with common bile duct stones: a meta-analysis. / C. Tan, O. Ocampo, R. Ong [et al.] // Surg Endosc. – 2018. – N 32(2). – P. 770-778.

179. Targarona E. Randomised trial of endoscopic sphincterotomy with gallbladder left in situ versus open surgery for common bile duct calculi in high-risk patients / E. Targarona, R. Ayuso, J. Bordas, [et al.] // Lancet. – 1996. – N 347(9006). – P. 926-929.

180. Tekin A. Laparoendoscopic "rendezvous" versus laparoscopic antegrade sphincterotomy for choledocholithiasis / A. Tekin, Z. Ogetman, E. Altunel // Surgery. – 2008. – N 144(3). – P. 442-447.

181. Testoni A. No treatment for asymptomatic gallbladder stones / A. Testoni // Endoscopy International Open. – 2017. – N 5. – P. 1151–1152.

182. Tomizawa M. Comparison of acute cholangitis with or without common bile duct dilatation / M. Tomizawa, F. Shinozaki, R. Hasegawa, [et al.] // Exp Ther Med. – 2017. – N 13(6). – P. 3497–3502.

183. Tse F. The elective evaluation of patients with suspected choledocholithiasis undergoing laparoscopic cholecystectomy/ F. Tse, [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2004. – N 3(60). – P. 437 – 448.

184. Uchiyama K. Indications for Extended Hepatectomy in the Management of Stage IV Hilar Cholangiocarcinoma / K. Uchiyama, T. Nakai, M. Tani, [et al.] // Arch Surg. – 2003. – N 138(9). – P. 1012–1016.

185. Velazquez A. Intraoperative choledochoscopy usefulness in the treatment of difficult biliary stones / A. Velazquez, M. Rodríguez, C. Cháveza // Revista de Gastroenterología de México. – 2014. – N 79(1). – P. 22-27.

186. Venkatanarasimha N. Diagnosis and Management of Complications from Percutaneous Biliary Tract Interventions-Erratum / N. Venkatanarasimha, K.

Damodharan, A. Gogna, S. Leong, C. Too, [et al.] // Radiographics. – 2017. – N 37(3). – P. 1004.

187. Vincent L. Sepsis definitions: time for change / L. Vincent, K. Tracey // Lancet. – 2013. – N 5(381). – P. 774-775.

188. Wada K. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines / K. Wada, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2007. – N 14. – P. 52–58.

189. Wang D. Gallstones: recent advance in epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management / D. Wang, P. Portincasa // New York: Nova Biomedical. – 2017. – P. 1–676.

190. Williams E. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS) / E. Williams, I. Beckingham, G. El Sayed, [et al.] // Gut. – 2017. – N 66 – P. 765–782

191. Williams E. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS) / E. Williams, J. Green, I. Beckingham, R. Parks, [et al.] // Gut. – 2008. – N 57. – P. 1004 – 1021.

192. Williams J. SIRS, qSOFA and organ dysfunction: insights from a prospective database of emergency department patients with infection / J. Williams, J. Greenslade, J. McKenzie, [et al.] // Chest. – 2017. – N 151. – P. 586-596.

193. Yasutoshi K. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis / K. Yasutoshi, T. Tadahiro, S. Strasberg, [et al.] // Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences. – 2013. – N 20(1). – P. 8-23.

194. Yeh B. MR Imaging and CT of the Biliary Tract / B. Yeh, P. Liu, J. Soto, C. Corvera, H. Hussain // RadioGraphics. – 2009. – N 29(6). – P. 1669-88.

195. Zhang Z. Strategies of minimally invasive treatment for intrahepatic and extrahepatic bile duct stones / Z. Zhang, Z Liu., L. Liu, [et al.] // Front Med. – 2017. – N 11. – P. 576-589.

196. Zhu H.-Y. A meta-analysis of single-stage versus two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones / H.-Y. Zhu, M. Xu, H.-J. Shen, [et

al.] // Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. – 2015. – N 39(5). – P. 584-593.