

На правах рукописи

Фомичева Наталья Владимировна

ХОЛАНГИОСКОПИЯ И КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ
ЭНДОМИКРОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

14.01.17 «Хирургия» (Медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва-2018

Работа выполнена на кафедре хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения Дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ

Шулешова Алла Григорьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Шаповальянц Сергей Георгиевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанского государственного медицинского университета» Минздрава России

Оноприев Александр Владимирович

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Защита состоится «__» _____ 2018г. время _____ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу **117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д.27**

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

www.vishnevskogo.ru

Автореферат _____ разослан « ____ » _____ 2018г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.124.01

доктор медицинских наук

Сергей Викторович Сапелкин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

1. Актуальность и степень разработанности темы

Актуальность ранней диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков (ВЖП) определяется ростом количества больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ), в том числе осложненных форм, в частности, холедохолитиаза (Гальперин Э.И., 2011; Балалыкин А.С., 2012; Воротынцев А.С., 2012; Алиев Ю.Г., 2013). Рост числа пациентов со стриктурами внепеченочных желчных протоков различного генеза происходит на фоне увеличения числа пациентов со злокачественными новообразованиями органов панкреатобилиарной зоны, составляющими около 15% всех злокачественных опухолей пищеварительного тракта (Brugge, 2013).

Заключительным методом диагностики заболеваний ВЖП является эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). При стриктурах ВЖП ЭРХПГ позволяет выявить не только уровень стриктуры, но и выполнить биопсию и браш-цитологию под рентгенологическим контролем. Однако чувствительность биопсии в диагностике природы стриктуры не превышает 49%, достигая 66% лишь при внутрипротоковой неоплазии (Jong Но Moon, 2013; Lee T.Y. 2016). Одной из новых возможностей эндоскопии является транспапиллярная холангиоскопия (ХС), позволяющая оценить макроскопические изменения слизистой ВЖП. В настоящее время недостаточно четко сформулированы показания и противопоказания к ее выполнению, кроме того данные по эндоскопической семиотике заболеваний ВЖП скудны и разрозненны. Холангиоскопия, дополненная конфокальной лазерной эндомикроскопией (КЛЭМ) позволяет проводить анализ изменений на клеточном уровне благодаря 1000-кратному увеличению изображения (Kiesslich R., 2008; Meining A., 2011; Щербakov П.Л., 2012; Сазонов Д.В., 2014; Шулешова А.Г., 2016). После сканирования слизистой протока выполняется прицельная биопсия и цитология под визуальным контролем из наиболее подозрительных участков. Однако сообщений о применении транспапиллярной ХС и КЛЭМ крайне мало как в зарубежной, так и в отечественной литературе.

Совершенствование и применение новых эндоскопических методов диагностики и лечения, в частности транспапиллярной ХС, в том числе дополненной КЛЭМ позволяет минимизировать лучевую нагрузку на пациента и персонал, проводить дифференциальную диагностику причин механической желтухи (Сазонов Д.В., 2013).

Таким образом, совокупность вышеописанных фактов объясняет актуальность данного исследования.

Цель работы: Улучшение результатов диагностики хирургических заболеваний внепеченочных желчных протоков за счет внедрения холедохоскопии и конфокальной лазерной эндомикроскопии.

Задачи исследования

1. Изучить возможные критерии дифференциального диагноза доброкачественных и злокачественных стенозов внепеченочных желчных протоков на основании прямой холангиографии.

2. Разработать критерии дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных стриктур внепеченочных желчных протоков на основании холедохоскопии.
3. Сравнить информативность биопсии стенозов желчных протоков, выполненной под рентгенологическим контролем, и прицельной биопсии под контролем холедохоскопии и КЛЭМ-навигации.
4. Разработать алгоритм эндоскопического обследования пациентов с заболеваниями внепеченочных желчных протоков.

Научная новизна:

Впервые в нашей стране оценена эффективность визуального осмотра стенозов желчных протоков при холедохоскопии.

Разработаны критерии дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных стенозов внепеченочных желчных протоков на основании визуальных данных при холедохоскопии.

Впервые в России доказана эффективность прицельной биопсии под контролем внутрипротоковой конфокальной лазерной эндомикроскопии и визуального осмотра стенозов желчевыводящих протоков.

Практическая и теоретическая значимость работы

Разработан комплексный диагностический подход к обследованию пациентов с хирургическими заболеваниями внепеченочных желчных протоков на основании использования холедохоскопии и конфокальной лазерной эндомикроскопии.

Разработаны критерии дифференциальной диагностики при холедохоскопии злокачественных и доброкачественных стенозов на основании оценки микрорельефа и микрососудистого рисунка.

Доказана эффективность выполнения прицельной биопсии под контролем холедохоскопии и конфокальной лазерной эндомикроскопии.

Обосновано приоритетное использование холангиоскопии и конфокальной лазерной эндомикроскопии в сложной дифференциальной диагностике стриктур внепеченочных желчных протоков.

Разработаны методические приемы, позволяющие повысить процент успешных канюляций желчных протоков ультратонким эндоскопом.

Разработан алгоритм обследования пациентов с хирургическими заболеваниями внепеченочных желчных протоков с использованием современных методов уточняющей диагностики.

Методология и методы исследования

В работе применен клиничко-диагностический комплекс, состоящий из: сбора анамнеза, осмотра пациента, лабораторных и инструментальных данных (УЗИ органов брюшной полости, КТ органов брюшной полости, ЭГДС, ЭРХПГ, холангиоскопия, в ряде случаев с применением NBI, внутрипротоковая КЛЭМ, биопсия стриктуры для морфологической верификации). Использованная методология позволила провести тщательное комплексное обследование по вероятному нозологическому фактору для оценки эффективности проводимых методов диагностики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Холангиоскопия и конфокальная лазерная эндомикроскопия высокоэффективные методы дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных стенозов внепеченочных желчных протоков.
2. Эффективность прицельной биопсии при холедохоскопии достоверно выше эффективности биопсии под рентгенологическим контролем.
3. При стриктурах внепеченочных желчных протоков неясного генеза этапность применения уточняющих методов диагностики позволяет оптимизировать алгоритм обследования пациентов.

Степень достоверности результатов подтверждена достаточным количеством обследованных пациентов (213 человек) с использованием современных клинико-инструментальных и морфологических методов исследований, с последующей статистической обработкой полученных результатов. Полученные в ходе работы данные согласуются с результатами других отечественных и зарубежных авторов и отвечают современным представлениям о данной проблеме.

Апробация результатов проведена на совместном заседании кафедры гастроэнтерологии и хирургии с курами эндоскопии и детской хирургии Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Дополнительного Профессионального Образования «Центральная Государственная Медицинская Академия» УД Президента РФ, протокол №12/2017 от "06" декабря 2017 года.

Отдельные материалы диссертации представлены на 18-й Российской гастроэнтерологической неделе, Москва, 2012; IV Всероссийской научно-практической конференции «Эндоскопия в диагностике и лечении заболеваний панкреато-билиарной зоны и кишечника», Санкт-Петербург, 2013; Юбилейной 20-й Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе, Москва, 2014; XIV Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург – Гастросессия-2017».

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ и 1 – учебно-методическое пособие.

Внедрение результатов: основные положения и результаты исследования используются в практике обследования и ведения больных в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, а также в педагогической работе на кафедре гастроэнтерологии и хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ.

Личный вклад автора: в процессе работы над диссертацией автором лично проанализирована современная литература по изучаемой проблеме, сформулированы цели и задачи научной работы, разработан дизайн исследования. Автор лично проводил подбор больных, выполнял эзофагогастродуоденоскопию, дуоденоскопию, ассистировал и самостоятельно выполнял ЭРХПГ, холангиоскопию и КЛЭМ, а также проводил динамическое наблюдение больных, отслеживал результаты морфологического исследования. На основании полученных результатов автором проведены анализ и статистическая обработка данных, интерпретация полученного материала, подготовлены публикации по выполненной работе, сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы, разработаны практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности: диссертационная работа соответствует специальности 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки).

Структура и объем работы: диссертация изложена на 140 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований и выводов. Список литературы содержит 100 отечественных и 99 зарубежных источника. Материалы диссертации представлены в 34 таблицах и иллюстрированы 17 рисунками и 2 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2. Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты обследования и лечения 213 больных с синдромом механической желтухи, находившихся на лечении в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ (главный врач Витько Н.К.) в период с 2010 по 2015 гг.

На первом этапе работы проведена оценка клинических показателей, инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости, МСКТ, МРТ, Эндо-УЗИ, ЭГДС) и контроль соответствия критериям включения у 213 пациентов с механической желтухой. Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (ОГ) - 105 пациентов, которым выполнены ЭРХПГ, ХС, КЛЭМ в различных сочетаниях с биопсией под визуальным контролем; контрольная группа (КГ) – 108 пациентов, которым выполнено только ЭРХПГ с биопсией под рентгенологическим контролем.

На втором этапе работы проведен анализ результатов холангиографии с целью оценки признаков различных заболеваний внепеченочных желчных протоков у 202 больных; ЧЧХС – у 5 пациентов, интраоперационная ХС – у 5 пациентов. На этом этапе 1 пациент исключен из исследования – выявлен крупный дивертикул зоны БДС.

На третьем этапе исследования проведен анализ результатов диагностики стриктур ВЖП с использованием новых методов (ХС, КЛЭМ) и их сравнение со стандартной ЭРХПГ у 143 пациентов из 213.

В исследование включены пациенты обоего пола в возрасте от 24 до 93 лет. Мужчин - 99, женщин - 114. Средний возраст мужчин – $64,4 \pm 13,4$ лет, женщин – $65,6 \pm 14,4$ лет. Всем пациентам выполнены вмешательства на желчевыводящих протоках. У 207 больных выполнены ретроградные вмешательства (TJF-160VR на базе видеосистемы EXERA II фирмы «Olympus» (Япония)), у 5 пациентов выполнена ЧЧХС, один больной исключен из исследования. Пациентам с выявленными стриктурами ВЖП выполнена биопсия под визуальным или рентгенологическим контролем. Транспапиллярная холангиоскопия выполнена 77 больным: в 55 случаях с применением ультратонкого трансназального аппарата Olympus GIF-N180 и в 22 случаях при помощи дочернего аппарата («baby-score») фиброхолангиоскопа CHF-B20QY Olympus, Japan.

У 28 пациентов с выявленными стриктурами внепеченочных желчных протоков при ретроградном вмешательстве выполнена конфокальная лазерная эндомикроскопия системой Cellvizio фирмы Mauna Kea Technologies (Франция).

Морфологическое исследование проводилось по стандартной методике с окрасками гематоксилином и эозином для исследования на световом микроскопе.

Цитологическое исследование проводилось также стандартным способом путем окрашивания полученных мазков по Романовскому-Гимза для исследования на световом микроскопе.

Сравнение диагностической значимости ЭРХПГ с биопсией и ЭРХПГ с холедохоскопией и прицельной биопсией при стриктурах внепеченочных желчных протоков

Проанализировано 115 пациентов со стриктурами общего желчного протока. Пациенты разделены на 2 группы: ОГ-41 пациент (мужчин 46,3%, женщин 53,7%), средний возраст которых $66 \pm 6,8$ лет и КГ-74 пациента (мужчин 48,7%, женщин 51,3%), средний возраст которых $67 \pm 9,1$ лет. Пациентам ОГ выполнено ЭРХПГ+ХС+биопсия с последующим сравнением результатов с данными морфологического исследования послеоперационного или секционного материалов. Пациентам КГ выполнено ЭРХПГ с биопсией из зоны стриктуры под рентгенологическим контролем.

Сравнение диагностической значимости ЭРХПГ с биопсией и ЭРХПГ с холедохоскопией и конфокальной лазерной эндомикроскопией и прицельной биопсией при стриктурах внепеченочных желчных протоков

Проанализировано 102 пациента со стриктурами общего желчного протока. Пациенты разделены на 2 группы: ОГ-28 пациентов (мужчин 57,1%, женщин 42,9%), средний возраст которых $67 \pm 7,8$ лет и КГ-74 пациента. Пациентам ОГ выполнено ЭРХПГ+ХС+КЛЭМ+биопсия с последующим сравнением результатов с данными морфологического исследования послеоперационного или секционного материалов. Пациентам КГ выполнено ЭРХПГ с биопсией из зоны стриктуры под рентгенологическим контролем.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0». Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \delta$). Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений с указанием частоты встречаемости в процентах. Для сравнения цифровых данных в двух выборках пользовались t-критерием Стьюдента. Также для оценки достоверности различий качественных признаков применялся альтернативный двусторонний анализ Фишера и χ^2 . Различия считали достоверными на уровне значимости 95% при $p < 0,05$. Так же проводился расчет диагностической чувствительности, специфичности, общей точности метода, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата исследования. Стандартная ошибка

доли (s_p) вычислялась по формуле: $s_p = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Результаты рентгено-эндоскопической диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков

У всех пациентов (100%) имелся синдром механической желтухи, что являлось критерием включения в исследование и поводом к выполнению ЭРХПГ. Результаты первичного контрастирования представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение пациентов в зависимости от результатов первичного контрастирования протоковых систем при ЭРХПГ

Вид первичного контрастирования	Количество больных	
	абс.	%
ЭРХПГ	22	10,6
ЭРХГ	151	72,6
ЭРПГ	16	7,7
контрастирования не получено	19	9,1
Итого	208 (100%)	

Как показано в таблице 1, информацию о желчевыводящих протоках после первичного контрастирования удалось получить у 173 (83,2%) больных. У 19 (9,1%) больных провести глубокую канюляцию устья БДС не удалось и, как следствие, не удалось контрастировать ни одну из протоковых систем.

Неудачи первичного контрастирования у 35 (16,8%) пациентов явились показанием для выполнения дополнительных методов – эндоскопической папиллотомии и использования комплекса современных инструментов.

При невозможности канюляции ни одной из протоковых систем эндоскопическая папиллотомия выполнялась нетипичными способами: предрассечением и супрапапиллярной холедоходуоденостомией (СПХДС) (рисунок 1).

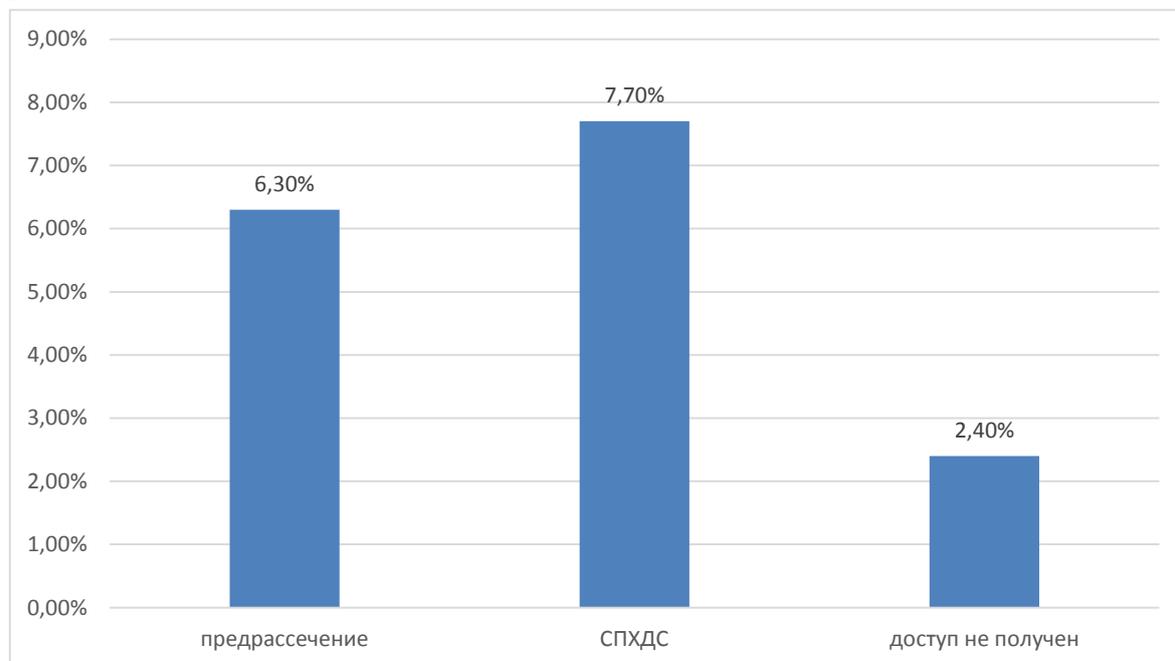


Рисунок 1. Распределение типичных и нетипичных способов ЭПТ у исследуемых пациентов (n=34 (16,4%))

В результате проведения НЭПТ данные о состоянии желчных путей были получены еще у 29 пациентов из 34 с неудачей первичного контрастирования.

Таким образом, применение НЭПТ позволило увеличить число успешных канюляций холедоха при ЭРХПГ на 14% (с 83,6% до 97,6%).

Пяти пациентам с неудачным проведением ретроградных вмешательств выполнена ЧЧХС и получено контрастирование внепеченочных желчных протоков.

Следующим этапом оценивали полученные холангиограммы (в том числе холангиограммы пациентов, полученные при ЧЧХС): ширина общего желчного протока, наличие или отсутствие дефектов наполнения, а также контур сужения и симптомы «писчего пера», «клешни», «крысиного хвоста» (Бородин Н.А., 2013). Результаты оценки холангиограммы представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение пациентов в зависимости от генеза стриктуры и данных прямой холангиографии (n=207)

Вид патологии		Вид патологии		
		Доброкачественные стриктуры абс.,%	Злокачественные стриктуры абс.,%	Холедохолитиаз абс.,%
Ширина ожп	8-10 мм	61 (29,5%)	43 (20,8%)	6 (2,9%)
	11-15 мм	25 (12,1%)	30 (14,5%)	6 (2,9%)
	>15 мм	14 (6,8%)	16 (7,7%)	6 (2,9%)
Неровность контура		12 (5,8%)	21 (10,1%)	-
симптом «писчего пера» ¹		47 (22,7%)	39 (18,8%)	-
симптом «клешни» ¹		26 (12,6%)	-	18 (8,7%)
симптом «крысиного хвоста» ¹		14 (6,8%)	23 (11,1%)	-
симптом «ампутации» ¹		1 (0,5%)	6 (2,9%)	-

В ссылке: ¹ Бородин Н.А. Механическая желтуха. Методическое пособие для клинических ординаторов кафедры факультетской хирургии. Тюмень, 2013. С. 18.

Различия не достоверны при сравнении показателей для злокачественных и доброкачественных стриктур.

Из таблицы 2 видно, что у большинства пациентов с заболеваниями ВЖП ширина ОЖП находилась в пределах 8-15 мм, статистически достоверной разницы между шириной желчного протока и генезом стриктуры не получено ($p > 0,05$). На основании холангиограммы у пациентов с доброкачественными стриктурами симптом «писчего пера» встречался чаще, чем у пациентов со злокачественными стриктурами: 22,7% и 18,8% ($p > 0,05$). При этом симптом «ампутации» является наиболее характерным признаком для пациентов со злокачественными стенозами общего желчного протока и отмечен у 2,9% пациентов. Однако статистически значимых различий у пациентов с доброкачественными и злокачественными стриктурами не получено.

По данным холангиограмм, у 63 пациентов выявлены конкременты (таблица 3).

Таблица 3 - Распределение больных в зависимости от размера камней и наличия или отсутствия стриктуры (n=63)

Размер камней	d 3-4 мм		d до 10-15 мм		d 15-18 мм		Всего		
	стр. +	стр. -	стр. +	стр. -	стр. +	стр. -	стр. +	стр. -	Всего
Итого	5** 7,9%	2 3,2%	32**,** 50,8%	10 15,9%	8*** 12,7%	6 9,5%	45* 71,4%	18* 28,6%	63 100%

Примечание: *(p<0,05), **(p<0,05), ***(p<0,05).

Из таблицы 3 следует, что у 45 (71,4%) больных холедохолитиаз сочетался со стриктурой, что достоверно чаще, по сравнению с пациентами с холедохолитиазом без стриктур (p<0,05). Изолированный холедохолитиаз выявлен у 18 (28,6%) пациентов (p<0,05). Стриктура общего желчного протока в сочетании с камнями средних размеров (d 10 – 15мм) встречалась достоверно чаще, чем с камнями мелкого и крупного размера.

Таким образом, информацию о желчевыводящих протоках после первичного контрастирования удалось получить у 83,6% больных. Неровность контура выявлена у 30,9% больных. При ретроспективном анализе холангиограмм, четкой визуальной разницы между доброкачественной и злокачественной стриктурами отмечено не было.

Холедохолитиаз выявлен у 30,4% больных, при этом в 71,4% случаях он сочетался со стриктурой.

Данные литературы по результатам первичного контрастирования противоречивы и находятся в пределах 46 – 86% (Гвоздик В.В., 2003; Ульянов Д.Н., 2007). Полученные нами данные первичного контрастирования соответствуют представленным в литературе. Применение комплекса современных методик, а также различных инструментов, повышает общее число успешных ретроградных вмешательств до 97,6%. По данным литературы, выполнение ЭРХПГ с целью диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков позволяет определить уровень обструкции в 90 – 98% случаев, уточнить характер желтухи в 86 – 97% (Бекбауов С.А., 2012, 2013). Ведущим рентгеноэндоскопическим симптомом заболеваний ВЖП является эктазия ОЖП, которая определена у 91,4% больных.

Рентгенологическое изображение при проведении холангиограммы показывает наличие стриктуры и её уровень, однако уточнить её генез нередко возможно только при проведении внутрипротоковой биопсии и браш-цитологии.

3.2 Холагиоскопия в диагностике заболеваний ВЖП

Попытка выполнения транспапиллярной холагиоскопии произведена 77 пациентам во время ЭРХПГ, дополненной ЭПГ. В 8 случаях выполнение холагиоскопии оказалось технически неосуществимо вследствие деформации ТОХ на фоне дивертикулов зоны БДС. В итоге транспапиллярная холагиоскопия оказалась удачной у 69 пациентов. Интраоперационная холагиоскопия выполнена 5 пациентам через холедохотомическое отверстие во время полостных операций. Таким образом, холагиоскопию удалось выполнить 74 (34,7%) пациентам.

Сравнение результатов холагиоскопии проведено в группе из 69 пациентов с наличием стенозов желчевыводящих протоков (таблица 4).

Во время холагиоскопии производилась визуальная оценка ОЖП. Оценивались следующие признаки: деформация просвета, наличие фибрина и оценка содержимого (микролиты, сладж и конкременты), отек и гиперемия, эрозии, изъеденность слизистой, нарушение сосудистого рисунка, наличие полиповидных разрастаний, инфильтрация стенок. Во время исследования производилось взятие биопсийного материала для морфологической верификации изменений эпителия желчных протоков.

Таблица 4 - Распределение больных с синдромом механической желтухи в зависимости от генеза стриктуры и выявленных макроскопических изменений слизистой ОЖП (n=69)

Патология (n=69)	Визуальные изменения n (частота встречаемости изменений слизистой ВЖП)									
	Деформация просвета (n=69)		Фибрин (n=43)	Отек, гиперемия (n=57)	Нарушение сосудистого микро- рельефа (n=35)	Инфильтрация стенки (n=30)	Изъязвление слизистой (n=12)	Полиповид. разрастания (n=1)	Микро- литы/ Сладж (n=31)	Эластич- ность (n=33)
	Асимм- ная (n=36)	Симм- ная (n=33)								
Злокач. стрикт. (n=36)	35* (50,7%)	2 (2,9%)	16 (23,2%)	33* (47,8%)	31* (44,9%)	25* (36,2%)	11* (15,9%)	1 (1,5%)	-	3 (4,3%)
Доброкач. стрикт. (n=33)	1 (1,5%)	31* (44,9%)	27* (39,1%)	19 (27,5%)	4 (5,8%)	5 (7,2%)	1 (1,5%)	-	26 (37,7%)	30* (43,5%)

*-различия достоверны (p<0,05).

Анализ данных таблицы 4 показал, что у пациентов со злокачественными стриктурами чаще выявляются асимметричная деформация просвета (50,7%), отек и гиперемия слизистой (47,8%), нарушение сосудистого микрорельефа (44,9%), инфильтрация стенки холедоха (36,2%) и изъязвление слизистой (15,9%), что достоверно превышает аналогичные показатели пациентов с доброкачественными стриктурами ($p < 0,05$). Среди пациентов с доброкачественными стриктурами достоверно чаще встречается симметричная деформация просвета (44,9%), эластичность стриктуры (43,5%) и фибрин в виде нитей на стенках и в просвете протока (39,1%) ($p < 0,05$). Кроме того, у 26 (37,7%) больных с доброкачественными стриктурами внепеченочных желчных протоков выявлены мелкие камни, не визуализированные по данным холангиограммы.

Результаты исследования диагностической ценности макроскопических признаков злокачественных стриктур

Среди обследованных нами больных холангиоскопия выполнена 36 пациентам со злокачественными стриктурами ВЖП. Большую часть (69,4%) составили пациенты, страдающие раком поджелудочной железы. Холангиокарцинома выявлена у 30,5% больных.

В случае асимметричной деформации просвета злокачественный генез стриктуры заподозрен у 34 больных, у 33 из них впоследствии подтвержден гистологически (ИП). У 1 пациента, заподозренная злокачественная стриктура на фоне асимметричной деформации просвета не подтвердилась морфологически (ЛП) (таблица 5).

Таблица 5 - Диагностическая значимость изменения просвета ОЖП в виде асимметричной стриктуры

Параметры	n=36
Истинно положительный результат	33 (91,7%)
Ложноположительный результат	1 (2,8%)
Ложноотрицательный результат	1 (2,8%)
Истинно отрицательный результат	1 (2,8%)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	97,1%
Диагностическая специфичность	50%
Прогностическая ценность положительного результата	97,1%
Прогностическая ценность отрицательного результата	50%
Общая точность теста	94,4%

Рассчитанная нами диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность теста составили 97,1%, 50% и 94,4%, соответственно.

У 57 пациентов также отмечены *воспалительные изменения слизистой* в виде отека, гиперемии и контактной кровоточивости. Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность признака составили 87,9%, 79,2% и 84,2%, соответственно.

Следующим этапом в диагностике злокачественных стриктур оценивался *сосудистый микрорельеф ОЖП*. Диагностическая чувствительность,

специфичность и общая точность признака составили 90,3%, 75,5% и 88,6%, соответственно.

У 23 больных с *инфильтрацией стенки холедоха* заподозрен злокачественный генез стриктуры, впоследствии подтвержденный у 22 пациентов (ИП). У одного больного злокачественный генез стриктуры не подтвердился морфологически (ЛП). Таким образом, диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность теста составили 88%, 80% и 86,7%, соответственно.

При холангиоскопии у пациентов со злокачественными стриктурами ОЖП выявлены изменения слизистой холедоха в виде изъязвления и её «изъеденности» (таблица 6).

Таблица 6 - Диагностическая значимость визуальных изменений слизистой ОЖП в виде изъязвления в диагностике злокачественных стриктур

Параметры	n=12
Истинно положительный результат	10 (83,3%)
Ложноположительный результат	0
Ложноотрицательный результат	1 (8,3%)
Истинно отрицательный результат	1 (8,3%)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	90,9%
Диагностическая специфичность	100%
Прогностическая ценность положительного результата	100%
Прогностическая ценность отрицательного результата	50%
Общая точность теста	91,7%

Как показано в таблице 6, изменение слизистой оболочки в виде изъязвления и «изъеденности» выявлено у 12 больных. Злокачественный генез стриктуры заподозрен у 10 больных, подтвержденный впоследствии гистологически (ИП). У одного больного с доброкачественной стриктурой выявлено изъязвление слизистой терминального отдела холедоха, подтвержденное впоследствии морфологически (ИО).

Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность теста составили 90,9%, 100% и 91,7%, соответственно.

На основании рассчитанной нами чувствительности, специфичности и общей точности теста в оценке визуальных изменений слизистой внепеченочных желчных протоков выявлены следующие признаки злокачественных стриктур: асимметричная деформация просвета (ДЧ 97,1%, ДС 50%, ОТ 94,4%); отек и гиперемия слизистой (ДЧ 87,9%, ДС 79,2%, ОТ 84,2%); нарушение сосудистого рисунка (четко визуализируется при использовании аппарата с режимом NBI) (ДЧ 90,3%, ДС 75,5%, ОТ 88,6%); инфильтрация стенки ОЖП (ДЧ 88%, ДС 80%, ОТ 86,7%); «изъеденность» и изъязвление слизистой оболочки (ДЧ 90,9%, ДС 100%, ОТ 91,7%).

Результаты исследования диагностической ценности макроскопических признаков доброкачественных стриктур ОЖП

Среди обследованных нами пациентов холангиоскопия выполнена 33 больным с доброкачественными стриктурами внепеченочных желчных протоков. Большую часть (56,5%) составили пациенты с воспалительными стриктурами на фоне длительного камненосительства. Ятрогенные стриктуры выявлены у 6,5% пациентов. Псевдотуморозный панкреатит и ПСХ как причина стриктуры выявлены в равном количестве у 4,3% пациентов.

В случае симметричной деформации доброкачественный генез стриктуры заподозрен у 30 больных, у 29 из них впоследствии подтвержден гистологически (ИП). У 1 пациента, выявлена злокачественная стриктура на фоне симметричной деформации просвета (ЛП).

Таблица 7 - Диагностическая значимость симметричной деформации просвета ОЖП в диагностике доброкачественных стриктур

Параметры	n=33
Истинно положительный результат	29 (87,9%)
Ложноположительный результат	1 (3,0%)
Ложноотрицательный результат	2 (6,1%)
Истинно отрицательный результат	1(3,0%)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	93,5%
Диагностическая специфичность	50%
Прогностическая ценность положительного результата	96,7%
Прогностическая ценность отрицательного результата	33,3%
Общая точность теста	90,9%

Рассчитанная нами диагностическая чувствительность (ДЧ), специфичность (ДС) и общая точность теста (ОТ) составили 93,5%, 50% и 90,9%, соответственно.

У 43 пациентов отмечался *фибрин в виде нитей* на стенках и в просвете протока, что, по-видимому, обусловлено проявлением воспаления на фоне длительного нарушения желчеоттока. Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность теста составили 70,4%, 75% и 72,1%, соответственно.

Также оценивалась «жесткость» стриктуры на основании эффективности выполненной баллонной дилатации и бужирования аппаратом. Баллонная дилатация считалась эффективной при расширении просвета протока на 1/3 или возможности прохождения аппаратом зоны стриктуры при помощи бужирования. В случае неэффективности данных манипуляций, стриктуру считали «ригидной». При оценке «эластичности» *стриктуры* диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность теста составили 90%, 33,3% и 84,8%, соответственно.

На основании рассчитанной нами чувствительности, специфичности и общей точности теста в оценке визуальных изменений слизистой внепеченочных желчных протоков, выявлены следующие признаки доброкачественных стриктур: симметричная деформация просвета (ДЧ 93,5%, ДС 50%, ОТ 90,9%); эластичность

стриктуры (ДЧ 90%, ДС 33,3%, ОТ 84,8%); наличие налета фибрина на стенках или в виде нитей в просвете (ДЧ 70,4%, ДС 75%, ОТ 72,1%).

Холангиоскопия в диагностике холедохолитиаза

Холедохолитиаз среди пациентов контрольной группы выявлен у 31 больного, при этом у 5 больных он носил изолированный характер, а у 26 сочетался с доброкачественными стриктурами, что подтверждено при выполнении холангиоскопии. Причиной невыявленных камней при рентгеновском контрастировании являются мелкие, плотные конкременты, свободно перемещающиеся в просвете протока, с острыми краями. Также, холангиоскопия являлась важной диагностической процедурой после эндоскопической литотрипсии, позволяющей визуализировать не только осколки камней, не выявленные по холангиограмме, но и оценить целостность стенки протока. В 4 случаях выполнение холангиоскопии опровергло наличие камней в просвете протока. Это объясняется трудностями интерпретации холангиограммы после «адекватно» выполненной ЭПТ и многократных ревизий корзиной Dormia, что способствует попаданию в просвет протока мелких пузырьков воздуха, создающих при контрастировании дефекты наполнения, напоминающие микролиты.

Таким образом, у больных с заболеванием внепеченочных желчных протоков холангиоскопия позволяет получить прямую визуализацию билиарного дерева. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных стриктур желчных протоков с использованием холангиоскопии сложновыполнима. Тем не менее, нам удалось выявить некоторые типичные признаки для злокачественных стриктур, включающих в себя: изъязвление и инфильтрацию слизистой оболочки, нерегулярность сосудистого рисунка, асимметричность стриктуры. Для асимметричной деформации просвета ДЧ, ДС и ОТ составили 97,1%, 50% и 94,4%, соответственно; для воспалительных изменений 87,9%, 79,2% и 84,2%, соответственно; для нарушений сосудистого микрорельефа ДЧ 90,3%, ДС 75,5%, ОТ 88,6%, соответственно; для инфильтрации стенки ОЖП ДЧ 88%; ДС 80%; ОТ 86,7%, соответственно и для «изъеденности» слизистой оболочки ОЖП ДЧ 90,9%; ДС 100%; ОТ 91,7%, соответственно.

Для стриктур доброкачественного генеза характерны симметричная деформация просвета, диагностическая ценность данного признака составляет ДЧ 93,5%, ДС 50% и ОТ 90,9%; эластичность стриктуры, диагностическая ценность данного признака составляет ДЧ 90%, ДС 33,3% и ОТ 84,8% и наличие фибрина в просвете и по стенкам, диагностическая ценность данного признака составляет ДЧ 70,4%, ДС 75% и ОТ 72,1%.

Во время холангиоскопии щипцовая биопсия и браш-цитология выполняются прицельно, что позволяет точно идентифицировать генез стриктуры ВЖП.

3.3 Результаты исследования диагностической значимости ЭРХПГ с биопсией и ЭРХПГ с холедохоскопией и прицельной биопсией при стриктурах внепеченочных желчных протоков

В исследование включено 115 больных со стриктурой общего желчного протока, которым выполнялась биопсия: 41 пациент основной группы и 74 пациента контрольной группы.

Таблица 8 - Распределение пациентов в зависимости от генеза стриктуры (n=115)

Группы больных	Доброкач.стриктуры		Злокач.стриктуры		Всего	
	ОГ	17	14,8%	24	20,9%	41
КГ	35	30,4%	39	33,9%	74	64,3%
Итого	52	45,2%	63	54,8%	115	100%

Из таблицы 8 следует, что среди обследованных пациентов злокачественные стриктуры встречались чаще и составили 54,8%, а доброкачественные 45,2%.

Результаты исследования диагностической значимости ЭРХПГ с биопсией в диагностике злокачественных стриктур внепеченочных желчных протоков в контрольной группе

Результаты применения ЭРХПГ с биопсией под рентгенологическим контролем в диагностике злокачественных стриктур ВЖП представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Диагностическая значимость ЭРХПГ+биопсия в диагностике злокачественных стриктур общего желчного протока

Параметры	n=74
Истинно положительный результат	7 (9,4%)
Ложноположительный результат	10 (13,5%)
Ложноотрицательный результат	32 (43,2%)
Истинно отрицательный результат	25 (33,8%)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	17,9%
Диагностическая специфичность	71,4%
Прогностическая ценность положительного результата	41,2%
Прогностическая ценность отрицательного результата	43,9%
Общая точность теста	43,2%

В таблице 9 показано, что при выполнении биопсии под РТВ контролем обнаружено 7 злокачественных стриктур, впоследствии подтвержденных морфологически (ИП). У 10 пациентов с заподозренной злокачественной стриктурой морфологическое подтверждение не получено (ЛП). Таким образом, диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность метода составили 17,9%, 71,4% и 43,2%, соответственно.

Результаты диагностической значимости методики ЭРХПГ с холедохоскопией и биопсией под визуальным контролем в диагностике злокачественных стриктур внепеченочных желчных протоков

Результаты применения ЭРХПГ с холедохоскопией и биопсией под визуальным контролем в диагностике злокачественных стриктур внепеченочных желчных протоков в диагностике злокачественных стриктур представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Диагностическая значимость ЭРХПГ+ХС+биопсия у пациентов основной группы в диагностике злокачественных стриктур общего желчного протока

Параметры	n=41
Истинно положительный результат	19 (46,3%)
Ложноположительный результат	3 (7,3%)
Ложноотрицательный результат	5 (12,2%)
Истинно отрицательный результат	14 (34,1%)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	79,2%
Диагностическая специфичность	82,3%
Прогностическая ценность положительного результата	86,4%
Прогностическая ценность отрицательного результата	73,7%
Общая точность теста	80,5%

В таблице 10 продемонстрировано, что выполнение биопсии из подозрительных участков под визуальным контролем выявило 19 истинно положительных результатов, при этом по данным гистологического исследования дополнительно подтвержден злокачественный генез еще у 5 больных. Отсюда следует, что диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность и общая точность комбинированной методики ЭРХПГ+ХС+биопсия в диагностике злокачественных стриктур ОЖП составили 79,2%, 82,3% и 80,5%, соответственно.

Результаты исследования диагностической значимости комбинированной методики ЭРХПГ с холедохоскопией, конфокальной лазерной эндомикроскопией и биопсией под визуальным контролем в диагностике стриктур общего желчного протока

В исследование включено 102 пациента обеих групп со стриктурой внепеченочных желчных протоков. Среди которых 28 пациентов ОГ, которым выполнено ЭРХПГ+ХС+КЛЭМ+биопсия и 74 пациента КГ, которым выполнено ЭРХПГ+биопсия. Среди обследованных пациентов доброкачественные и злокачественные стриктуры находились в равном соотношении (50%).

При помощи комбинированного метода диагностики злокачественный характер стриктуры общего желчного протока заподозрен у 12 пациентов, из них у 11 он подтвержден гистологически (ИП). При исследовании послеоперационного материала у одного больного, заподозренный диагноз ХК был снят (ЛП) (таблица 11).

Таблица 11 – Диагностическая значимость комбинированной методики (ЭРХПГ+ХС+КЛЭМ+биопсия) в диагностике злокачественных стриктур общего желчного протока

Параметры	n=28
Истинно положительный результат	11 (39,3%)
Ложноположительный результат	1 (3,6%)
Ложноотрицательный результат	1 (3,6%)
Истинно отрицательный результат	15 (53,6%)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	91,7%
Диагностическая специфичность	93,7%
Прогностическая ценность положительного результата	91,7%
Прогностическая ценность отрицательного результата	93,7%
Общая точность теста	92,8%

В таблице 11 показано, что рассчитанная нами диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность метода в диагностике злокачественных стриктур общего желчного протока составили 91,7%, 93,7% и 92,8%, соответственно.

Таким образом, дифференциальная диагностика стриктур общего желчного протока остается одной из наиболее актуальных проблем эндоскопии, а раннее обнаружение холангиокарциномы трудновыполнимо. По данным литературы чувствительность ЭРХПГ с выполнением браш-цитологии для диагностики холангиокарциномы колеблется в пределах 20-70% (D.W. Victor et al., 2012; Geraci G. et al., 2008; Smith I. et al., 2012). Полученная нами диагностическая чувствительность ЭРХПГ с биопсией 17,9% сопоставимы с данными зарубежных коллег. Полученные при выполнении холангиоскопии данные чувствительности (79,2%), специфичности (82,3%) и общей точности (80,5%) в диагностике злокачественных стриктур, в целом сопоставимы с данными зарубежных исследований, использующих baby score (Fukuda Y. et al., 2005). Полученные нами чувствительность 91,7%, специфичность 93,8% и общая точность метода 92,8% сопоставимы с литературными данными. Комбинация холангиоскопии и КЛЭМ может повысить диагностическую чувствительность до 91,7% и специфичность до 93,7% (Othman M. O. et al., 2011; Shah R. J. et al., 2002).

Использование комплекса современных эндоскопических методик позволяет улучшить результаты диагностики и лечения пациентов с заболеваниями ВЖП и открывает перспективы ранней диагностики холангиокарциномы.

Алгоритм ведения пациентов с синдромом механической желтухи

На основании полученных данных в ходе исследования, разработан и рекомендован следующий алгоритм ведения пациентов с синдромом механической желтухи (рис. 4).

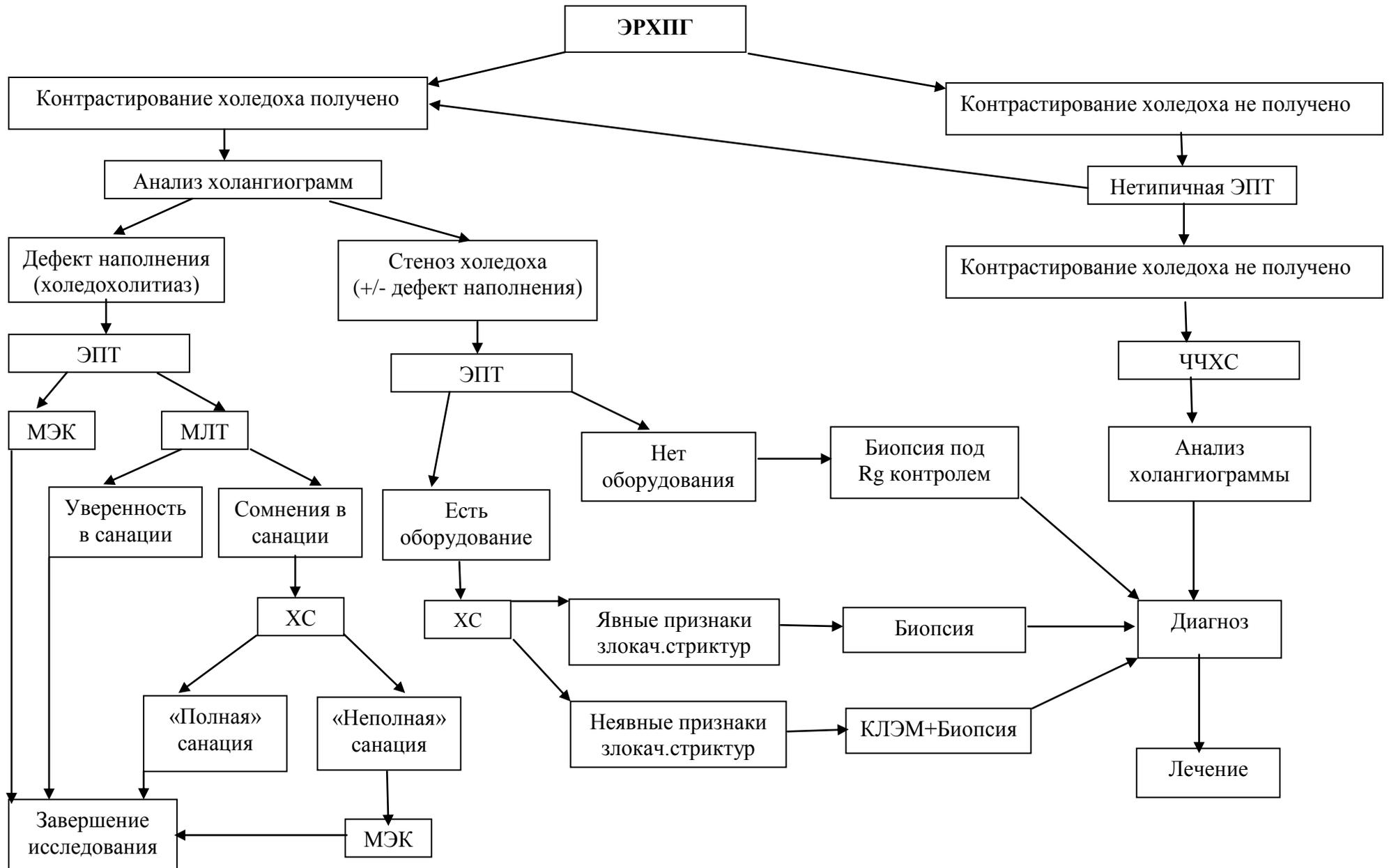


Рисунок 4 – Алгоритм ведения пациентов с синдромом механической желтухи

После успешной канюляции необходимой протоковой системы и полученного первичного контрастирования желчных протоков и выявления дефекта наполнения, стриктуры или их комбинации, показано выполнение ЭПТ. В случае дефекта наполнения ВЖП показано проведение МЭК или/и МЛТ с последующей холангиоскопией для оценки адекватности санации протоков. При наличии стриктуры или сочетании ее с дефектом наполнения, с целью дифференциальной диагностики, целесообразно выполнение комбинации методов: ХС, КЛЭМ и биопсии. В случае отсутствия контрастирования необходимой протоковой системы и неэффективности ЭПТ целесообразно выполнение ЧЧХС.

Выводы

1. Статистически значимых различий между доброкачественными и злокачественными стриктурами внепеченочных желчных протоков на основании прямой холангиографии не получено.
2. Критериями дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных стриктур при холедохоскопии является асимметричная деформация просвета, нарушение сосудистого микрорисунка слизистой, инфильтрация стенки и изъязвление слизистой, характерные для злокачественного поражения.
3. Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность биопсии под рентгенологическим контролем для злокачественных стриктур низка (17,9%, 71,4% и 43,2% соответственно), а прицельная биопсия во время холедохоскопии с применением конфокальной лазерной эндомикроскопии позволяет повысить её до 91,7%, 93,7% и 92,8%, соответственно.
4. Холангиоскопия и конфокальная лазерная эндомикроскопия показаны при наличии стенозов общего желчного протока неясного генеза для визуальной оценки стриктуры и прицельной биопсии, выполненной под КЛЭМ-навигацией.

Практические рекомендации

1. При проведении ЭРХПГ пациентам с механической желтухой с неудачами первичного контрастирования протоков необходимо использовать комплекс современных инструментов, а также раннюю нетипичную эндоскопическую папиллотомию.
2. Холангиоскопию целесообразно проводить всем пациентам с неясным генезом стенозов внепеченочных желчных протоков, а также после выполнения механической литотрипсии в случае сомнения в полной санации холедоха.
3. При выполнении холедохоскопии для облегчения проведения ультратонкого аппарата в желчный проток необходимо выполнять тотальную папиллосфинктеротомию и, при необходимости, баллонную дилатацию устья холедоха.
4. Для верификации генеза стриктур ВЖП целесообразно проведение прицельной биопсии под контролем холедохоскопии. При отсутствии

четких визуальных критериев злокачественного характера стеноза целесообразно выполнять конфокальную лазерную эндомикроскопию с последующей прицельной биопсией.

5. При изменении слизистой ВЖП и отсутствия в клинике КЛЭМ и холангиоскопа должна выполняться биопсия и браш-цитология из зоны стриктуры под рентгенологическим контролем.

6. Рутинное применение баллон-дилататора диаметром 8 и 10 мм не коррелирует с частотой успешной канюляции желчного протока ультратонким холангиоскопом.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшее изучение пациентов со стриктурами внепеченочных желчных протоков, в частности злокачественного генеза на ранней стадии, исходит из отсутствия подобных данных в литературе. Необходимо продолжить разработку визуальных критериев стриктур различного генеза внепеченочных желчных протоков с использованием холангиоскопии. КЛЭМ является новой методикой, использование которой внутри желчных протоков требует развития и наработки эндомикроскопических признаков на широких группах пациентов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ким Д.О., Ульянов Д.Н., **Фомичева Н.В.** Показания к атипичной папиллотомии способом транспанкреатического предрасщепления фатерова соска при невозможности стандартного канюлирования // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. - №4. - с.25-29.
2. **Фомичева Н.В.**, Ульянов Д.Н., Диагностика стриктур внепеченочных желчных протоков: оптимальные варианты решения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. - №6. - с.66-72.
3. Василенко О.Ю., Башилов В.П., Решетников Е.А., **Фомичева Н.В.** Современные методы диагностики и лечения синдрома механической желтухи // Кремлевская медицина Клинический вестник. – 2015. - №3. – с.34-39.
4. **Фомичева Н.В.**, Шулешова А.Г., Ульянов Д.Н., Данилов Д.В. Диагностика и лечение при синдроме механической желтухи // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. - №4. - с.27-34.
5. **Фомичева Н.В.**, Шулешова А.Г., Ульянов Д.Н., Данилов Д.В. Комбинированный метод в диагностике доброкачественных стриктур общего желчного протока // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – №4. – с.29.
6. **Фомичева Н.В.**, Шулешова А.Г., Ульянов Д.Н., Данилов Д.В. Комбинированный метод в диагностике злокачественных стриктур общего желчного протока // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – №4. – с.29.
7. Ульянов Д.Н., Балалыкин А.С., Гвоздик В.В., Шулешова А.Г., **Фомичева Н.В.** Нетипичная эндоскопическая папиллотомия. М.: ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. – 2017. – 38 с.
8. Шулешова А.Г., Балалыкин А.С., Данилов Д.В. **Фомичева Н.В.** Результаты рентгено-эндоскопической диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков // Медицинский алфавит. – 2018. – 20(357). – с.42-47.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БСДК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки
ВЖП – внепеченочные желчные протоки
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
КЛЭМ – конфокальная лазерная эндомикроскопия
МЛТ – механическая литотрипсия
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
МЭК – механическая экстракция конкремента
НЭПТ – нетипичная эндоскопическая папиллотомия
ОЖП – общий желчный проток
СПХДС – супрапапиллярная холедоходуоденостомия
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХС – холангиоскопия
ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия
ЭПТ – эндоскопическая папиллотомия
ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
NBI (narrow band imaging) – технология узкоспектральной эндоскопии