

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение  
Дополнительного профессионального образования  
«Центральная Государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента Российской Федерации

*На правах рукописи*

Фомичева Наталья Владимировна

**«Холангиоскопия и конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике  
заболеваний внепеченочных желчных протоков»**

Шифр и наименование специальности: 14.01.17 «Хирургия» (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: профессор кафедры хирургии  
с курсами эндоскопии и детской хирургии  
д.м.н. Шулешова Алла Григорьевна

Москва – 2018

## Оглавление

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>3</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. Обзор литературы.....</b>	<b>10</b>
1.1 Актуальность проблемы диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков.....	10
1.2 ЭРХПГ и другие современные методы диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков.....	13
1.3 История развития холангиоскопии. Роль холангиоскопии в диагностике заболеваний внепеченочных желчных протоков.....	23
1.4 Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний внепеченочных желчных протоков.....	30
<b>ГЛАВА 2. Материалы и методы.....</b>	<b>34</b>
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений.....	35
2.2 Общая характеристика методов обследования.....	43
2.3 Статистическая обработка результатов.....	57
<b>ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований.....</b>	<b>60</b>
3.1 Результаты рентген-эндоскопической диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков.....	60
3.2 Результаты холангиоскопии в диагностике заболеваний внепеченочных желчных протоков.....	69
3.3 Результаты исследования диагностической значимости ЭРХПГ+биопсия и комбинированных методик (ЭРХПГ+ХС+биопсия) и (ЭРХПГ+ХС+КЛЭМ+биопсия) в диагностике стриктур общего желчного протока.....	87
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>102</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>112</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>113</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>114</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>115</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- NBI – narrow band imaging (технология узкоспектральной визуализации)
- FISH - fluorescence in situ hybridization (флюоресцентная гибридизация in situ)
- БДС – большой дуоденальный сосочек
- ВЛХЭ – видеолапароскопическая холецистэктомия
- ГПП – главный панкреатический проток
- ЖКБ – желчнокаменная болезнь
- КЛЭМ – конфокальная лазерная эндомикроскопия
- КТ – компьютерная томография
- МЖ – механическая желтуха
- МЛТ – механическая литотрипсия
- МЭК – механическая экстракция камней
- НБД – назобилиарное дренирование
- НЭПТ – нетипичная эндоскопическая папиллотомия
- ОЖП – общий желчный проток
- ОКХ – острый калькулезный холецистит
- ПБЗ – панкреатобилиарная зона
- ПЖ – поджелудочная железа
- ПСХ – первичный склерозирующий холангит
- СПХДС – супрапапиллярная холедоходуоденостомия
- ТИП – тонкоигольная пункция
- ТОХ – терминальный отдел холедоха
- УЗИ – трансабдоминальное ультразвуковое исследование
- ХКХ – хронический калькулезный холецистит
- ХС – холангиоскопия
- ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия
- ЭПТ –эндоскопическая папиллотомия
- ЭРХПГ –эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
- ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

## **Введение**

### **Актуальность проблемы**

В настоящее время число заболеваний органов панкреатобилиарной зоны продолжает увеличиваться. Среди них важное место занимает желчнокаменная болезнь (ЖКБ). В последнее время отмечается тенденция к увеличению количества больных ЖКБ в 2 раза в среднем за каждые 10 лет.

Увеличение заболеваемости в свою очередь сопровождается увеличением частоты осложненных форм желчнокаменной болезни, в частности холедохолитиаза, который ведет к развитию угрожающих жизни осложнений, устранение которых требует проведения зачастую сложных и травматичных хирургических вмешательств (Гальперин Э.И., 2011; Балалыкин А.С., 2012; Воротынцев А.С., 2012; Алиев Ю.Г., 2013).

Рост числа пациентов со стриктурами внепеченочных желчных протоков (ВЖП) различного генеза происходит на фоне роста числа пациентов со злокачественными новообразованиями органов панкреатобилиарной зоны, составляющими около 15% всех злокачественных опухолей пищеварительного тракта. В этих случаях точный дифференциальный диагноз желчных стриктур имеет ключевое значение для правильного выбора хирургической тактики (Каприн А.Д. и др., 2015; Brugge 2013).

В настоящее время для диагностики стриктур ВЖП широко используются косвенные методы визуализации: трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), эндоскопическая ультрасонография (ЭУС), магнитно-резонансная холангиография (МРХГ). Однако, частота неуточненной патологии лучевыми методами составляет до 30% (Бобоев Б.Д., 2012).

Несмотря на повышение доступности различных высокочувствительных неинвазивных методов диагностики частота выявляемости рака желчевыводящих путей на ранних стадиях практически не повысилась.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) является основным методом диагностики и лечения стриктур ВЖП различного генеза, осложненных форм желчнокаменной болезни, в частности,

холедохолитиаза. В случае множественных мелких камней, или после выполненной литотрипсии, проведение холангиограммы часто недостаточно. Сгустки крови, а также пузырьки воздуха, попадающие в просвет протока после выполненной эндоскопической папиллотомии (ЭПТ) и манипуляций различными инструментами, представляют собой дефекты наполнения, затрудняющие проведение дифференциальной диагностики по данным холангиограммы.

Совершенствование и применение новых эндоскопических методов диагностики и лечения, в частности транспапиллярной холангиоскопии (ХС), позволяет проводить дифференциальную диагностику «дефектов наполнения», не поддающихся интерпретации по данным холангиограммы. При этом в России встречаются только отдельные публикации, посвященные диагностической ценности данной методики. В нашей стране холангиоскопия выполняется в отдельных клиниках.

По данным крупного мультицентрового исследования чувствительность биопсии даже под визуальным контролем в диагностике природы стриктуры не превышает 49%, достигая 66% лишь при внутрипротоковой неоплазии (Jong Но Moon, 2013; Lee T.Y., 2016).

Браш-цитология, проводимая под рентгенологическим контролем, позволяет получить материал при низком уровне осложнений и её специфичность достигает 75% при небольшом количестве ложноположительных результатов. Однако чувствительность составляет от 20% до 68% в большинстве исследований (Meining A., 2008; David W.Victor, 2012).

В последнее время в мире все чаще применяется конфокальная лазерная эндомикроскопия (КЛЭМ), в том числе внутрипротоковая. В зарубежной и отечественной литературе появились отдельные сообщения о результатах проведения холангиоскопии и КЛЭМ (Сазонов Д.В., 2014; Meining A., 2011). Однако еще не установлена их роль и место в диагностике стриктур ВЖП, нет четких критериев и описательного протокола холангиоскопии и эндомикроскопических картин в дифференциальной диагностике генеза стриктур

ВЖП, не определены показания и противопоказания. Не установлена информативность и точность данных методик.

Возросли диагностические и лечебные возможности с применением малоинвазивных вмешательств на ранних стадиях заболевания, но, тем не менее, диагностика опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны (ПБЗ) трудна, поскольку не только на ранних стадиях развития, но и при наличии сформировавшегося объемного образования заболевание может протекать бессимптомно, либо с диспепсическими жалобами неясного генеза.

Таким образом, совокупность вышеописанных факторов объясняет актуальность данного исследования.

### **Цель исследования**

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 основе 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.

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

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 клинико-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, выполнение биопсии из зоны стриктуры для морфологической верификации). Исползованная 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 рентген-телевизионным контролем.
3. При стриктурах внепеченочных желчных протоков неясного генеза этапность применения уточняющих методов диагностики позволяет оптимизировать алгоритм обследования пациентов.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность полученных 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.

#### **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.

**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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Актуальность проблемы диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков.

Диагностика причин механической желтухи и ее лечения продолжает являться одной из самых сложных и актуальных проблем urgentной хирургии. Основными причинами механической желтухи являются желчные камни и стриктуры желчных протоков различного генеза.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) диагностируется у 10-20% взрослого населения [21,134,196]. В последнее время отмечается тенденция к увеличению количества больных ЖКБ [33]. Рост заболеваемости в свою очередь сопровождается увеличением частоты осложненных форм желчнокаменной болезни, в частности холедохолитиаза [1,3,25].

Достаточно часто встречается рубцовый стеноз БДС в сочетании с холедохолитиазом, особенно микролитами (конкрементами, не превышающими в размере 3мм). Микролиты, мигрируя с током желчи через канал БДС, травмируют его слизистую, вызывая воспаление желчных путей и спазм сфинктерного аппарата.

Увеличивается количество пациентов со стриктурами внепеченочных желчных протоков различного генеза на фоне роста числа пациентов со злокачественными новообразованиями органов панкреатобилиарной зоны составляющими около 15% всех злокачественных опухолей пищеварительного тракта [36,58]. Большое значение для правильного выбора хирургической тактики имеет точный диагноз при поражении ВЖП [35,92,93,114,115].

Доброкачественная этиология стриктур включает в себя: воспаление, (в частности сопровождающее первичный склерозирующий холангит), острый панкреатит со сдавлением желчного протока отечной головкой, хронический псевдотуморозный панкреатит, ятрогения (ранение, коагуляционная травма или перевязка магистрального желчного протока), паразитарная инвазия.

Последствия интраоперационных повреждений желчных протоков, особенно не замеченных во время операции, могут быть катастрофическими,

часто являются причиной смерти после дальнейших реконструктивных операций или, при благоприятном исходе повторных операций, могут вызывать инвалидизацию молодого, трудоспособного пациента.

Доброкачественные опухоли внепеченочных желчных протоков встречаются редко. Это папилломы, аденомы, фибромы, липомы, полипы и гранулемы. Есть единичные описания доброкачественных кистозных изменений стенки желчных протоков, вызывающие интермиттирующую обтурационную желтуху. Доброкачественные опухоли в большинстве случаев небольшие и клинически они никак не проявляются. Лишь некоторые из них становятся причиной обтурационной желтухи, чаще аденома Фатерова сосочка.

Злокачественные процессы, приводящие к желчным стриктурам, следующие: опухоли зоны головки поджелудочной железы, рак желчного пузыря, а также метастазирование в ворота печени. Встречаются и такие крайне редкие состояния, как лимфома желчного пузыря и метастазирование рака легкого в желчный проток [121], которые также могут привести к механической желтухе.

Среди злокачественных опухолей ВЖП чаще всего встречаются медуллярные аденокарциномы с различной степенью дифференциации, некоторым присущ характер скирра. Инфильтративно-растущие карциномы преобладают в собственно протоках, папиллярные формы – в области сосочка. Пораженный проток или сужен кольцеобразной злокачественной стриктурой или закрыт выступающей опухолью.

Стриктуры сходные с рубцовыми даёт так называемая склерозирующая карцинома, сопровождающаяся выраженным реактивным рубцеванием окружающей ткани. Она растёт медленно и поздно метастазирует. Часто её трудно макроскопически отличить от доброкачественного склерозирующего холангита. Опухоли внепеченочных протоков чаще всего образуются на слиянии ВЖП, в месте отхождения пузырного протока, в терминальном отделе протока с сосочком; в эту область также прорастает карцинома ГПЖ, поражающая желчный проток вторично.

Карциномы ВЖП инфильтрируют стенки протока, превращая его в ригидную трубку, и разрастаются, главным образом в проксимальном направлении. Они распространяются также и по лимфатическим путям и лишь позже поражают метастазами печень. Карциномы терминального отдела холедоха и сосочка могут прорасти в ГПЖ, но чаще бывает наоборот.

Карциноме поджелудочной железы больше свойственно прорастание в окружающие ткани и распространение за пределы органа, воспалению поджелудочной железы – некрозы Бальцера и инфильтрация.

Несмотря на прогресс в развитии онкологии и хирургии, рак поджелудочной железы (ПЖ) остается одним из самых тяжелых заболеваний с неблагоприятным исходом. Мировая онкологическая статистика за 2002 год свидетельствует о том, что рак ПЖ по заболеваемости занимает 13 место для обоих полов, а по смертности 8-е [42]. Заболеваемость раком ПЖ составляет 8,6 на 100000 в России. Средний возраст заболевших мужчин 63-64 года, женщин 68-69 лет [42]. Среди всех случаев выявленного рака ПЖ только 10-15% до операции представляются клинически резектабельными, а реально резекция возможна не более, чем у половины из этого числа.

В большинстве случаев рак ПЖ локализуется в её головке (63,8%), реже поражается тело (23,1%) и еще реже – хвост (7,2%), в остальных 5,9% встречаются сочетание поражения, иногда распространяющееся на всю железу.

По степени морфологической дифференцировки выделяют высокодифференцированную, умереннодифференцированную и низкодифференцированную аденокарциномы.

Аденокарцинома ПЖ быстро инфильтрирует окружающие ткани и рано метастазирует. Отдаленные метастазы обнаруживаются во время операции у 43,4% больных, стадированных по данным предоперационного обследования как M<sub>0</sub>. Клинически даже ранние раки ПЖ являются биологически поздними.

Основными синдромами, наблюдаемыми при различных поражениях ПЖ, включая опухоли, по данным М.В. Данилова и В.Д. Федорова являются: болевой, клинические проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ

(снижение массы тела, нарушения стула, признаки стеато- и креатореи); клинические проявления внутрисекреторной недостаточности (скрытый или явный сахарный диабет); синдром билиарной гипертензии; нарушение проходимости 12-ти перстной кишки; сегментарная портальная гипертензия; симптомы поражения центральной нервной системы.

Протоковые карциномы БДС отличаются небольшими размерами и инфильтративной формой роста, быстро стенозируют общий желчный и панкреатический протоки, манифестируя желтухой и симптомами панкреатита.

Гистологические особенности этих опухолей сходны с протоковой карциномой ПЖ: большое количество фиброзной ткани с хорошо выраженной сосудистой сетью, среди которой видны мелкие раковые ячейки, состоящие из полиморфных клеток, иногда образующих кисты и полости, выстланные одним или несколькими слоями раковых клеток. В ядрах отмечается большое количество митозов, нередко патологических, иногда встречаются несколько ядрышек в одном ядре.

Успехи, достигнутые в улучшении результатов диагностики и лечения заболеваний ВЖП в последние годы, не решили всех связанных с ними вопросов, особенно, что касается холангиокарциномы. Ошибки и неточности, несвоевременность диагностики заболеваний ВЖП до настоящего времени обуславливают большое количество неудовлетворительных результатов лечения органов билиарной зоны.

## **1.2 ЭРХПГ и другие современные методы диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков**

На современном этапе развития медицины для осуществления диагностики механической желтухи используются: ультразвуковое исследование (УЗИ), эндоскопическая ультрасонография (ЭУС), магнитно-резонансная холангиография (МРХГ). Эффективность этих методов диагностики, по данным различных авторов, составляет от 70% до 90% [161,186]. Основным методом диагностики и лечения заболеваний внепеченочных желчных протоков является

ЭРХПГ. Лишь в США ежегодно выполняется около 500 тыс. ретроградных вмешательств. ЭРХПГ обеспечивает изучение анатомии билиарного дерева, его анатомических изменений, стриктур и внутрипротоковых дефектов. Однако данная технология не позволяет дифференцировать биологическую природу повреждений желчных протоков и определить их внутрипротоковое распространение. Кроме того, исследование не дает информацию о поражениях слизистой органов билиарной системы, которые не проникают в просвет органа [34,37]. Однако холангиограмма позволяет четко определить наличие стриктуры и ее уровень, наличие дефектов наполнения. На основании данных холангиограммы ориентируются на четыре основных признака нарушения эвакуации контрастного вещества: 1) симптом «писчего пера» характеризуется наличием остроконечного треугольного сужения в терминальном отделе и расширением холедоха проксимальнее зоны стриктуры; 2) симптом «клешни» - характерен для вклиненного конкремента: контрастное вещество образует «затек» вокруг камня, однако в связи с вклиниванием конкремента, сброса контраста в кишку нет; 3) симптом «крысиного хвоста» на холангиограмме представлен нитевидным сужением просвета холедоха; 4) симптом «ампутации» на рентгенограмме представлен как высокий обрыв контраста (на 3-4 см выше большого дуоденального сосочка) в виде четкой прямой линии [14].

ЭРХПГ с выполнением эндоскопической папиллотомии (ЭПТ) в настоящее время применяется с лечебно-диагностической целью и является наиболее функциональным методом лечения заболеваний внепеченочных желчных протоков [81,82,84,85]. В нашей стране эндоскопическая папиллотомия впервые была проведена Д.Ф. Благовидовым и сотрудниками в 1976 г. По данным, как отечественных, так и зарубежных авторов, операции на большом дуоденальном сосочке по сравнению с супрадуоденальной холедоходуоденостомией являются наиболее сложными. Данные о послеоперационных осложнениях и летальности противоречивы и, зависят от опыта и квалификации врачей [65,81,84]. В функциональном отношении операции на БДС по сравнению с холедоходуоденоанастомозом являются несомненно более физиологичными

вмешательствами. Это обусловлено тем, что наряду с сохранением обычного пути желчеоттока ликвидация стеноза сфинктера Одди создает условия для лучшего дренирования не только желчевыводящих путей, но и протоков поджелудочной железы; кроме того, здесь не создается анатомических условий для формирования так называемого слепого мешка [7,8,39,60,92,93]. Многолетний клинический опыт отечественных и зарубежных коллег показал, что ЭПТ, проводимая через эндоскоп, в функциональном отношении не уступает аналогичному трансдуоденальному вмешательству, в то же время обладает рядом преимуществ перед последним [8,60,94,108].

Применение различных вариантов ЭПТ позволило повысить эффект лечения холедохолитиаза до 81-94,5%, папиллостеноза до 95-100% и сочетания холедохолитиаза с папиллостенозом до 91-95,2%. У 5-12% пациентов не удается выполнить ЭПТ. Частота осложнений колеблется в пределах 6-10%, а летальность 1-4% (Корнилов Ю.М., Дадаев Р.С., Lambert M.E.). Осложнениями ЭПТ являются: вклинение камня в терминальный отдел холедоха с развитием желтухи и холангита (3-5%), ретродуоденальная перфорация (0,5-1,2%), кровотечение (1-6%) и панкреатит (2-4%). Отдаленные результаты операции ЭПТ у большинства пациентов хорошие, но стеноз и рецидив холедохолитиаза все-таки имеют место (3-5%) [8,131,132].

Несмотря на прогресс современных методов визуализации особенно трудна диагностика холангиокарциномы, что обусловлено особенностями ее роста – опухоль чаще распространяется вдоль и внутри стенки протока, а не радиально. Холангиокарцинома развивается из эпителиальных клеток желчных протоков и является прогностически неблагоприятным заболеванием. Выявлен широкий спектр факторов риска холангиокарциномы, ни один из которых не является облигатным [163]. У холангиокарциномы собственно опухолевый массив на ранних стадиях, как правило, отсутствует и традиционные скрининговые методы диагностики – УЗИ, КТ и МРХГ – имеют не только ограниченную чувствительность, но и низкую специфичность [105].

В странах Европы и Северной Америки заболеваемость холангиокарциномой составляет 1-2 случая на 100 000 населения в год, но её уровень растёт в течение последних десятилетий. Опухоль поражает преимущественно внепеченочные желчные протоки: 60-80% в воротах печени (опухоль Клацкина) и 10-30% в дистальных отделах протока [74].

По данным Московского научно-исследовательского онкологического института, им. П.А. Герцена, опубликованным в 2015г., в России заболеваемость холангиокарциномой увеличилась с 2003 по 2013 г. с 1,99 до 2,3 на 100 000 населения в год [28,42].

В большинстве случаев холангиокарцинома развивается на фоне первичного склерозирующего холангита, сочетающегося с язвенным колитом. Считается, что риск развития холангиокарциномы повышается при следующих врожденных кистозных заболеваниях: фиброз печени, кистозные расширения внутрипеченочных протоков (синдром Кароли), кисты холедоха, поликистоз печени, микрогамартумы (комплексы фон Мейенберга), а также при билиарном циррозе [25,42].

В тех случаях, когда у пациентов уже имеется сопутствующая патология ПБЗ, ранняя диагностика холангиокарциномы значительно затруднена вследствие уже имеющихся морфофункциональных изменений данной области, а также ориентированностью врача на установленную ранее патологию [42].

Особенно сложна диагностика холангиокарциномы у больных страдающих хроническим псевдотуморозным панкреатитом, холангитом, рубцовыми стриктурами внепеченочных желчных протоков, так как в большинстве случаев одной из составляющих частей комплексного лечения является эндоскопическое протезирование или стентирование желчных протоков. Находящийся в просвете протока стент делает невозможным взятие биопсийного материала для цито- или гистологического исследования без предварительного его удаления. Кроме того, длительное нахождение стента в желчном протоке неизбежно вызывает визуальные и морфологические изменения эпителия, что затрудняет своевременную диагностику холангиокарциномы [118,42].



Трансформация тканевой структуры желчных протоков по злокачественному типу ассоциирована с рядом мутаций генома. На сегодняшний день описан широкий спектр мутаций протоонкогенов и генов-онкосупрессоров при новообразованиях желчевыводящей системы, приводящих к неконтролируемой пролиферации, дифференцировке, супрессии апоптоза и, как следствие, к злокачественной трансформации [54,182]. Этот список включает мутации таких протоонкогенов, как: c-erb-b2, c-met, K-ras, c-myc, а также генов супрессоров опухоли: p53 и bcl-2 [54,182]. К сожалению, детальных данных о молекулярно-патогенетических аспектах формирования злокачественных новообразований желчевыводящей системы мало по сравнению с более распространенными опухолями ЖКТ.

Для более точной дифференцировки локализации опухоли в печеночных протоках нередко используют классификацию Bismuth-Corlette [182]. В соответствии с данной классификацией различают следующие типы:

I – опухоль общего печеночного протока без инфильтрации его бифуркации;

II – опухолевая инвазия в области бифуркации общего печеночного протока;

IIIa – преимущественная инвазия зоны бифуркации общего печеночного протока и правого печеночного протока;

IIIb – преимущественная инвазия зоны бифуркации общего печеночного протока и левого печеночного протока;

IV – опухолевое поражение обоих печеночных протоков или мультифокальное распространение процесса.

Большинство пациентов с впервые установленным диагнозом холангиокарцинома погибают в первый год после выявления заболевания, что обусловлено поздней диагностикой и запущенностью опухолевого процесса. Даже при операбельной стадии 5-летняя выживаемость не превышает 15% [87,28]. В исследовании De Oliveira и соавт. (2007 г.), несмотря на наличие негативных краев резекции в 78% случаев, метастазы в лимфатических узлах

отмечены у 60% пациентов [28,126]. По данным другого исследования, резектабельность при холангиокарциноме составила 56%, при этом III стадия или выше встречалась у 60% пациентов, прошедших резекцию [28].

Однако при стадии T1 прогноз после хирургической резекции очень хороший, а 5-летняя выживаемость достигает 100%. При стадии T1 опухоль ограничена стенкой протока и локализуется в пределах слизистой или фибромышечного слоя, без вовлечения лимфатических узлов. Поэтому для улучшения отдаленных результатов лечения пациентов с холангиокарциномой внепеченочных желчных протоков большое внимание следует уделять ранней диагностике причин механической желтухи.

По данным исследования, проведенного в Индии у 429 пациентов с механической желтухой, УЗИ выявило обструкцию протока в 89% случаев с чувствительностью локализации уровня обструкции 94% [184]. Российские исследователи сообщают о возможности визуализации общего печеночного и супрадуоденального отдела общего желчного протока лишь в 75-80% случаев, а ретродуоденальный, панкреатический и ампулярный отделы визуализируются лишь в 10-15% наблюдений [12,13]. По данным Э.И. Гальперина информативность УЗИ об уровне блока составляет около 78% [25]. Следует отметить, что изменения при холангиокарциноме в ряде случаев не отличаются от таковых при метастатическом поражении [117]. КТ оказалось информативным только при наличии опухолевых масс в просвете протока и наличии отдаленных метастазов. Данные проспективного исследования индийских ученых, проведенного у 54 пациентов с обструктивной желтухой, показали, что чувствительность КТ в определении генеза стриктуры составила 79,2%, специфичность 79,4%, диагностическая точность – 79,3% [189]. По данным T.Rösch и соавторов, чувствительность и специфичность КТ в диагностике злокачественных стриктур составляет 77% и 63% соответственно [177]. При КТ органов брюшной полости возрастает вероятность ложноотрицательных результатов опухолей головки поджелудочной железы размерами меньше 3 см, если они не блокируют главный панкреатический проток [101].

Информативность КТ в диагностике заболеваний ПЖ оценивается в пределах 77-91% [101].

МРТ брюшной полости обеспечивает по существу ту же самую информацию, что и КТ.

ЭРХПГ часто используется, как метод диагностики рака ПЖ позволяя обнаружить сужение или дилатацию терминального отдела холедоха, обструкцию или стеноз ГПП. Проведение щеточной браш-цитологии из желчевыводящих протоков, при раке головки ПЖ, позволяет получить цитологический материал опухоли в 46-71% (в случае прорастания опухоли в холедох) [124,138].

Магнитно-резонансная холангиография позволяет получать изображения желчных протоков, не уступающие ЭРПХГ, однако, «статичность» изображения является недостатком метода. Кроме того, метод обладает низкой точностью в определении степени стриктур и не дает полной информации о распространении опухолевого процесса относительно гепатикохоледоха (при инвазивном росте) и уровне фиброзных изменений при доброкачественных рубцовых стриктурах, что затрудняет выбор хирургической тактики [30,128,152].

По данным проспективного исследования чувствительность и специфичность МРХГ в диагностике холангиолитиаза достигает 90%, при этом отсутствует риск осложнений, наблюдаемых после ЭРХПГ [173,193]. Эффективность ЭУС в диагностике холангиолитиаза по данным отдельных авторов достигает 100% [17]. Однако, при наличии воспаления и/или желчной «замазки» (sludge) в протоках - специфичность ЭУС и МРХГ в диагностике холангиолитиаза ниже. Кроме того, ни одна диагностическая методика не позволяет выполнить литоэкстракцию [9,100,128]. Проведение интраоперационной холангиографии сопряжено с удлинением времени операции и лучевой нагрузкой на больного и персонал [29,49,56,74]. При этом высокая чувствительность способа сомнительна, поскольку по данным крупного зарубежного исследования, выполнение холангиоскопии после рентгенологически «адекватной» санации в 29% случаев выявило пропущенные камни [171]. После удаления камней контрольная холангиография не всегда

проводится, следовательно, возрастает вероятность оставления мелких камней или осколков, а, как было продемонстрировано в двух крупных исследованиях, фрагментирование камней во время экстракции ведет к рецидиву холангиолитиаза [121,150,165]. Дополняющим методом к интраоперационной холангиографии является интраоперационное УЗИ, которое является одним из наиболее эффективных методов как для обнаружения микрохоледохолитиаза, так и внутрипеченочных камней [78].

Ainsworth AP. et al. провели ретроспективную оценку эффективности ЭУС, МРХГ и ЭРХПГ у 163 пациентов с желтухой, с точки зрения экономических затрат исследования пациентов с патологией ЖВП. В результате проведенного анализа общая точность МРХГ, ЭУС и ЭРХПГ составила 91%, 93% и 92% соответственно. При этом 52% пациентам потребовалось дополнительно проведение ЭРХПГ. Таким образом, в популяции пациентов даже с вероятностью терапевтического ЭРХПГ (52%), транспапиллярная манипуляция была наиболее экономически выгодной [102]. Carlos RC. et al. также оценили экономическую эффективность обследований: МРХГ, ЭУС и ЭРХПГ у 30 пациентов, проведенных в течение первых 24 часов. В анализ были включены дополнительные затраты на постановку правильного диагноза, а также ложноположительные результаты. По сравнению с первоначальным проведением ЭРХПГ, ЭУС - ЭРХПГ продемонстрировало 72% патологии желчевыводящих путей и, снижение осложнений, связанных с ЭРХПГ на 60%. Соответствующее выполнение МРХГ – ЭРХПГ показало 48% и 40% соответственно. Первичное выполнение ЭУС и МРХГ снизило потребность в выполнении ЭРХПГ на 69% и 49% соответственно. Однако, при ложноположительных результатах, последующее выполнение ЭРХПГ значительно повышает стоимость диагностики. В заключении, авторы пришли к неоднозначному выводу, что первичное выполнение ЭУС или МРХГ являются менее дорогостоящими, чем первичное выполнение ЭРХПГ, однако распространенность желчнокаменной болезни и процедурные издержки влияют на добавочную экономическую стоимость [115]. В результате анализа литературы мы встретили небольшое количество публикаций

о возможности проведения одномоментных лечебных и диагностических манипуляций во время ЭРХПГ, таких как: холангиоскопия, ВУС (внутрипротоковая ультрасонография), выполнение биопсии, экстракция камней, ревизия и санация билиарного дерева.

Материал из области стриктуры, полученный при выполнении ЭРХПГ, чрескожной чреспеченочной холангиостомии или при тонкоигольной пункции под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС), может явиться окончательным этапом диагностического алгоритма, при условии получения адекватного количества тканевого материала. Браш-цитология позволяет получать материал при низком уровне осложнений и по данным зарубежных авторов (Mansfield J.C., Govil H, U.Baris) ее специфичность высока при небольшом количестве ложноположительных диагнозов. Однако чувствительность оказалась неудовлетворительно низкой – не более 20% в большинстве исследований [145,126,161,184]. G.Geraci и F.Pisello предложили забирать для цитологического исследования желчь, однако, это не повысило информативность – лишь у 40 (61,5%) из 60 больных были найдены клетки. При этом частота ложноотрицательных заключений составила 75%. В то же время, авторы подчеркивают, что не было отмечено ни одного ложноположительного результата [134]. Американскими учеными проведено исследование по оценке чувствительности браш-цитологии до и после баллонной дилатации. Чувствительность до и после дилатации оказалась невысокой – 31% и 35% соответственно, в то время как забор материала одновременно и до, и после дилатации повысил чувствительность до 44%. В целях повышения чувствительности данного метода авторы рекомендуют использовать одноразовые щетки, выполнять как можно больше экскурсий в области стриктуры и, по возможности, приглашать в операционную цитолога для оценки информативности материала в реальном времени [123]. По данным проспективного исследования, проведенного в клинике Мейо, технология FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ* – метод основан на способности ДНК или РНК образовывать устойчивые гибридные молекулы с ДНК/РНК-зондами

непосредственно на препаратах) позволяет повысить эффективность рутинной браш-цитологии: при проксимальных стриктурах чувствительность повышается с 9% до 63%, а при дистальных с 41% до 59% [166]. Авторы подчеркивают, что в случаях, когда стандартная цитология была неинформативна, методика FISH в совокупности с исследованием ДНК клеточного материала позволили достичь чувствительности в 65% при прогностической точности в 92% у больных с проксимальной локализацией стриктуры, которая является наиболее сложной для рутинной цитологической диагностики.

По данным других зарубежных авторов чувствительность при взятии материала путем щипцовой биопсии колеблется от 43-81%, браш - цитологии 30-57%, тонкоигольной аспирации 26-62% [151,173].

Чувствительность стандартной щипцовой биопсии, выполненной во время ЭРХПГ, в дифференциальной диагностике генеза стриктуры по данным отдельных авторов достигает 87-89% [142]. По данным ретроспективного исследования Y.Fukuda et al. при невысокой чувствительности в 58% специфичность биопсии в определении природы стриктуры составила 100% [133]. В то же время по данным мультицентрового исследования (N=144) T.Itoi, H.Maguchi et al. при хорошей чувствительности (87%) специфичность не превышала 79% [142]. В проспективном мультицентровом исследовании (N=297) было отмечено, что лишь при внутрипросветном росте, чувствительность биопсии в диагностике злокачественного генеза стриктуры достоверно возрастает с 49 до 66% [119].

В настоящее время эффективность этого направления хирургии еще более увеличилась благодаря внедрению визуальных методов диагностики – холангиоскопии. Часто эта методика служит дополнением к ЭРХПГ. [170,191,151]. Наибольшее распространение этот метод получил за рубежом. Например, по данным Y. Fucuda и соавторов чувствительность ЭРХПГ с совместным выполнением пероральной холангиоскопии с целью диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков позволяет повысить

диагностическую эффективность с 58% до 93% [143]. В нашей стране холангиоскопия выполняется лишь в отдельных клиниках.

### **1.3 История развития холангиоскопии. Роль холангиоскопии в диагностике заболеваний внепеченочных желчных протоков.**

Первый оптический холедохоскоп был описан McIver в 1941 году и использован во время операции для исследования желчных протоков. Первая пероральная холангиоскопия была выполнена в 1975 году прототипом холангиоскопа, который был достаточно тонким для прохождения через канал дуоденоскопа [151]. Концепция проведения меньшего аппарата к зоне операции с помощью большего позже получила название «mother-baby» и «mother-daughter», а сам холангиоскоп «дочерний аппарат» («baby-scope»). Дочерний аппарат должен быть меньше по диаметру, чем рабочий канал материнского дуоденоскопа, и длиннее его. Прототип холангиоскопа был волоконно-оптическим, имел низкое качество изображения и был лишен подвижности, возможности орошения и введения инструментов. Несмотря на указанные недостатки, было показано, что пероральная холангиоскопия осуществима.

В середине 1980 годов производители продемонстрировали второе поколение холангиоскопов. У этих аппаратов появилась подвижность дистального конца и рабочий канал, который предлагалось использовать как для орошения, так и для инструментов.

В конце 1990 годов и в начале нового тысячелетия, достижения в области технологий визуализации привели к созданию видеохолангиоскопов с улучшенным качеством изображения и возможностью визуализации в NBI-спектре [141,142]. В настоящее время имеются сообщения о возможности использования обоих аппаратов системы, с помощью специально сконструированных приспособлений, одним из которых является система SpyGlass, представленная впервые в 2005 году. Видеоблок системы также является оптоволоконным, что, несомненно, сказывается на качестве получаемого изображения. Проведение ХС возможно в трех вариантах: 1) при помощи

короткого аппарата во время проведения «открытой» или лапароскопической операции через холедохотомическое отверстие или дилатированную культю пузырного протока, 2) во время чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС), 3) перорально транспапиллярно с использованием либо дочернего, либо одного трансназального аппарата.

Одним из показаний к выполнению холангиоскопии является наличие дефектов заполнения протоков при проведении ЭРХПГ и их оценка. На данный момент остается спорным вопрос о выполнении холангиоскопии в условиях заполненного протока контрастным веществом. Группа авторов провела эксперимент по оценке качества изображения, получаемого при выполнении холангиоскопии в условиях контрастного заполнения и в солевом растворе (близком по составу к естественному состоянию протоков). Авторы показали, что контраст и солевая смесь не оказывают существенного влияния на качество изображения. Основываясь на этих фактах, авторы призывают к использованию внутротокового контраста до выполнения холангиоскопии, если это необходимо для определения локализации поражения [145]. Некоторые авторы сообщают, что инсуффляция углекислого газа повышает качество изображения желчных протоков и дает возможность выполнить качественную диагностику и различную степень поражения протоков [196].

Чрескожная чреспеченочная холангиостомия может рассматриваться как альтернативный метод при невозможности получения ретроградного доступа в желчные протоки вообще и к зоне стриктуры в частности [36,38]. В последнее время все более широкое распространение получает методика, при которой пункционный доступ в желчные протоки осуществляется под ультразвуковым контролем, а последующие манипуляции уже в желчных протоках проводятся с помощью рентген-телеметрии [46]. ЧЧХС позволяет не только выполнить дренирование с декомпрессией, но и провести все те же диагностические манипуляции, которые традиционно проводятся ретроградно, начиная с холангиоскопии и заканчивая забором морфологического материала [46,47]. Для выполнения холангиоскопии требуется расширение антеградного канала



минимум до 6 мм, что ведет к росту числа осложнений. По данным зарубежных авторов при ЧЧХС по сравнению с ЭРХПГ частота осложнений выше [105]. Литературные данные о результатах ЧЧХС противоречивы: число осложнений после операции колеблется в пределах от 4% до 55%, а летальность составляет от 3% до 21,8% и зависит от уровня блока и технологии ЧЧХС [36,38,147,110,48].

Основным преимуществом ЭРХПГ и ЧЧХС является возможность получения внутрипротокового морфологического материала. Однако, недостаточность гистологического и/или цитологического материала для адекватной диагностики требует проведения повторных ЭРХПГ (иногда до трех раз) или дополнительных методов обследования.

Несмотря на прогресс диагностики конкрементов ВЖП проблема остается актуальной на сегодняшний день и важное место в диагностике холедохолитиаза (особенно мелких камней) занимает холангиоскопия. Кроме того, холангиоскопия применяется для удаления «трудных» желчных камней, позволяет позиционировать струну для последующих манипуляций. Выполнение интраоперационной холангиоскопии способствует повышению эффективности устранения холангиолитиаза, а также практически полностью исключает возможность оставления «забытых» камней и осколков камней в желчевыводящих протоках, что с определенной частотой наблюдается после «сложных» холецистэктомий и экстракции вколоченных в терминальном отделе холедоха камней при «открытых» холедохолитотомиях [84].

Резидуальный холедохолитиаз наблюдается в 0,5-20% случаев [8,51,112]. Холангиолитиаз приводит к развитию угрожающих жизни осложнений (механическая желтуха, холангит и панкреатит), в связи с чем, необходимо проведение санации желчных протоков от камней [112]. Целью операции при наличии холедохолитиаза является удаление всех камней из желчных протоков, как вне- так и внутрпеченочных. Для достижения этой цели требуется адекватная визуализация всех камней и их осколков в желчевыводящих путях.

В зарубежных странах холангиоскопия находит свое применение не только в диагностике, но и лечении холангиолитиаза. Так, уровень успеха в лечении

холедохолитиаза при помощи электрогидравлической и лазерной литотрипсии с применением холангиоскопии повышается до 92% [169].

Если в отношении желчных камней диагностика не представляет значительных трудностей, а хирургическая тактика достаточно определена, то в отношении желчных стриктур подобной ясности нет; в то же время, наличие стриктуры любой этиологии является тревожным симптомом. Более того, чем меньше определенности в этиологии стриктуры, тем быстрее, и одновременно полнее, должна быть диагностика, направленная на уточнение ее характера [24].

Дифференциальный диагноз между доброкачественными и злокачественными стриктурами билиарных протоков остается сложной задачей, несмотря на большое количество новых эндоскопических технологий (цифровая холангиоскопия с осмотром в узком спектре света – NBI, КЛЭМ – конфокальная лазерная эндомикроскопия) и новых разработок в сфере генетических исследований (FISH – fluorescence in situ hybridization) [148,164,201]. Генез стриктуры ВЖП (доброкачественный/злокачественный) должен быть подтвержден морфологически – для обоснованности хирургического вмешательства. Также важна морфологическая верификация для выбора адекватной химиотерапии.

Проведение холангиоскопии позволяет визуализировать область стриктуры, а затем выполнить прицельную биопсию, браш - цитологию и тонкоигольную аспирацию, используя для этого различные инструменты [140,148, 167, 169,170].

Известно, что наличие прерывисто дилатированных и изогнутых кровеносных сосудов (так называемых опухолевых сосудов) вследствие неоваскуляризации в области панкреатической или билиарной стриктуры является показателем злокачественности. Опухолевые сосуды могут быть выявлены при прямой визуализации холангиоскопом. Внутрипротоковые узлы или образования также могут быть показателем злокачественного поражения и легко выявляются при холангиоскопии. Однако опухолевые сосуды и внутрипротоковые образования могут быть оценены только у небольшого числа злокачественных стриктур. Некоторые типы холангиокарцином вовлекают

подслизистую оболочку стенки ЖП и не могут быть выявлены при холангиоскопии, которая визуализирует лишь поверхностный слой.

Билиарные стриктуры, вызванные экстрапросветной компрессией, например, при раке ПЖ, не могут быть диагностированы при холангиоскопии до поздней стадии, когда появляется опухолевая инфильтрация и пенетрация стенки ЖП.

В исследованиях значимости холангиоскопии в оценке стриктур сообщали о высокой чувствительности метода в выявлении злокачественных поражений. В некоторых из этих исследований чувствительность приближалась к 100%. Однако, в этих исследованиях критериями злокачественной природы стриктуры служили, например, прерывистость билиарной слизистой при холангиоскопии. Известно, что прерывистость билиарной слизистой при холангиоскопии имеется и при доброкачественных заболеваниях, таких как первичный склерозирующий холангит, хроническое воспаление при холедохолитиазе или рецидивирующий холангит. Таким образом, высокая чувствительность в таких исследованиях не является показателем высокой специфичности. Это тревожный знак, т.к. ложнопозитивные результаты могут иметь катастрофические последствия для жизни пациентов.

Без сомнения, прямая визуализация билиарных стриктур неясного происхождения способствует диагностике, истинное значение пероральной холангиоскопии при этих заболеваниях тщательно не изучено.

Как показала группа авторов в одном из крупных исследований, диагноз интраэпителиального распространения опухоли желчных протоков был установлен в 22% случаев, в то время как с выполнением холангиоскопии диагноз поставлен в 77% случаев [171,182]. По данным других авторов, проведение пероральной холангиоскопии с сопутствующей биопсией позволяет дифференцировать злокачественные и доброкачественные поражения в 100% случаев [123,179]. Высокая чувствительность биопсии, проводимой под визуальным контролем, объясняется хорошей разрешающей способностью

аппарата, наличием NBI режима, а также инструментов, соответствующих небольшому диаметру рабочего канала.

Использование прямой визуализации желчевыводящих протоков позволяет получать дополнительную информацию из зоны стриктуры [105]. Визуально дифференцировать доброкачественные и злокачественные стриктуры сложно. Тем не менее, существуют некоторые признаки злокачественных стриктур, которые могут быть выявлены при тщательном осмотре: изъязвление слизистой оболочки, изменение окраски, нарушение сосудистого рисунка, асимметрия. По данным Y.Fucuda et al. комбинация традиционной биопсии при проведении ЭРХПГ, которая проводится под рентгенологическим контролем и холангиоскопии, позволила идентифицировать злокачественный генез стриктуры у всех 38 больных [133]. Предполагалось, что проведение щипцевой биопсии под визуальным контролем повысит ее информативность. В мультицентровом исследовании T.Itoi с соавторами продемонстрировали, что холангиоскопия, дополненная биопсией под визуальным контролем, позволяет повысить специфичность диагностики причины стриктуры до 96%, с точностью, достигающей 98% [142]. В проспективном исследовании с анализом 53 случаев J.J.Tischendorf с коллегами также продемонстрировали эффективность биопсии под холангиоскопическим контролем: специфичность 93% с точностью 93% [194]. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что холангиоскопия с биопсией под визуальным контролем значительно превосходит ЭРХПГ с браш-цитологией при выявлении и уточнении злокачественной природы стриктуры. Также в обоих вышеуказанных исследованиях было продемонстрировано, что чувствительность биопсии под контролем холангиоскопа достигает 92-99% и значительно превышает чувствительность и браш-цитологии, и биопсии, проводимых во время ЭРХПГ под рентгенологическим контролем.

Hayashi S., et al. описали случай диагностики кровотечения, источником которого была артериовенозная мальформация желчного протока. Prasad G.A., et al. продемонстрировали эффективность диагностики гемобилии, источник которой не был установлен при ЭРХПГ и КТ. Пероральная холангиоскопия

визуализировала множественные язвы желчного протока и позволила выполнить биопсию. По результатам морфологического исследования установлена цитомегаловирусная холангиопатия. В дальнейшем проведена противовирусная терапия с положительным эффектом. В исследовании Lu X.L. et al. пероральная холангиоскопия использована для определения распространенности опухоли билиарного протока. Применение видеохолангиоскопии с режимом узкого спектра позволило точно определить границы повреждения. Успешная абляция опухоли с брахи-терапией была подтверждена при повторной пероральной ХС через 1 мес. после процедуры.

Однако остается нерешенным ряд вопросов, касающихся качественной оценки эффективности холангиоскопии при различных стриктурах желчных протоков, возможности повышения ее эффективности. Недостаточно разработаны показания и противопоказания к проведению диагностической холангиоскопии при механической желтухе. Не решена проблема выбора наиболее информативного способа диагностики холедохолитиаза. Решение этих задач расширяет перспективы диагностических и лечебных возможностей эндоскопии.

Все вышесказанное оправдывает поиск новых подходов к эндоскопической диагностике механической желтухи с использованием новых технических достижений.

Таким методом может являться конфокальная лазерная эндомироскопия.

#### **1.4 Конфокальная лазерная эндомикроскопия (КЛЭМ) в диагностике заболеваний внепеченочных желчных протоков**

Конфокальная лазерная эндомикроскопия является новой малоинвазивной и высокоточной эндоскопической методикой. Данный метод является принципиально новым направлением эндоскопической диагностики, позволяющим поставить точный диагноз во время проведения исследования. С помощью КЛЭМ можно исследовать ткани на клеточном уровне и получить гистологические изображения слизистой оболочки [79,164].

Основная концепция конфокальной микроскопии была разработана М. Minsky в середине 20 столетия. Целью ее явилось исследование нейронной сети в нативном препарате ткани головного мозга без предварительного окрашивания [164]. Данное изобретение осталось без внимания в связи с отсутствием в то время мощного источника света, а также соответствующего компьютерного оборудования. В последующем, благодаря дальнейшему совершенствованию конфокального лазерного сканирующего микроскопа были опубликованы различимые изображения клеток, полученные с помощью данного метода. Первый аппарат появился в 1987 году. В 90-х годах, благодаря высокоскоростным компьютерным системам, увеличенным мониторам и технологиям, позволяющим запоминать большой объем информации, наступил новый этап в развитии КЛЭМ. Первые сообщения о применении конфокального лазерного сканирующего микроскопа для получения изображений кожи человека *in vivo* были опубликованы в 1995г. Данный метод основан на принципе получения изображения посредством компьютерного анализа лазерного пучка, отраженного от клеточных структур, «проявляющихся» на фоне свечения введенного в периферическую вену и циркулирующего по капиллярам исследуемой ткани безопасного для организма флюоресцирующего вещества. КЛЭМ (самая новая из проанализированных нами методик) активно развивается на протяжении последних нескольких лет и способна распознать злокачественный генез стриктуры на стадии опухолевого микрофокуса, выявляя нарушение сосудистого

рисунка и расширенные полнокровные капилляры, отражающие усиленный неоангиогенез, специфичный для злокачественных опухолей.

Конфокальный лазерный сканирующий блок включает лазерный источник, быструю сканирующую лазерную систему, набор линз разного вида, специальный коннектор для ввода лазерного луча в оптоволокно, детектор и несколько электронных плат, предназначенных для синхронизации и аналого-цифрового преобразования со значительным усилением и низким уровнем помех.

Зонды, состоящие из тысяч оптических волокон, передают сканирующий лазерный луч в зону наблюдения и фиксируют флуоресцентный свет, отраженный тканью. Одним концом зонд подключается к лазерному блоку, другой проводится через рабочий канал эндоскопа до легкого контакта с тканью. Зонды изготовлены из пассивных биосовместимых компонентов и представлены различными моделями и типами в зависимости от предназначения и их оптических свойств. Зонд CholangioFlex™ создан для изучения панкреатобилиарной системы и используется с холангиоскопами или катетерами с внутренним диаметром просвета не менее 1,2 мм. Гибкая структура зонда позволяет эндоскопу находиться почти в любой анатомической конфигурации. Получаемые изображения сканируются со скоростью 12 изображений в секунду, что создает эффект видеофильма. Поле зрения составляет 325x325 мкм.

Регулировка глубины сканирования не предусмотрена, поэтому врач-эндоскопист выбирает зонд с соответствующими техническими характеристиками для каждого конкретного случая.

С помощью специального компьютерного алгоритма отдельные изображения могут быть преобразованы в «мозаику» - изображение с увеличенным полем зрения.

Для анализа визуализируемой эндомикроскопической картины следует учитывать, что конфокальные изображения отличаются от традиционных гистологических препаратов: ориентация конфокальных оптических срезов имеет горизонтальное направление, параллельное поверхности эпителия, тогда как при традиционном гистологическом исследовании направление срезов продольное.

Конфокальная лазерная эндомикроскопия является относительно безопасным исследованием. Для неё характерны осложнения, возникновение которых возможно при проведении любого эндоскопического вмешательства. Специфические осложнения встречаются редко и обусловлены применением контрастного вещества.

Флуоресцеин натрия, уже несколько десятилетий применяющийся в офтальмологии для проведения ангиографии сосудов глазного дна, зарекомендовал себя как высокобезопасный препарат, наиболее частым побочным эффектом, которого является транзиторное окрашивание кожи в желтоватый цвет, разрешающееся через 6-12 часов. Дисколорация мочи может сохраняться дольше (в течение 36 часов). Выведение препарата осуществляется почками и начинается уже через 20 минут после введения, поэтому наличие у больного почечной недостаточности со значительным повышением уровня сывороточного креатинина является относительным противопоказанием к использованию флуоресцеина.

По данным офтальмологической литературы, побочное действие флуоресцеина также может проявляться умеренно выраженной тошнотой (3,5% больных); описаны случаи экстравазации флуоресцеина во время внутривенного введения с развитием поверхностного тромбофлебита, проявляющегося умеренным местным дискомфортом (0,16%).

Совместное применение холангиоскопии и КЛЭМ позволяет дифференцировать видимые изменения стенки протока, а прицельное выполнение биопсии из патологически измененных участков позволяет повысить точность диагностики стриктур внепеченочных желчных протоков до 86% [135].

Для оценки эндомикроскопической картины, полученной при исследовании желчных протоков важны следующие элементы: тонкие и светлые полосы, преимущественно встречающиеся при доброкачественных состояниях, тогда как увеличение их ширины свидетельствует в пользу неоплазий. Воспалительные изменения проявляются многочисленными белыми полосами, темными



зернистыми структурами, повторяющимися углублениями, утолщением полос ретикулярной ткани.

По данным зарубежных авторов чувствительность КЛЭМ составляет 83%, а специфичность достигает 75% [116,130]. Применение транспапиллярной КЛЭМ позволяет увеличить точность диагностики стриктур, в частности дифференцировать воспалительный генез от злокачественного.

Несмотря на использование современных методов исследования, диагностика ранних стадий злокачественных заболеваний ВЖП трудна как в силу сложностей доступа, так и неспецифичности клинических проявлений.

Результаты анализа литературы показывают, что, несмотря на значительные достижения в диагностике стриктур внепеченочных желчных протоков и сложных случаев холедохолитиаза, остается целый ряд нерешенных, или недостаточно изученных вопросов. Отсутствует дифференцированный подход к выбору метода эндоскопической операции в зависимости от уровня «блока» желчевыводящих путей. Проблемой остаются «забытые» конкременты, их осколки, резидуальный холедохолитиаз, что ведет к развитию таких осложнений, как желтуха, холангит, панкреатит.

## ГЛАВА 2. Материалы и методы.

В основу работы положены результаты обследования и лечения 213 больных с синдромом механической желтухи, находящихся 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.

### Критериями включения явились:

1. Пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 93 лет с синдромом механической желтухи,
2. Подозрение на стриктуру терминального отдела ОЖП по данным УЗИ,
3. Уточнение состояния слизистой при проведении «открытых» операций на органах панкреатобилиарной зоны.

### Критериями исключения явились:

1. Пациенты со стриктурами верхних отделов желудочно-кишечного тракта, не позволяющие провести аппарат.

## 2. Отказ пациента от проведения эндоскопического вмешательства.

Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение диагностических и лечебных манипуляций.

### 2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

Среди обследованных нами больных были лица обоего пола в возрасте от 24 до 93 лет, большинство составили женщины 53,5 %, мужчины составили 46,5 %. Средний возраст пациентов составил –  $66 \pm 13,9$  лет. Средний возраст мужчин –  $64,4 \pm 13,4$  лет, женщин –  $65,6 \pm 14,4$  лет. Распределение пациентов по полу и возрасту представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту (n=213)**

Возраст, лет	мужчины		женщины		всего	
	n	%	n	%	n	%
18-30	-	-	5	2,3	5	2,3
31-40	9	4,2	5	2,3	14	6,5
41-50	11	5,1	11	5,2	22	10,3
51-60	17	7,9	19	8,9	36	16,8
61-70	21	9,8	23	10,8	44	20,6
старше 70	41	19,5	51	24	92	43,5
Всего	99	46,5	114	53,5	213	100

Анализируя данные, приведенные в таблице 1 видно, что максимальное количество пациентов находилось в возрастном диапазоне от 51 и старше 70 лет и составило 172 пациента (80,7 %). Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,15.

В нашем исследовании, как показано выше, сформированы две группы пациентов. ОГ – 105 пациентов, которым выполнены ЭРХПГ, холангиоскопия, КЛЭМ в различных сочетаниях. КГ – 108 пациентов, которым выполнено только ЭРХПГ. У всех пациентов проведена биопсия слизистой холедоха и БДС. Среди пациентов ОГ холангиоскопия произведена интраоперационно в 5 случаях без предварительных ретроградных вмешательств. Данные представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Распределение больных в зависимости от выполняемых эндоскопических манипуляций (n=213)**

Наименование методики	Количество больных				Итого	
	ОГ		КГ			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
стандартная ЭРХПГ	29	13,6	105	49,3	134	62,9
Интаопер.Хс (без ЭРХПГ)	5	2,3	-	-	5	2,3
ЭРХПГ+Хс	41	19,2	-	-	41	19,2
ЭРХПГ+Хс+КЛЭМ	28	13,1	-	-	28	13,1
ЧЧХС	2	0,9	3	1,4	5	2,3
Всего	105	49,3	108	50,7	213	100

Данные, представленные в таблице 2 свидетельствуют о том, что 105 пациентам КГ выполнялось только ЭРХПГ, в ОГ только ЭРХПГ выполнялось 29 (13,6%) пациентам. У 69 пациентов выполнен комплекс эндоскопических методик, включающих в себя ЭРХПГ, ХС и КЛЭМ в различных вариациях. ЭРХПГ в сочетании с холангиоскопией выполнена 41 (19,2%) пациенту основной группы. У 28 (13,1%) пациентов ЭРХПГ сочеталась с холангиоскопией и КЛЭМ. У 5 (2,3%) пациентов с неудачами ретроградного вмешательства выполнена ЧЧХС, что учтено в последующем анализе.

Распределение пациентов исследуемых групп по полу и возрасту представлено в таблице 3.

**Таблица 3. Распределение больных основной (ОГ) и контрольной групп (КГ) по полу и возрасту (n=213)**

Возраст, лет	ОГ (n=105)						КГ (n=108)					
	Мужчины		Женщины		Всего		Мужчины		Женщины		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
18-30	-	-	1	0,9	1	0,9	-	-	4	3,7	4	3,7
31-40	4	3,8	3	2,8	7	6,5	5	4,6	2	1,9	7	6,5
41-50	7	6,6	5	4,7	12	11,2	4	3,7	6	5,5	10	9,2
51-60	8	7,6	6	5,6	14	13,1	9	8,3	13	12,0	22	20,3
61-70	12	11,4	11	10,3	24	22,5	9	8,3	12	11,1	21	19,4
> 70	21	20	27	25,7	49	45,8	20	18,5	24	22,3	44	40,8
Итого	52	49,5	53	50,5	105	100	47	43,5	61	56,5	108	100

Как видно из таблицы 3, только 34 (15,8%) пациента основной и 43 (20,0%) пациента контрольной группы с заболеваниями органов панкреатобилиарной зоны были моложе 60 лет, остальные пациенты старшего возраста имели

сопутствующие заболевания со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, в связи с чем обладали повышенным операционным риском.

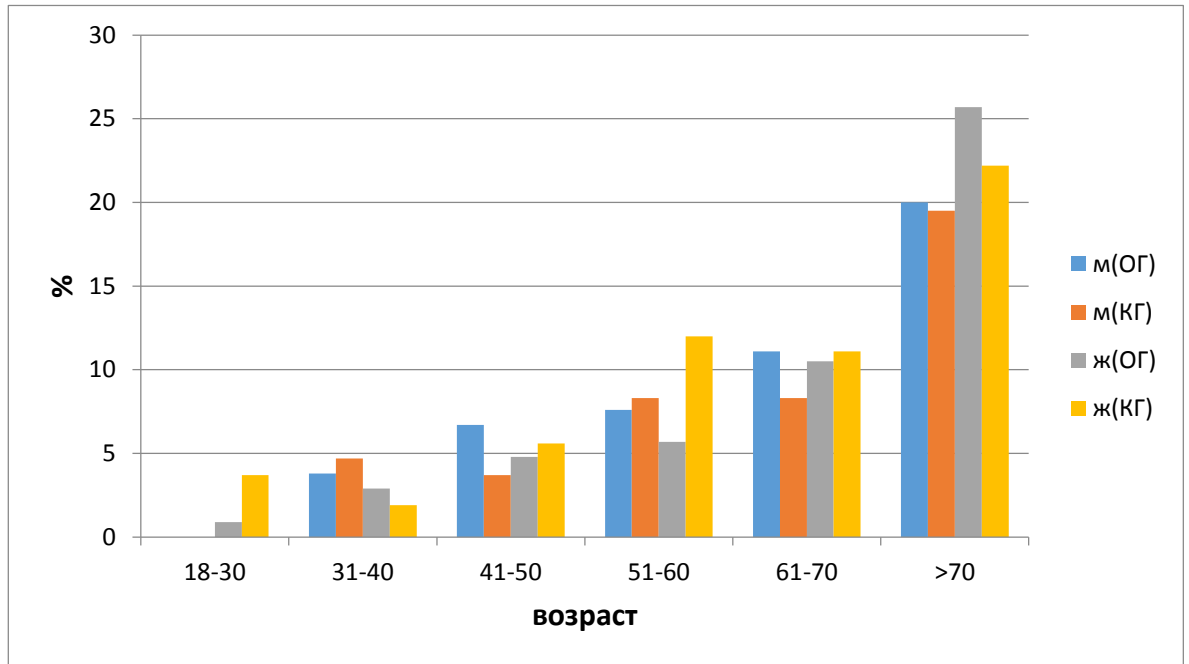


Рис.1 Распределение больных ОГ и КГ по полу и возрасту (n=213)

Соотношение между мужчинами и женщинами в ОГ составило 1:1,3, в КГ 1:1,01. На рисунке 1 видно, что в обеих группах преобладали женщины, что соответствует данным о наиболее частом распространении ЖКБ у лиц женского пола [36]. При обработке данных, статистически достоверной разницы в распределении больных по полу не получено ( $p > 0,05$ ).

При сравнении групп по возрасту также не было выявлено статистически достоверной разницы ( $p > 0,05$ ), что продемонстрировано на рис.1.

Клиническая картина при заболеваниях органов панкреатобилиарной зоны разнообразна, а в ряде случаев, нечетко выражена. Зачастую опухоли данной зоны являются «случайной» находкой при обследовании по поводу других заболеваний. Данные о частоте встречаемости различных жалоб приведены в таблице 4.

**Таблица 4. Распределение пациентов ОГ и КГ с синдромом механической желтухи в зависимости от характера жалоб (n=213)**

Жалобы	Кол-во больных	
	ОГ (n=105) абс.,(%)	КГ (n=108) абс.,(%)
Изменение цвета кожи, кала, мочи	105 (100%)	108 (100%)
Боль в животе	30 (28,6%)	27 (25%)
Слабость	37 (35,2%)	39 (36,1%)
Лихорадка	12 (11,4%)	5 (4,6%)
Озноб	12 (11,4%)	5 (4,6%)
Кожный зуд	37 (35,2%)	48 (44,4%)
Анорексия	27 (25,7%)	29 (26,9%)
Тошнота, рвота	27 (25,7%)	33 (30,6%)
Нарушение стула	47 (44,8%)	34 (31,5%)

Анализируя характер жалоб, нами установлено, что все больные предъявляли жалобы на изменение окраски мочи, кала и кожи. Длительность желтухи варьировала от нескольких дней до месяца. У большинства больных длительность желтушного периода находилась в пределах 1-3 недель. Слабость отмечали 35,2% больных ОГ и 36,1% больных КГ. Жалобы на боли в животе предъявляли 28,6% пациентов ОГ и 25% пациентов КГ. Боль при желчнокаменной болезни носила как приступообразный, так и постоянный характер, с локализацией в эпигастральной области и правом подреберье, у некоторых пациентов отмечалась иррадиация боли в правое плечо. Жалобы на озноб, сопровождающийся повышением температуры тела предъявляли 11,4% пациентов ОГ и 4,6% пациентов КГ. Кроме перечисленных жалоб, у больных также отмечались диспепсические расстройства в виде анорексии у 25,7% пациентов ОГ и у 26,9% пациентов КГ; тошноты, рвоты у 25,7% пациентов ОГ и у 30,6% пациентов КГ; нарушения стула у 44,8% пациентов ОГ и у 31,5% пациентов КГ.

Основные нозологические формы заболеваний, явившихся причиной механической желтухи можно подразделить на две основные группы: доброкачественные и злокачественные. К доброкачественным относятся: воспалительные и ятрогенные стриктуры желчных протоков, холангиолитиаз,

папиллит, аденомы БДС. К злокачественным относятся: рак желчных протоков, рак БДС, рак головки поджелудочной железы, рак желчного пузыря.

Распределение пациентов с заболеваниями органов панкреатобилиарной зоны, явившихся причиной механической желтухи представлены в таблице 5.

**Таблица 5. Распределение пациентов с синдромом механической желтухи в зависимости от этиологии (n=213)**

	Нозологическая форма	Кол-во больных		Итого абс., (%)
		ОГ абс.,(%)	КГ абс.,(%)	
	Холедохолитиаз	5 (2,3%)	13 (6,1%)	18 (8,4%)
	Холедохолитиаз + стриктура	26 (12,2%)	19 (8,9%)	45 (21,1%)
Доброкачественные стриктуры	Аденома БДС	5 (2,3%)	2 (0,9%)	7 (3,2%)
	Папиллит	10 (4,7%)	13 (6,1%)	23 (10,8%)
	ПСХ	2 (0,9%)	-	2 (0,9%)
	Ятрогенная стрикт.	3 (1,4%)	13 (6,1%)	16 (7,5%)
	Псевдотуморозный панкреатит	2 (0,9%)	6 (2,8%)	8 (3,7%)
Злокачественные стриктуры	Рак ПЖ	33 (15,5%)	36 (16,9%)	69 (32,4%)
	холангиокарцинома	11 (5,2%)	3 (1,4%)	14 (6,6%)
	Рак БДС	8 (3,7%)	2 (0,9%)	10 (4,7%)
	Рак желчного пузыря	-	1 (0,5%)	1 (0,5%)
	Всего	105(49,3%)	108(50,7%)	213(100%)

Как показано в таблице 5, среди заболеваний, явившихся причиной механической желтухи 29,5% занимает желчнокаменная болезнь. Изолированный холедохолитиаз как причина желтухи наблюдался у 5 (2,3%) пациентов ОГ и 13 (6,1%) пациентов КГ, сочетание холедохолитиаза со стриктурой имелось у 26 (12,2%) больных ОГ и 19 (8,9%) пациентов КГ. Доброкачественные стриктуры без холедохолитиаза выявлены у 58 (27,2%) пациентов. Аденома БДС среди обследованных нами пациентов, как причина механической желтухи диагностирована в 7 (3,2%) случаях, что потребовало в последующем выполнения папиллэктомии с последующим дренированием протоковых систем.

Опухоль головки поджелудочной железы является наиболее частой причиной злокачественной стриктуры среди обследованных нами пациентов и отмечена нами у 33 (15,5%) пациентов ОГ и 36 (16,9%) пациентов КГ. Холангиокарцинома выявлена у 11 (5,2%) пациентов ОГ и 3 (1,4%) пациентов КГ. Рак желчного пузыря был отмечен у 1 (0,5%) пациента. В данном случае отмечалось распространение процесса на устье пузырного протока, на фоне чего развилась стриктура дистального отдела холедоха в зоне отхождения пузырного протока.

Таким образом, у 143 пациентов (ОГ-69 пациентов и КГ-74 пациента) выявлены стриктуры ВЖП. У 18 пациентов (ОГ-5 пациентов и КГ-13 пациента) – изолированный холедохолитиаз, у 52 пациентов – иная патология ПБЗ.

Тяжесть состояния пациентов, прежде всего, была обусловлена осложнениями основного заболевания. Общими для злокачественной опухолевой билиарной обструкции и желчнокаменной болезни были механическая желтуха, острый холангит, вторичный билиарный гепатит. Специфическими осложнениями для злокачественного поражения органов панкреато-билиарной зоны являлись раковая интоксикация, для желчнокаменной болезни – реактивный панкреатит и холангит, а для доброкачественных стриктур внепеченочных желчных протоков – хронический холангит.

Характеристика больных основной и контрольной групп по частоте нозологических форм, которые явились причиной механической желтухи и ее осложнений, отражена в таблице 6.



**Таблица 6. Характер осложнений основного заболевания больных ОГ и КГ (n=33)**

Основное заболевание	ОГ		КГ		Всего n (%)
	холангит	панкреатит	холангит	панкреатит	
<b>ЖКБ</b>					
-ОКХ	2(6,1%)	-	-	-	2(6,1%)
-ХКХ	4(12,1%)	1(3,0%)	2(6,1%)	3(9,1%)	10(30,3%)
-ПХЭС	1(3,0%)	-	-	-	1(3,0%)
<b>Доброкач.стриктуры</b>					
-воспалительные (папиллит, панкреатит)	1(3,0%)	3(9,1%)	-	5(15,2%)	9(27,3%)
-рубцовые	1(3,0%)	-	-	-	1(3,0%)
-ПСХ	1(3,05)	-	-	-	1(3,0%)
<b>Злокач.стриктуры</b>					
-рак ГПЖ	2(6,1%)	-	3(9,1%)	-	5(15,2%)
-рак ЖПротоков	-	-	-	-	1(3,0%)
-рак БДС	-	-	-	1(3,0%)	2(6,1%)
-Метастаз. в ворота печени	-	-	-	-	1(3,0%)
<b>Итого</b>	12(36,4%)	4(12,1%)	5(15,2%)	9(27,3%)	33(100%)

Как видно из таблицы 6, наиболее частым осложнением у пациентов основной группы явился холангит (36,4% пациентов). В то время как у пациентов контрольной группы наиболее частым осложнением являлся панкреатит (27,3% пациентов).

В наблюдаемых группах у 19 пациентов отмечено одновременно несколько осложнений. Данные представлены в таблице 7.

**Таблица 7. Распределение пациентов ОГ и КГ в зависимости от сочетания осложнений (n=19)**

Сочетания осложнений	ОГ	КГ	Всего
МЖ+холангит	10	5	15
МЖ+холангит+панкреатит	2	2	4
Всего	12	7	19

При сочетании осложнений наиболее часто встречалось наличие механической желтухи (МЖ) и гнойного холангита как показано в таб. 7.

Комбинация трех осложнений включала сочетание механической желтухи, гнойного холангита и панкреатита и отмечена по 2 случая в каждой группе.

Основная часть обследуемых пациентов – пожилого и старческого возраста, с наличием сопутствующих соматических заболеваний, отягощающих общее состояние и являющиеся фактором риска проведения операции. Сопутствующие заболевания выявлены у 136 больных, что составило 78,3% от общего количества больных (табл. 8).

**Таблица 8. Распределение пациентов ОГ и КГ в зависимости от сопутствующих заболеваний (n=213)**

Сопутствующие заболевания	ОГ		КГ	
	абс.	%	абс.	%
ХНЗЛ с дыхательной недостаточностью 1-2 ст.	28	13,1	30	14,1
Плеврит	1	0,5	2	0,9
Стенокардия напряжения 1-2 функц. класс	13	6,1	15	7,0
Стенокардия напряжения 3 функц. класс	2	0,9	1	0,5
Гипертоническая болезнь 2 ст.	61	28,6	56	26,3
Гипертоническая болезнь 3 ст.	6	2,8	4	1,9
Инфаркт миокарда в анамнезе	8	3,7	12	5,6
Нарушение ритма сердца	18	8,4	27	12,7
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	11	5,2	10	4,7
Сахарный диабет 2 тип	38	17,8	27	12,7
Патология щитовидной железы	18	8,4	20	9,4
Язвенная болезнь желудка и/или ДПК	24	11,3	37	17,4
Болезни почек	6	2,8	6	2,8
Хроническая недостаточность вен нижних конечностей	51	23,9	57	26,8

Из приведенной выше таблицы 8 видно, что наиболее распространенной сопутствующей патологией являются заболевания сердечно-сосудистой системы: у 6,1% больных ОГ и 7% пациентов КГ имелась стенокардия напряжения, 3,7% больных ОГ и 5,6% больных КГ перенесли инфаркт миокарда, а у 8,4% больных ОГ и 12,7% больных КГ имелись пароксизмальные нарушения сердечного ритма.

Сахарный диабет отмечен у 17,8% больных ОГ и 12,7% больных КГ, что согласуется с данными Кубышкина В.А. о распространенности сахарного диабета среди пациентов с панкреатогенным раком (выявляется у 2/3 пациентов). Язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки в анамнезе наблюдалась у 11,3% пациентов ОГ и 17,4% пациентов КГ.

Перенесенные операции на органах гепатопанкреатодуоденальной зоны имели место у 63 (29,5%) пациентов, которым ранее была выполнена холецистэктомия (ХЭ).

**Таблица 9. Распределение пациентов ОГ и КГ в зависимости от видов перенесенных операций на органах панкреатодуоденальной зоны (n=63)**

Вид операции	ОГ абс.,%	КГ абс.,%	абс.,(%)
Лапароскопическая ХЭ	26 (12,2%)	32 (15%)	58 (27,2%)
«открытая» ХЭ	-	3 (1,4%)	3 (1,4%)
ХЭ+холедохолитотомия	1 (0,5%)	-	1 (0,5%)
Резекция желудка по Бильрот 2	-	1 (0,5%)	1 (0,5%)

Лапароскопическим способом операция выполнена у 58 (27,2%) больных. Холецистэктомия «открытым» способом была выполнена 3 (1,4%) пациентам. В одном случае ХЭ дополнена холедохотомией с установкой дренажа. У одного пациента в анамнезе выполнена операция по Бильрот 2 по поводу перфоративной язвы желудка.

## **2.2. Общая характеристика методов обследования**

### **2.2.1. Методы лабораторной диагностики**

Все клинические, биохимические и серологические лабораторные исследования крови проводили по общепринятым унифицированным методикам с использованием электронных автоматизированных тест-систем. Клинический анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе CELL-DYN Ruby фирмы «Abbott» (США).

Рутинное развернутое и экстренное биохимическое исследование крови выполнялось на биохимическом анализаторе SYNCHRON LX 20 фирмы «Beckman-Coulter» (США).

Исследование мочи выполнялось на автоматизированном электронном анализаторе мочи AUTION MAX фирмы «Arkray» (Япония).

Показатели свертывающей системы крови определяли на анализаторе STA Compact фирмы «Roche» (Франция) с использованием диагностических карт ScanGel фирмы «Dia-Med» (Швейцария).

Лабораторные исследования являются необходимыми, играют значительную роль в диагностике и в определении направления исследования. Важнейшее место в верификации диагноза занимают инструментальные методы диагностики, позволяющие выявить причину патологического процесса.

### **2.2.2. Ультразвуковое исследование.**

УЗИ выполнено всем больным исследуемой группы. Исследование проводилось натощак, на УЗ-сканерах экспертного уровня фирмы «General Electric» (США) Logiq E9, работающих в масштабе реального времени с использованием конвексного мультимодального датчика 3,5 - 6,5 МГц.

Целью ультразвукового метода была оценка размеров внутрипеченочных желчных протоков и наличие акустических теней. Также оценивалось состояние поджелудочной железы (размеры головки, тела, хвоста, эхогенность и однородность паренхимы, диаметр и контуры главного панкреатического протока). При наличии желчного пузыря традиционно оценивались его размеры, толщина и характер изменений стенки, его содержимое.

Наличие холедохолитиаза оценивалось по традиционным эхографическим признакам, которые в свою очередь можно разделить на прямые и косвенные. К первым относится наличие в просвете ОЖП гиперэхогенного образования с акустической тенью. Ко вторым – расширение ОЖП и/или гепатикохоледоха, расширение внутрипеченочных протоков, эхогенные структуры без акустической тени в их просвете, расширение ГПП.

Нормальным считается диаметр общего желчного протока до 6 мм у больных с сохраненным желчным пузырем и до 8 мм у пациентов, перенесших холецистэктомию, главного панкреатического протока – до 2 мм.

### **2.2.3. Эзофагогастродуоденоскопия**

ЭГДС выполнялась всем больным. Исследование позволяет выявить заболевания желудка и ДПК. Проведение ЭГДС перед ЭРХПГ показано с целью исключения дивертикулов ДПК, а также грубой ее деформации и наличия стеноза.

Исследования проводили с помощью эндоскопов на базе видеосистемы EXERA II фирмы «Olympus» (Япония).

### **2.2.4. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография**

ЭРХПГ является основным методом диагностики заболеваний желчевыводящих путей. Очевидным преимуществом ЭРХПГ перед другими методами является возможность непосредственного перехода от диагностической манипуляции к лечебной.

Эндоскопические исследования и манипуляции проводились эндоскопами с боковым расположением оптической системы TJF-160VR, на базе видеосистемы EXERA II фирмы «Olympus» (Япония). Прицельная биопсия БДС и ВЖП выполнялась стандартными биопсионными щипцами из прилагаемых к эндоскопам стандартных наборов эндоскопических инструментов. Катетеризация устья БДС и контрастирование протоковых систем выполнялась катетерами фирмы «Olympus» (Япония) из составленного нами набора катетеров с различными вариантами формы дистального конца, в том числе с наличием рентгенконтрастной маркировки кончика. С целью визуализации данных рентгенологического исследования использовали установку «Precision RXi» фирмы «General Electric» (США), снабженную электронно-оптическим преобразователем с выводом изображения на телевизионный экран.

В качестве рентгено-контрастных сред использовался «омнипак», разведенный стерильным физиологическим раствором до 40 - 50% концентрации. В качестве стандартной премедикации использовали комбинацию препаратов,

вводимую внутримышечно: 1) промедол 2 % - 1,0 мл, 2) реланиум 2,0 мл, 3) атропин 0,1 % - 1,0 мл. Местная анестезия ротоглотки осуществлялась лидокаином 2% (спрей) в количестве 3-6 доз.

Манипуляции у всех пациентов проводили под наркозом.

Исследование выполнялось строго натощак. Больной укладывается на левый бок с заведенной за спину левой рукой. ЭРХПГ включает в себя следующие этапы: осмотр желудка и ДПК; доступ к БДС и осмотр; выведение БДС в удобную позицию для канюляции; канюляция БДС и пробное контрастирование; контрастирование (при необходимости – селективное), рентгеноскопия и рентгенография протоковой системы; при необходимости – контроль скорости и характера эвакуации контрастного вещества.

Канюляция БДС и рентгенография протоковых систем проводилась по стандартной методике, подробно описанной в руководствах А.С. Балалыкина, Ю.М. Галлингера и В.С. Савельева. Использовались различные канюли фирмы «Olympus» (Япония). Этапы контрастирования протоковых систем документировались на цифровые носители.

Попытка ЭРХПГ выполнена 207 пациентам: 100 пациентам основной и 107 пациентам контрольной групп.

### **2.2.5 Эндоскопическая папиллотомия**

В нашем исследовании папиллотомия осуществлялась двумя способами: типичным и нетипичным. Типичная (стандартная) папиллотомия, а также папиллотомия методом предрассечения осуществлялась папиллотомами с боковым расположением электрода типа Demling-Classen (синонимы «Erlangen» или «pull-type») фирмы «Olympus». При невозможности проведения стандартной папиллотомии, а также при неудачах селективной канюляции протока, выполнялась нетипичная папиллотомия методом транспанкреатического предрассечения или супрапапиллярная холедоходуоденостомия (СПХДС). Нетипичный способ методом СПХДС выполнялся игольчатым папиллотомом фирмы «Olympus» или «Willson Cook» с использованием электрохирургического блока UES-40 («Olympus», Япония).

ЭПТ выполняли двухпросветными папиллотомами (одновременно можно выполнить как папиллотомию, так и контрастирование протоков) и трехпросветными папиллотомами, которые являются наиболее оптимальными и позволяют выполнить канюляцию по проводнику необходимой протоковой системы с последующим контрастированием, что снижает риск осложнений, вызванных попаданием контрастного вещества в ГПП или подслизистый слой.

Виды инструментов, использованных при проведении ЭПТ показаны на рис.2.

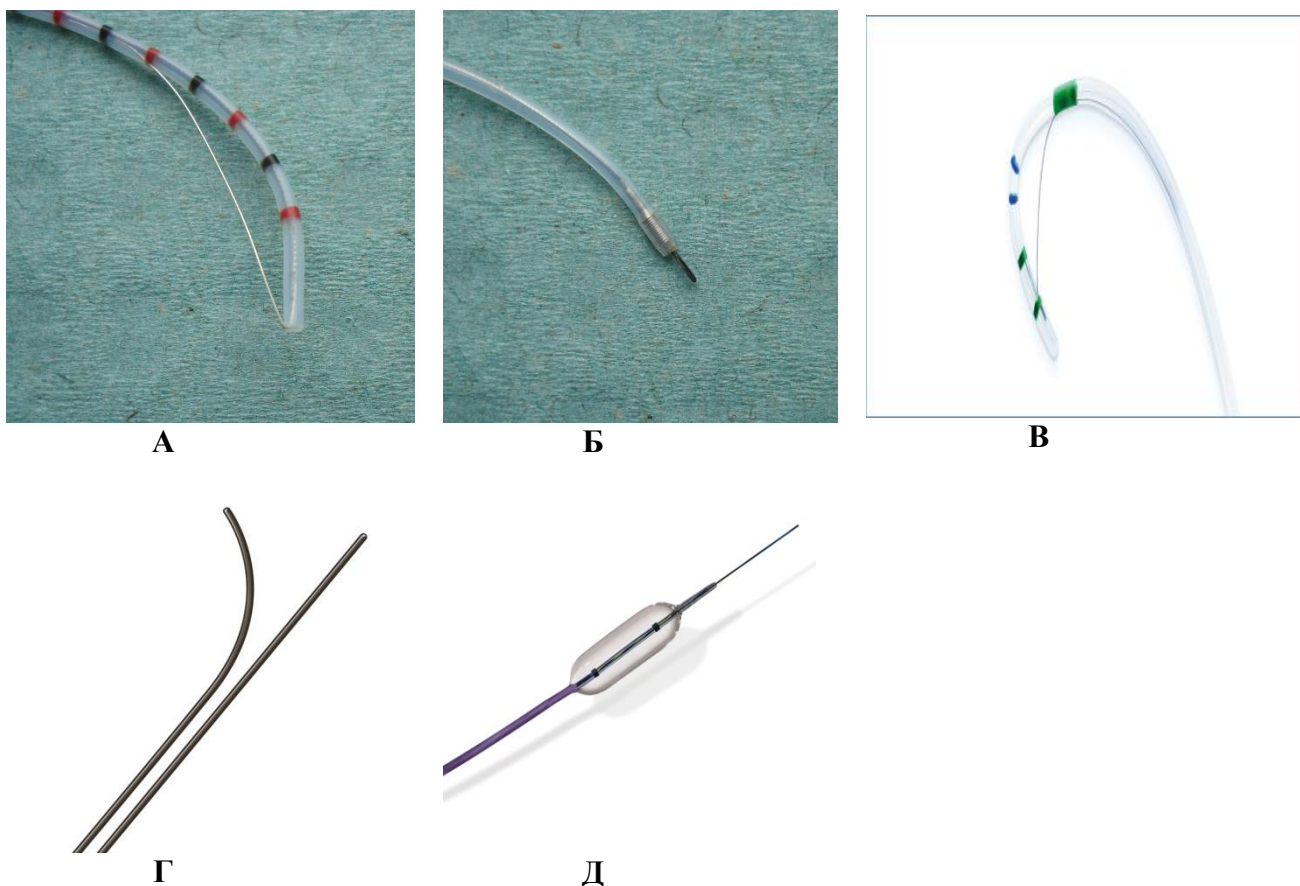


Рис.2 - Виды инструментов. **А** - папиллотом с боковым расположением электрода-струны, модифицированный таким образом, что канюляционный «носик» отсутствует и струна-электрод выходит прямо из дистального кончика папиллотома; **Б** - игольчатый папиллотом; **В** - типичный трехпросветный папиллотом с боковым расположением электрода-струны и «носиком»; **Г** - гидрофильные проводники с прямым и изогнутым кончиком; **Д** - баллон-дилататор.

### 2.2.6 Холангиоскопия

Основной целью транспапиллярной холангиоскопии является визуализация просвета внепеченочных желчных протоков, а также уточнение состояния слизистой протока.

Холангиоскопию выполняли перорально и интраоперационно во время полостных или лапароскопических операций на органах панкреатобилиарной зоны.

Пероральная холангиоскопия выполнялась при помощи дочернего аппарата «baby-score» (рис. 3) и ультратонким (трансназальным) гастроскопом «Olympus» GIF N180.

Первым этапом, являющимся залогом успеха в выполнении транспапиллярной холангиоскопии, является адекватно выполненная папиллотомия. Однако для проведения ультратонкого (трансназального аппарата) в ряде случаев папиллотомного разреза недостаточно. У части больных перед проведением ультратонкого аппарата выполнялась баллонная дилатация ТОХ с использованием баллонов-дилататоров фирмы «Boston Scientific» диаметром 10 мм.

В нашем исследовании выполнено 22 холангиоскопии аппаратом «baby-score». Особенностью выполнения холангиоскопии данным способом является продвижение аппарата при помощи работы дистального конца дуоденоскопа и, в меньшей степени, подъемником, т.к. тонкую «рубашку» аппарата крайне легко повредить. После того как аппарат проведен в холедох, можно аспирировать поступающие порции желчи и контрастное вещество, или же заполнить проток водой через инструментальный канал холангиоскопа с целью повышения качества визуализации.





А



Б

Рис.3 – дочерний холангиоскоп («baby-scope): **А** - дистальный конец дочернего аппарата, проведенный через канал дуоденоскопа; **Б** - Общий вид дуоденоскопа и дочернего холангиоскопа.

Холангиоскопия с использованием ультратонкого аппарата выполнена нами у 55 пациентов. Биопсия через холангископ проводилась биопсионными щипцами FB-39Q-1 фирмы «Olympus».

Основной трудностью при выполнении транспапиллярной холангиоскопии является проведение аппарата в терминальный отдел холедоха. В нашем исследовании мы выполняли «тотальную» папиллосфинктеротомию и при необходимости, баллонную дилатацию устья холедоха (таблица 10).

**Таблица 10. Распределение пациентов в зависимости от эффективности канюляции ТОХ ультратонким аппаратом при применении баллонной дилатации (n=55)**

Баллонная дилатация	Не выполнялась абс.,%	Выполнялась, d баллона	
		8 мм абс.,%	10 мм абс.,%
Количество пациентов	29 (52,7%)	14 (25,4%)	12 (21,8%)
Удачная канюляция	27 (49,1%)	11 (20%)	9 (16,4%)

Как показано в таблице 10, значимой разницы в успехе канюляции ТОХ в зависимости от баллонной дилатации и диаметра баллона не получено.

В ЦКБ применяется модифицированная и усовершенствованная нами методика выполнения холангиоскопии при помощи проведения ультратонкого аппарата в 12-ти перстную кишку. В работе использовали расположение пациента

лежа на левом боку или на животе. Такое положение позволяет достичь уровня БДС на максимально коротком расстоянии, без образования дополнительной петли в просвете желудка. Кроме того, данное положение позволяет свободно манипулировать рукояткой эндоскопа. Транспапиллярная ХС выполнялась непосредственно во время проведения ЭРХПГ в рентген-операционной под наркозом. Основными ориентирами при осмотре внепеченочных желчных протоков является зона отхождения пузырного протока и зона бифуркации.

Методика выполнения транспапиллярной ХС при помощи ультратонкого аппарата начинается с проведения эндоскопа в пищевод, желудок. При достижении привратника, аппарат с небольшой ротацией по часовой стрелке подтягивается на себя с одновременной десуффляцией. Целью данной манипуляции является максимально близкое расположение аппарата к малой кривизне и достижения луковицы ДПК на максимально коротком расстоянии.

Затем аппарат проводится в луковицу ДПК и залуковичный отдел стандартным способом на 2-3 см дистальнее уровня БДС (на уровне 21-22 часов условного циферблата). Далее дистальный конец аппарата сгибается практически на 90 градусов и аппарат медленно подтягивается на себя с одновременной ротацией против часовой стрелки. При достижении уровня рассеченного устья БДС, аппарат «вставляется» в устье с небольшим нажимом и одновременным постепенным расслаблением большого винта, ротацией аппарата по - и против часовой стрелки, постепенно проводится в холедох.

При позиционировании аппарата в центре холедоха, по - возможности выполняется десуффляция пузырьков воздуха, попавших в проток после выполнения ЭПТ (при необходимости в проток вводится физиологический раствор). Аппарат проводится на максимально возможное расстояние и выполняется осмотр слизистой стенки протока.

Недостатком выполнения холангиоскопии ультратонким аппаратом является отсутствие жесткости и «точки фиксации», что требует определенных навыков и времени.

В литературе описано выполнение холангиоскопии при помощи специального баллона, который проводится через канал дуоденоскопа в один из долевого протоков и фиксируется при помощи раздувания с последующим выведением дуоденоскопа и заведением по нему (как по проводнику) тонкого аппарата.

В нашем исследовании выполнены попытки проведения аппарата по проводнику, заведенному в один из долевого протоков, облегчающего доступ в проток. Но данная методика оказалась трудоемкой, существенной разницы в проведение аппарата с проводником и без него отмечено не было.

Итак, в нашем исследовании 74 пациентам ОГ выполнена холангиоскопия. При этом в 69 случаях холангиоскопия выполнялась транспапиллярным доступом во время ЭРХПГ, а в 5 случаях интраоперационно во время проведения оперативных вмешательств на органах ПБЗ. Причиной выполнения интраоперационной холангиоскопии в 1 случае послужила оценка состояния холедохоеюноанастомоза у пациента с опухолью головки поджелудочной железы; в 4 случаях холангиоскопия выполнялась большим с холедохолитиазом: в одном случае с синдромом Mirizzi, а в 3 случаях с целью оценки санации протоков.

### **2.2.7 Исследование диагностической значимости ЭРХПГ с биопсией и ЭРХПГ с холедохоскопией и прицельной биопсией при стриктурах внепеченочных желчных протоков**

В исследование включено 115 пациентов со стриктурами общего желчного протока, выявленными по данным холангиограммы: мужчин 53, женщин 62. Средний возраст составил  $66 \pm 11,3$  лет.

Для решения поставленных задач пациенты разделены на две группы.

Основная группа – 41 пациент: 19 мужчин и 22 женщины. В данной группе пациентам выполнялась ЭРХПГ с холангиоскопией и биопсией под визуальным контролем с последующим сравнением с результатами морфологического исследования послеоперационного или секционного материалов.

Контрольная группа – 74 пациента: 34 мужчин и 40 женщин. Данным пациентам выполнялось ЭРХПГ с биопсией под рентгенологическим контролем. Результаты также сравнивались с данными морфологического исследования послеоперационного или секционного материала. Пациенты обеих групп отслеживались в отдаленном периоде. Распределение пациентов первой группы по полу и возрасту показано в таблице 11.

**Таблица 11 - Распределение пациентов по полу и возрасту в ОГ (n=41)**

Возраст	мужчины		женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
от 16 до 30 лет	-		1	2,4	1	2,4
от 31 до 60 лет	3	7,3	4	9,8	7	17,1
от 61 до 74 лет	6	14,6	6	14,6	12	29,3
от 75 до 93 лет	10	24,4	11	26,8	21	51,2
Итого	19	46,3	22	53,7	41	100

Из таблицы 11 следует, что в группе преобладали пациенты возрастной категории от 75 до 93 лет (51,2%). Женщины составили большинство – 53,7%.

Распределение пациентов второй группы по полу и возрасту показано в таблице 12.

**Таблица 12 - Распределение пациентов по полу и возрасту в КГ (n=74)**

Возраст	мужчины		женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
от 16 до 30 лет	-	-	1	1,4	1	1,4
от 31 до 60 лет	9	12,2	8	10,8	17	23
от 61 до 74 лет	10	13,5	14	18,9	24	32,4
от 75 до 93 лет	15	20,3	17	23	32	43,2
Итого	34	45,9	40	54,1	74	100

Из таблицы 12 следует, что в группе преобладали пациенты в возрасте от 75 до 93 лет (43,2%). Женщины составили большинство – 54,1%. Мужчины преобладали в возрастной группе от 31 до 60 лет – 12,2%. Сравнение пациентов ОГ и КГ групп представлено на рисунке 4.

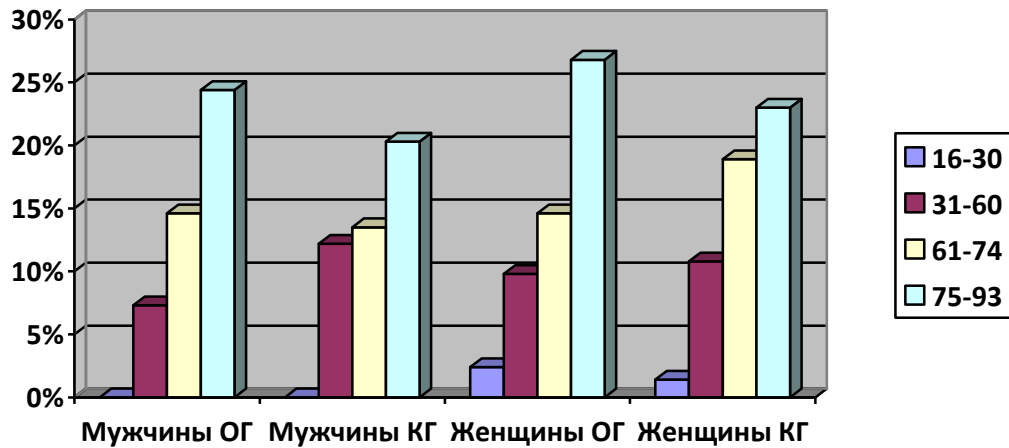


Рис.4. Сравнение пациентов первой и второй групп по полу и возрасту (n=115)

Статистическая обработка данных не продемонстрировала достоверной разницы в распределении пациентов обеих групп по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ), отсюда следует, что пациенты ОГ и КГ групп сопоставимы.

### 2.2.8 Конфокальная лазерная эндомикроскопия

Для проведения внутривидеоскопической КЛЭМ использовалась система Cellvizio (фирмы Mauna Kea Technologies, Франция).

Система Cellvizio включает в себя следующие компоненты: конфокальный лазерный сканирующий блок F-400 (лазер 488 нм); компьютер со специальным программным обеспечением для получения изображений; зонды различных типов; дисплей; педаль дистанционного управления.

Зонды, состоящие из тысяч оптических волокон, передают сканирующий лазерный луч в зону наблюдения и фиксируют флуоресцентный свет, отражаемый тканью. Зонд проводится через инструментальный канал к патологически измененному участку слизистой. Получаемые изображения сканируются со скоростью 12 изображений в секунду, что создает эффект видеофильма. Для получения изображений необходимо использование контрастных препаратов. Мы использовали системное контрастное вещество - 10% раствор флуоресцеина натрия (флуоресцеин не окрашивает клеточные ядра и цитоплазму, накапливаясь

в собственной пластинке слизистой), вводимый внутривенно через катетер, установленный в периферическую вену. Для дистанционного управления записью изображений служит ножной педальный переключатель, управляющий функциями включения и выключения. При сканировании получали изображения морфологических структур и проводили их оценку *in vivo*, соответственно имеющимся в руководствах по КЛЭМ эталонным изображениям. При анализе конфокальной эндомикроскопической картины учитывали то, что ориентация конфокальных оптических срезов имеет горизонтальное направление. При традиционном гистологическом срезе оценивается вертикальная дифференцировка слоев. При исследовании участков в желчных протоках акцент исследования КЛЭМ делается на поиске и оценке размеров капилляров и микроструктуры капиллярной сети. При опухолях в результате ангиоогенеза нормальная сетчатая микроструктура нарушается, замещаясь утолщенными малоизвитыми сосудами, в которых иногда даже можно проследить кровоток. Поскольку, пока КЛЭМ не заменяет традиционной гистологической верификация посредством биопсии, последняя производится в самом конце процедуры, так как даже незначительное поступление крови может сделать невозможным адекватную визуализацию при проведении КЛЭМ. В нашем исследовании КЛЭМ выполнена 28 пациентам со стриктурами внепеченочных желчных протоков.

### **2.2.9 Исследование диагностической значимости ЭРХПГ с биопсией и комбинированной методики ЭРХПГ с холангиоскопией, КЛЭМ и прицельной биопсией в диагностике стриктур внепеченочных желчных протоков**

В исследование включено 102 пациента со стриктурами общего желчного протока: мужчин 50, женщин 52. Средний возраст составил  $65 \pm 9,7$  лет.

Для решения поставленных задач пациенты разделены на 2 группы:

Основная группа – 28 пациентов: 16 мужчин и 12 женщин. Средний возраст  $67 \pm 7,8$  лет. Помимо стандартного ЭРХПГ, данной группе дополнительно выполнялась холангиоскопия и конфокальная лазерная эндомикроскопия с

последующей прицельной биопсией из подозрительных участков с последующим сравнением с результатами гистологии и данными морфологического исследования послеоперационного материала.

Контрольная группа – 74 пациента: 34 мужчины и 40 женщин. Средний возраст  $66 \pm 10,6$  лет. Данной группе пациентов выполнялась ЭРХПГ+биопсия с последующим сравнением с результатами гистологии и данными морфологического исследования послеоперационного материала.

Распределение пациентов первой группы по полу и возрасту показано в таблице 13.

**Таблица 13 - Распределение пациентов по полу и возрасту в ОГ (n=28)**

Возраст	мужчины		женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
от 16 до 30 лет	0	0	0	0	0	0
от 31 до 60 лет	1	3,6	0	0	1	3,6
от 61 до 74 лет	10	35,7	6	21,4	16	57,1
от 75 до 90 лет	5	17,9	6	21,4	11	39,3
Итого	16	57,2	12	42,8	28	100

Из таблицы 13 следует, что в первой группе преобладали пациенты возрастной категории от 61 до 74 лет (57,1%). Мужчины составили большинство – 57,2%. Женщины преобладали в возрастной группе от 75 до 90 лет – 21,4%.

Распределение пациентов второй группы по полу и возрасту показано в таблице 14.

**Таблица 14 - Распределение пациентов по полу и возрасту в КГ (n=74)**

Возраст	мужчины		женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
от 16 до 30 лет	-	-	1	1,4	1	1,4
от 31 до 60 лет	9	12,2	8	10,8	17	23
от 61 до 74 лет	10	13,5	14	18,9	24	32,4
от 75 до 93 лет	15	20,3	17	23	32	43,2
Итого	34	45,9	40	54,1	74	100

Из таблицы 14 следует, что в группе преобладали пациенты возрастной категории от 75 до 93 лет (43,2%). Женщины составили большинство – 54,1%.

Мужчины преобладали в возрастной группе от 31 до 60 лет – 12,2%. Сравнение пациентов ОГ и КГ групп представлен на рис.5.

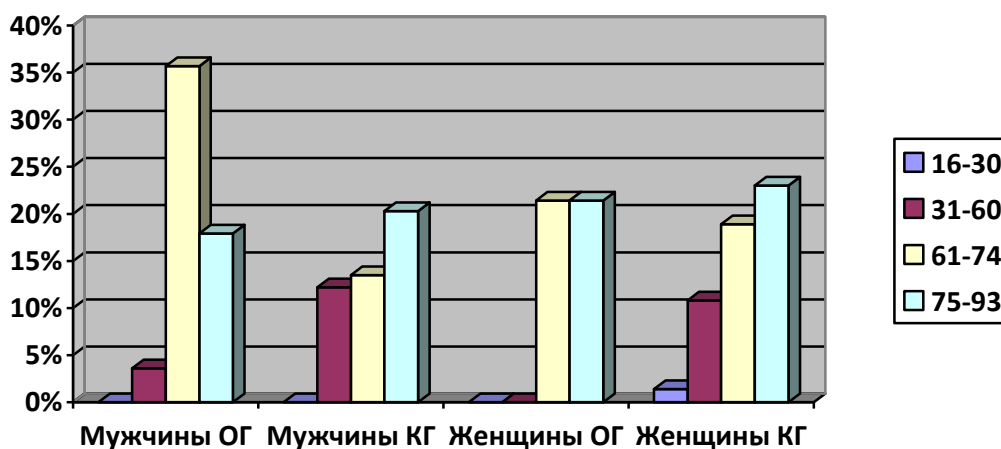


Рис.5 Сравнение пациентов основной и контрольной групп по полу и возрасту (n=102)

Статистическая обработка данных не продемонстрировала достоверной разницы в распределении пациентов обеих групп по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ), отсюда следует, что пациенты ОГ и КГ групп сопоставимы.

### 2.2.10 Морфологическое и цитологическое исследование

#### Морфологическое исследование

Фрагменты слизистой оболочки холедоха, полученные при проведении внутрипротоковой биопсии помещали в маркированные пробирки, наполненные раствором нейтрального забуференного 10% формалина. Обезвоживание в смеси спирта и хлороформа (1:1) происходило в течение 2-3 мин., затем 5 минут в хлороформе, далее готовились парафиновые блоки. Биоптаты заливались в парафин фирмы «Fluka» (Швейцария) и нарезались на микротоме. После процесса депарафинизации, срезы фиксировались на предметных стеклах и окрашивались гематоксилином и эозином для исследования на световом микроскопе.



## **Цитологическое исследование**

Цитологический материал представлен мазками-отпечатками, полученными прикладыванием кусочка биопсионного материала к чистому, сухому, обезжиренному стеклу. Легким нажимом материал (кусочек слизистой или щетка) прикладывали к стеклу. Как правило, на одном стекле выполняли 3-4 отпечатка. Полученные материалы помечались восковым карандашом и высушивались на воздухе в помещении при комнатной температуре в течение 5-6 часов. Далее мазки фиксировались при помощи метилового спирта в течение 3-5 минут. После фиксации, мазки окрашивались по Романовскому - Гимза (с использованием готового раствора заводского приготовления) для исследования на световом микроскопе.

### **2.3 Статистическая обработка**

Статистическая обработка данных проводилась с использованием встроенных функций программных пакетов Microsoft Excel 2007, «Statistica for Windows 6.0».

Описательная статистика для качественных показателей вычислялась как количество и процент пациентов для каждого значения показателя. Описательная статистика для количественных показателей вычислялась как число наблюдений, среднее значение, стандартное отклонение.

Сравнение средних для количественных показателей проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения относительных частот качественного признака (долей, процентов) внутри одной группы и в двух группах применялся z-критерий.

С целью статистического изучения связи между двумя количественными рядами изучаемых признаков рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена по формуле:

$$r = 1 - \frac{6\sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

где  $\sum d^2$  - сумма квадратов разностей рангов, а  $n$  – число парных наблюдений.

Для оценки диагностической значимости применявшихся эндоскопических методик использовался расчет уровня диагностической чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС), а также диагностической точности, прогностической ценности положительного результата и прогностической ценности отрицательного результата. Для описания данных использованы следующие показатели: количество исследований ( $n$ ), доля ( $p$ , в процентах от общего количества), стандартная ошибка доли ( $s_p$ ). Определяется 95%-ный доверительный интервал (ДИ).

У больных с верифицированными злокачественными стриктурами результат исследования считали, как истинноположительный (ИП), если во время холангиоскопии делалось заключение, что данная эндоскопическая картина с большей вероятностью соответствует злокачественному генезу, а дальнейшее морфологическое исследование (в том числе исследование операционного или секционного материалов) подтверждали данный диагноз. В тех случаях, когда гистологическое исследование не выявляло атипичных клеток, результат исследования рассматривался как ложноположительный.

Если по результатам холангиоскопии делалось заключение, что эндоскопическая картина с большей долей вероятности соответствует доброкачественной стриктуре, а последующее гистологическое исследование подтверждало это, результат исследования считался истинноотрицательным (ИО). При выявлении патоморфологом признаков атипии, пропущенных при эндоскопическом исследовании, результат считался ложноотрицательным (ЛО). Расчет производился по формулам:

$ДЧ = ИП / (ИП + ЛО)$  – доля установленных при использовании методики заключений «стриктура внепеченочных желчных протоков злокачественного генеза» относительно всех результатов последующего морфологического исследования с данным заключением.

$ДС=ИО/(ИО+ЛП)$  – доля установленных при использовании методики заключений «стриктура внепеченочных желчных протоков доброкачественного генеза» относительно всех результатов последующего морфологического исследования с данным заключением.

Прогностическая ценность положительного результата –  $ИП/(ИП+ЛП)$  – вероятность злокачественной стриктуры при положительном результате теста.

Прогностическая ценность отрицательного результата –  $ИО/(ЛО+ИО)$  – вероятность отсутствия атипии при отрицательном результате теста.

Общая точность метода –  $(ИП+ИО)/(ИП+ЛП+ЛО+ИО)$  – доля правильных результатов в общем количестве исследований.

Доля (р) ИП, ЛП, ЛО и ИО значений вычислялась как процент от общего числа исследований (n). Стандартная ошибка доли ( $s_p$ ), рассчитывалась по

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

Доля расчета ДИ стандартную ошибку доли умножали на коэффициент, используя критические значения критерия Стьюдента при уровне значимости  $\alpha$  0,05.

### **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Всем пациентам, поступающим в стационар с синдромом желтухи в качестве рутинного метода диагностики, выполняли УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, ЭРХПГ. Пациентам основной группы ЭРХПГ дополнялась транспапиллярной холангиоскопией и КЛЭМ. При невозможности выполнения ЭРХПГ проводилось ЧЧХС желчевыводящих протоков. По показаниям в качестве уточняющих методов диагностики выполнялись магниторезонансная холангиопанкреатография (МРХГ) или компьютерная томография (КТ). КТ проводилась при подозрении на опухолевое поражение органов ГПБЗ. МРХГ выполнялась при подозрении на камни в желчных протоках. Для уточнения данных МРХГ или невозможности ее проведения выполнялась эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) у пациентов с желчнокаменной болезнью.

После установления диагноза всем пациентам выполнены малоинвазивные вмешательства на желчевыводящих протоках с целью осуществления декомпрессии билиарной системы: ЭПТ, назобилиарное дренирование, стентирование, удаление камней из холедоха: механическая экстракция конкрементов (МЭК), механическая литотрипсия (МЛТ).

#### **3.1 Результаты рентгено-эндоскопической диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков**

Первым этапом, перед непосредственным выполнением ретроградного вмешательства выполнялся осмотр зоны БДС при помощи дуоденоскопа. Диагностическими критериями при осмотре БДС явились: оценка его размеров и формы, рельефа слизистой оболочки, наличие опухолевидных разрастаний, форма устья, наличие или отсутствие поступления содержимого, а также его характер.

Вторым этапом выполнялась канюляция устья БДС с последующим контрастированием билиарного дерева. Из 213 пациентов попытка ЭРХПГ произведена 208 (97,2%) больным. У 5 (2,3%) пациентов выполнялась только интраоперационная холангиоскопия без предварительного ретроградного вмешательства. В 1 (0,5%) случае выявлен крупный дивертикул зоны БДС, что

явилось противопоказанием к канюляции БДС, больной был направлен на плановое оперативное вмешательство.

Основной целью рентгено-эндоскопического исследования являлось контрастирование желчевыводящей системы. Результаты первичного контрастирования протоковых систем представлены в табл. 15

**Таблица 15 Распределение пациентов в зависимости от результатов первичного контрастирования протоковых систем при ЭРХПГ (n=207)**

Вид первичного контрастирования	Количество больных	
	абс.	P±m <sup>**</sup>
ЭРХПГ	22	10,6±2,1
ЭРХГ	151	72,9±3,1
ЭРПГ	16	7,7±1,9
контрастирования не получено	18	8,7±2
Итого	207	100

<sup>\*\*</sup>m – средняя ошибка относительного показателя, вычисляющаяся по формуле:

$$m = \sqrt{\frac{P \times (100 - P)}{n}}$$

, где n – число наблюдений выборки, P – относительная частота изучаемого состояния в популяции.

Анализ данных таблицы 15 показал, что у 22 (10,6±2,1%) пациентов получено одновременное контрастирование обеих протоковых систем, у 151 (72,9±3,1%) пациента получена изолированная холангиограмма, а у 16 (7,7±1,9%) пациентов - изолированная панкреатограмма. Итак, информацию о желчевыводящих протоках после первичного контрастирования удалось получить у 173 (83,6%) больных. У 18 (8,7±2%) больных провести глубокую канюляцию устья БДС не удалось и, как следствие, не удалось контрастировать ни одну из протоковых систем.

Главными причинами неудачных попыток канюляции БДС явились опухоли БДС (в 9 случаях) (рис.6), парафатеральные дивертикулы (у 7 пациентов) (рис.7), опухоль головки поджелудочной железы (1 пациент), а также вклиненный камень терминального отдела ОЖП у одного больного. Транспапиллярные вмешательства у больных с папиллярными дивертикулами до сих пор считаются рискованными и трудновыполнимыми.

**А****Б**

Рис.6 – Канюляция устья БДС при патологии соска: А - Канюляция устья БДС при аденоме; Б - Канюляция при аденоматозных разрастаниях

**А****Б**

Рис.7 – дивертикулы зоны БДС. А – крупный дивертикул зоны БДС с вовлечением устья; Б – устье соска подвернуто в просвет дивертикула

Неудачи первичного контрастирования у 34 (16,4%) пациентов: как обеих протоковых систем у 18 больных, так и необходимой протоковой системы (холедоха) – у 16 пациентов, явились показанием для выполнения дополнительных методов – нетипичной эндоскопической папиллотомии (НЭПТ) и использования современных проводников и канюль.

С целью повышения диагностической эффективности стандартной ЭРХПГ для осуществления доступа в проток, мы использовали ЭПТ и гидрофильные проводники фирмы «Olympus» с прямым и изогнутым кончиком. Эндоскопическая папиллотомия выполнялась как методом предрассечения, так и супрапапиллярной холедоходуоденостомии.

Распределение числа различных способов НЭПТ в обеих группах представлены на рис.8.

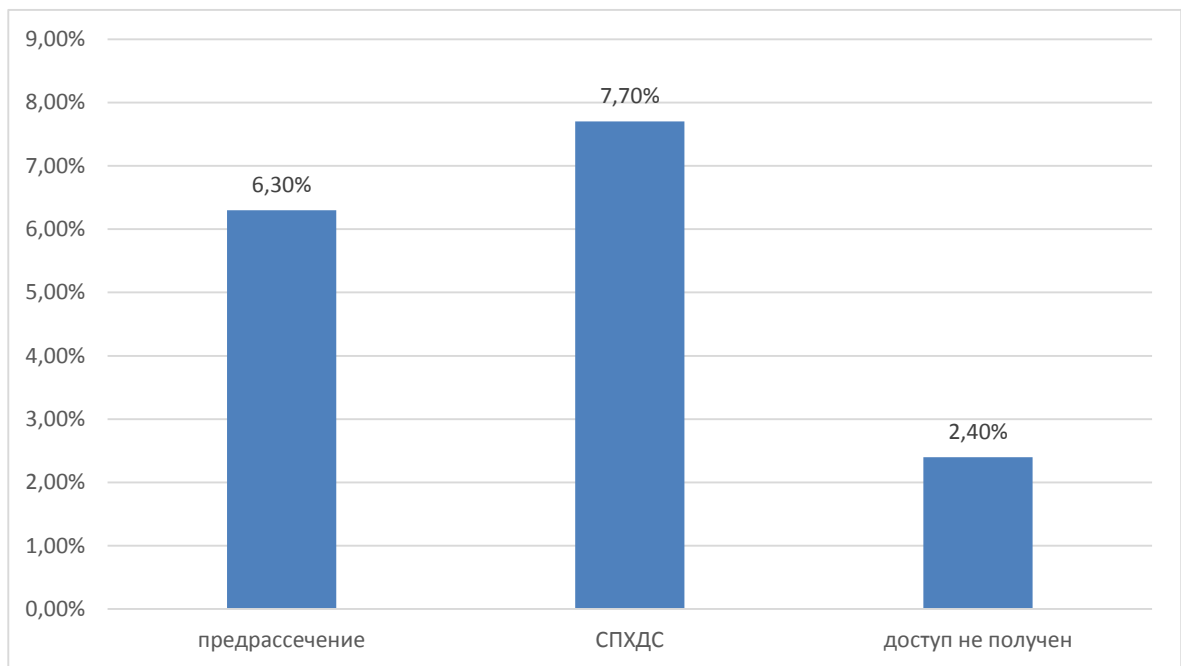


Рис.8 - Распределение нетипичных способов ЭПТ у исследуемых пациентов (n=34 (16,4%)).

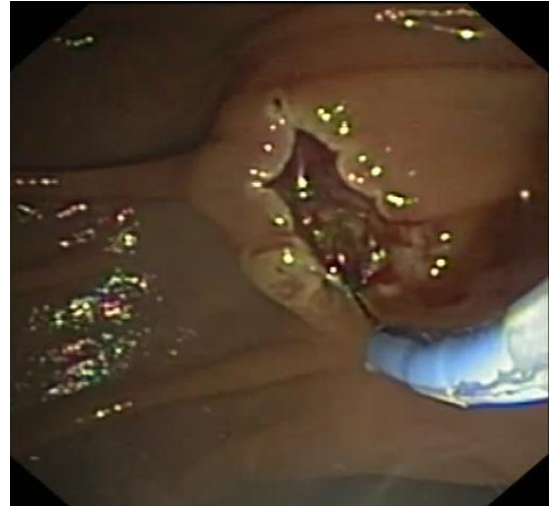
В результате проведения НЭПТ (как методом предрассечения, так и СПХДС), данные о состоянии желчных путей были получены еще у 29 пациентов из 34 с неудачей первичного контрастирования. Как показано на рисунке, НЭПТ методом предрассечения, с применением современных проводников удалось выполнить у 13 (6,3%) больных. Супрапапиллярная холедоходуоденостомия выполнена у 16 (7,7%) пациентов. У 5 (2,4%) больных доступ к желчному протоку получен не был.

Причиной неудач у 5 больных послужили дивертикулы зоны БДС в 4 случаях. В одном случае у пациента с опухолью ГПЖ после выполнения

надсекающей папиллотомии отмечено массивное кровотечение, что потребовало выполнения ряда эндоскопических манипуляций, направленных на его остановку и перевод пациента в реанимационное отделение.



А



Б

Рис.9 - Варианты папиллотомий. А – типичная ЭПТ; Б - Нетипичная ПТ с применением игольчатого папиллотома (СПХДС)

Итак, диагностическая эффективность стандартной ЭРХПГ в верификации заболеваний внепеченочных желчных протоков увеличилась на 14%. Таким образом, использование ЭПТ, современных проводников и канюль, повышает общее число успешных ретроградных вмешательств с 83,6% до 97,6%.

Пяти пациентам с неудачным проведением ретроградных вмешательств выполнена ЧЧХС и получено контрастирование внепеченочных желчных протоков (рис.10).



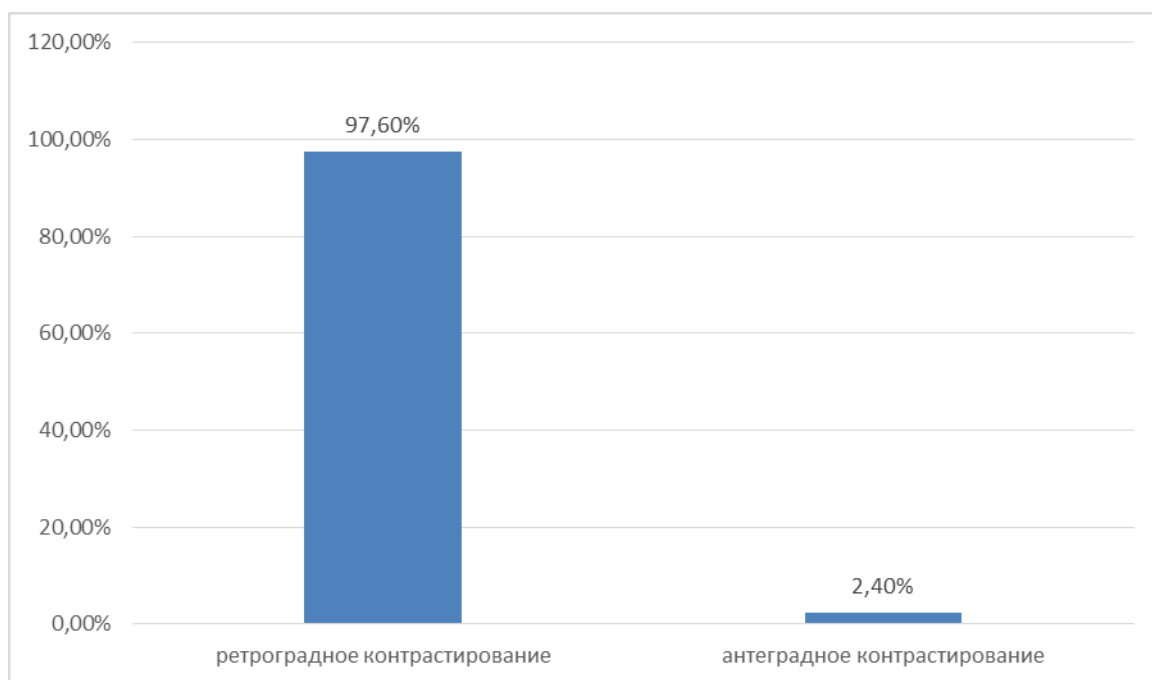


Рис.10 - Распределение пациентов в зависимости от метода контрастирования желчных протоков

Из рис.10 следует, что контрастирование ВЖП при выполнении ретроградного вмешательства удалось получить у 202 (97,6%) больных. Контрастирование ВЖП при ЧЧХС получено у 5 (2,4%) пациентов.

Следующим этапом оценивали полученные холангиограммы (в том числе холангиограммы пациентов, полученные при ЧЧХС): ширина общего желчного протока, ровность контура, а также наличие или отсутствие дефектов наполнения.

Результаты оценки холангиограммы представлены в таблице 16.

**Таблица 16. 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» <sup>1</sup>		47 (22,7%)	39 (18,8%)	-
симптом «клешни» <sup>1</sup>		26 (12,6%)	-	18 (8,7%)
симптом «крысиного хвоста» <sup>1</sup>		14 (6,8%)	23 (11,1%)	-
симптом «ампутации» <sup>1</sup>		1 (0,5%)	6 (2,9%)	-

В ссылке: <sup>1</sup> 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 16 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 ( $p>0,05$ ). Среди больных с доброкачественными и злокачественными стриктурами неровность контура чаще встречалась у больных со злокачественными стенозами: 5,8% и 10,1% соответственно. На основании холангиограммы у пациентов с доброкачественными стриктурами симптом «писчего пера» встречался чаще, чем у пациентов со злокачественными стриктурами: 22,7% и 18,8%, однако статистически значимых различий не получено ( $p>0,05$ ). При этом симптом «крысиного хвоста» и симптом «ампутации» чаще встречались у пациентов со злокачественными стенозами: 11,1% и 2,9% соответственно, чем у пациентов с доброкачественными стриктурами: 6,8% и 0,5% соответственно. На основании анализа данных, статистически значимых различий не получено ( $p>0,05$ ).

Стриктуры различного генеза, являющиеся причиной механической желтухи, часто сочетаются с желчнокаменной болезнью, осложненной

холедохолитиазом. По данным произведенных ретроградных холангиопанкреатографий рентгенологические признаки желчной гипертензии, обусловленной наличием камней желчных протоков выявлены у 63 (30,4%) больных, видимые на холангиограмме как дефекты наполнения. В это число вошли пациенты как с множественным микролитиазом (до 3-4 мм), с единичными камнями до 10 мм, так и с крупным холедохолитиазом (до 15-18 мм). Распределение больных в зависимости от размера камней и наличия или отсутствия стриктуры представлены в таблице 17.

**Таблица 17. 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
<b>Итого</b>	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 17 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. Стриктура общего желчного протока в сочетании с камнями средних размеров (d 10 – 15мм) встречалась достоверно чаще, чем с камнями мелкого и крупного размера (p<0,05).

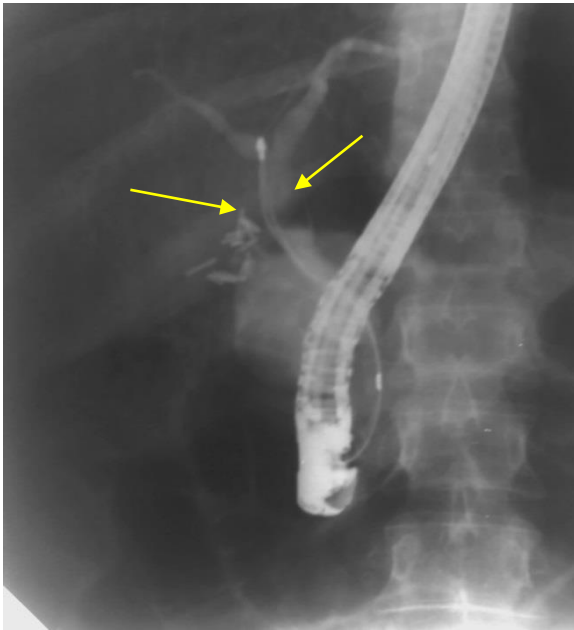


Рис.11 Дефект наполнения в проекции гепатикохоледоха, обусловленный наличием камня

У всех пациентов со стриктурами ВЖП во время ЭРХПГ выполнялась биопсия или браш-цитология, или и их комбинация.

В анализируемой нами серии проведение ЭПТ сопровождалось местными осложнениями. В одном случае после выполненной ЭПТ отмечено массивное кровотечение во время операции, потребовавшее проведения эндоскопического гемостаза и завершения транспапиллярных манипуляций с последующим рецидивом кровотечения через сутки. Кровотечение было остановлено эндоскопически. Незначительное подтекание крови из папиллотомного разреза не относили к клинически значимым осложнениям и фиксировали их как «кровотечения, остановившиеся самостоятельно» у 2 больных. Послеоперационные осложнения в виде отечного панкреатита развились у 14 больных. Повышение уровня амилазы сыворотки крови после операции не сопровождающееся клиникой панкреатита фиксировали как «бессимптомная амилаземия».

Таким образом, информацию о желчевыводящих протоках после первичного контрастирования удалось получить у 83,5% больных. Данные литературы по результатам первичного контрастирования противоречивы и

находятся в пределах 46 – 86% [31,91]. Полученные нами данные первичного контрастирования соответствуют представленным в литературе. С целью повышения диагностической эффективности стандартной ЭРХПГ, выполнение НЭПТ (различными способами), а также использование современных проводников и папиллотомов позволили получить данные о состоянии желчных путей еще у 29 пациентов из 34 с неудачей первичного контрастирования. Применение НЭПТ, а также современных инструментов, повышает общее число успешных ЭРХПГ 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% [9,10]. Полученные нами данные контрастирования внепеченочных желчных протоков полностью сопоставимы с данными отечественных и зарубежных коллег.

Ведущим рентгено-эндоскопическим симптомом заболеваний ВЖП является эктазия ОЖП, которая определена у 84,5% больных. Неровность контура выявлена у 69,6% 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 с наличием стриктуры.

Рентгенологическое изображение при проведении холангиограммы показывает наличие стриктуры и её уровень, однако уточнить её генез возможно только при проведении внутрипротоковой биопсии и браш-цитологии, которая выполнялась у всех пациентов, результаты приведены ниже.

### **3.2 Результаты холангиоскопии в диагностике заболеваний внепеченочных желчных протоков**

При проведении холангиоскопии проводилась визуальная характеристика стриктур внепеченочных желчных протоков. Попытка транспапиллярной холангиоскопии произведена 77 пациентам во время ЭРХПГ, дополненной ЭПТ.

В 8 случаях холангиоскопия оказалась неудачной в связи с плотным циркулярным сужением терминального отдела холедоха, не проходимым для аппарата. Большую часть из них составили пациенты с опухолью головки поджелудочной железы (6 случаев), а в 2 случаях не удалось выполнить холангиоскопию у пациентов со стриктурами доброкачественного генеза. У пациентов со злокачественными стриктурами отмечался выраженный инфильтративный процесс, приводящий к резкому сужению просвета терминального отдела холедоха. Неудачи холангиоскопии связаны с локализацией процесса в дистальном отделе холедоха и с недостаточной «жесткостью» аппарата, т.е. отсутствием «точки опоры», позволяющей провести аппарат. У пациентов с доброкачественными стриктурами, в одном случае, не удалось выполнить холангиоскопию по причине плотного сужения и быстро развившегося отека после выполненной папиллотомии. Во втором случае причиной неудачи явился парафатериальный дивертикул, деформирующий просвет холедоха. Итак, транспапиллярная холангиоскопия оказалась удачной у 69 пациентов. Интраоперационная холангиоскопия выполнена 5 пациентам через холедохотомическое отверстие во время полостных операций (данным пациентам ЭРХПГ не выполнялась). Таким образом, холангиоскопию удалось выполнить 74 (90,2%) пациентам.

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

Анализ результатов применения холангиоскопии у пациентов с синдромом механической желтухи показал, что у большинства из них можно выявить макроскопические изменения слизистой желчного протока уже при его прицельном осмотре (таб. 18).

**Таблица 18 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)	Эластичность (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 18 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.

### Стриктуры злокачественного генеза

Среди обследованных нами больных холангиоскопия выполнена 36 пациентам со злокачественными стриктурами внепеченочных желчных протоков. В 33 случаях выполнялась транспапиллярная холангиоскопия, а в 3 случаях во время «открытых» операций на органах ПБЗ.

**Таблица 19. Распределение пациентов в зависимости от этиологии злокачественных стриктур (n=36)**

Этиология стриктуры	Абс.	%
Холангиокарцинома	11	30,5%
Рак ГПЖ	25	69,4%
Всего	36	100%

Как показано в таблице 19, причинами злокачественной стриктуры явились: холангиокарцинома у 11 (30,5%) пациентов, опухоль головки поджелудочной железы в исследуемой группе встречалась достоверно чаще и выявлена у 25 (69,4%) пациентов, в том числе у двух из них имелось метастатическое поражение ворот печени.

Визуальной особенностью стриктур, вызванных метастатическим поражением ворот печени, является полулунная деформация просвета, обусловленная сдавлением одной из стенок протока. За счет локальной деформации у данных пациентов мы не отмечали выраженного



супрастенотического расширения. Слизистая ОЖП у этих пациентов имела «застойный» вид, без признаков выраженного воспаления. Провести аппарат полностью за зону стриктуры нам не удалось ни в одном случае, аппарат подводился максимально близко к зоне деформации с незначительным вклиниванием, что позволяло выполнить осмотр слизистой протока проксимальнее зоны стриктуры. В обоих случаях изменений слизистой проксимальнее стриктуры не отмечено.

В нашем исследовании холангиокарцинома выявлена у 30,5% пациентов. При этом в одном случае она имела внутрипросветный рост, что является редкой формой данного заболевания. При внутрипросветном росте слизистая имела мелкобугристый вид за счет мелкополиповидных разрастаний с гиперемированными верхушками и выраженной контактной кровоточивостью. Постановка диагноза на основании визуальной оценки, в данном случае не вызывает затруднений. У 10 пациентов холангиокарцинома имела «классический» внутривентрикулярный рост, при визуальном осмотре отмечается непротяженная циркулярная стриктура холедоха наряду с деформацией рельефа. При невозможности проведения аппарата в зону стриктуры или за нее, выполнялась биопсия из дистального края опухоли.

Согласно классификации Bismuth-Corlette I тип холангиокарциномы зафиксирован в нашем исследовании у 3 пациентов, II тип встретился у 1 пациента, IIIa тип – у 1 пациента, IIIb тип – у 2 пациентов, IV тип холангиокарциномы не зафиксирован в нашем исследовании.

Холангиокарцинома ОЖП имелась у 4 пациентов.

Среди рака желчных протоков неблагоприятной является его локализация в зоне конfluence (тип IIIa, IIIb и IV по Bismuth-Corlette). Опухоли этой локализации быстро метастазируют и прорастают магистральные трубчатые структуры ворот печени.

Исходя из данных таблицы 18, нами рассчитана диагностическая ценность признаков наиболее характерных для злокачественных и доброкачественных стриктур ЖВП.

Асимметричная деформация просвета, воспалительные изменения, нарушения сосудистого микрорельефа, инфильтрация стенки и изъязвление слизистой, наиболее характерные макроскопические признаки злокачественного заболевания ЖВП, рассчитанная нами диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность для каждого из них представлены в таблицах 20-24.

**Таблица 20. Диагностическая значимость изменения просвета ОЖП в виде асимметричной стриктуры**

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

В таблице 20 показано, что 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). Рассчитанная нами диагностическая чувствительность (ДЧ), специфичность (ДС) и общая точность теста (ОТ) составили 97,1%, 50% и 94,4%, соответственно.

У 57 пациентов также отмечены воспалительные изменения слизистой в виде отека, гиперемии и контактной кровоточивости.

**Таблица 21. Диагностическая значимость наличия отека и гиперемии слизистой ОЖП в диагностике злокачественных стриктур**

Параметры	n=57
Истинно положительный результат	29 (50,9%)
Ложноположительный результат	5 (8,8%)
Ложноотрицательный результат	4 (7,0%)
Истинно отрицательный результат	19 (33,3%)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	87,9%
Диагностическая специфичность	79,2%
Прогностическая ценность положительного результата	85,3%
Прогностическая ценность отрицательного результата	82,6%
Общая точность теста	84,2%

При анализе данных таблицы 21 видно, что злокачественный генез стриктуры при наличии воспалительных изменений слизистой оболочки ОЖП заподозрен у 34 больных, подтвержденный впоследствии у 29 пациентов (ИП). У 5 больных злокачественный генез стриктуры подтвержден не был (ЛП).

Таким образом, диагностическая чувствительность (ДЧ), специфичность (ДС) и общая точность (ОТ) теста составили 87,9%, 79,2% и 84,2%, соответственно.

**Таблица 22. Диагностическая значимость нарушения сосудистого микрорельефа ОЖП в диагностике злокачественных стриктур**

Параметры	n=35
Истинно положительный результат	28 (80%)
Ложноположительный результат	1 (2,8%)
Ложноотрицательный результат	3 (8,6%)
Истинно отрицательный результат	3 (8,6%)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	90,3%
Диагностическая специфичность	75,5%
Прогностическая ценность положительного результата	96,5%
Прогностическая ценность отрицательного результата	50%
Общая точность теста	88,6%

Как видно из таблицы 22, злокачественный генез стриктуры заподозрен у 29 больных с выявленным нарушением сосудистого микрорельефа. У 28 пациентов впоследствии подтвержден гистологически (ИП), у 1 больного злокачественный

генез стриктуры подтвержден не был (ЛП). Таким образом, ДЧ, ДС и ОТ составили 90,3%, 75,5% и 88,6%, соответственно.

**Таблица 23. Диагностическая значимость инфильтрации стенки ОЖП в диагностике злокачественных стриктур**

Параметры	n=30
Истинно положительный результат	22 (73,3%)
Ложноположительный результат	1 (3,3%)
Ложноотрицательный результат	3 (10%)
Истинно отрицательный результат	4 (13,3%)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	88%
Диагностическая специфичность	80%
Прогностическая ценность положительного результата	95,6%
Прогностическая ценность отрицательного результата	57,1%
Общая точность теста	86,7%

В таблице 23 показано, что у 23 больных с выявленной 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 (ДЧ), специфичность (ДС) и общая точность (ОТ) теста составили 88%, 80% и 86,7%, соответственно.

Холангиоскопическая картина при опухоли ГПЖ характеризуется деформацией просвета, в большинстве случаев отеком, гиперемией, слизистой, нарушением сосудистого рисунка. Ведущим признаком опухоли головки поджелудочной железы является инфильтрация стенки холедоха, выявленная у всех 25 пациентов с опухолью ГПЖ.

При холангиоскопии у пациентов со злокачественными стриктурами ОЖП выявлены изменения слизистой холедоха в виде изъязвления и её «изъеденности» (таблица 24).

**Таблица 24. 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%)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
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 24, 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).

Таким образом, наличие изъязвления является наиболее характерным признаком в диагностике злокачественной природы стриктур. Диагностическая чувствительность (ДЧ), специфичность (ДС) и общая точность (ОТ) 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:

1. Асимметричная деформация просвета (ДЧ 97,1%, ДС 50%, ОТ 94,4%);
2. Отек и гиперемия слизистой (ДЧ 87,9%, ДС 79,2%, ОТ 84,2%);
3. Нарушение сосудистого рисунка (четко визуализируется при использовании аппарата с режимом NBI) (ДЧ 90,3%, ДС 75,5%, ОТ 88,6%).
4. Инфильтрация стенки ОЖП (ДЧ 88%, ДС 80%, ОТ 86,7%);
5. «Изъеденность» и изъязвление слизистой оболочки (ДЧ 90,9%, ДС 100%, ОТ 91,7%);

### Доброкачественные стриктуры

Среди обследованных нами пациентов холангиоскопия выполнена 33 больным с доброкачественными стриктурами внепеченочных желчных протоков. В 31 случае выполнялась транспапиллярная холангиоскопия, а в 2 случаях во время «открытых» операций на органах ПБЗ.

**Таблица 25. Распределение пациентов в зависимости от этиологии доброкачественных стриктур (n=33)**

Этиология стриктуры	Абс.	%
ПСХ	2	4,3
Псевдотуморозный панкреатит	2	4,3
Ятрогенные стриктуры	3	6,5
Воспалительная стриктура на фоне длительного камненосительства	26	56,5
Всего	33	100

Из таблицы 25 видно, что причиной доброкачественных стриктур явились: первичный склерозирующий холангит у 2 (4,3%) пациентов, сдавление холедоха на фоне отечной головки поджелудочной железы еще у 2 (4,3%) пациентов с псевдотуморозным панкреатитом и ятрогенные стриктуры у 3 (6,5%) пациентов, после ранее выполненных холецистэктомий.

У 26 пациентов с доброкачественными стриктурами имелся холедохолитиаз и/или наличие замазкообразной желчи, заполняющей желчный пузырь, сопровождающиеся приступами желчной колики в анамнезе, купируемой консервативно. По разным причинам, данные пациенты ранее отказывались от выполнения холецистэктомии. Особенностью визуальной диагностики всех пациентов с доброкачественными стриктурами на фоне холедохолитиаза или ятрогенного повреждения, является наличие воспаления: умеренный отек, гиперемия слизистой и наличие фибрина, как в зоне стриктуры, так и просвете протока. Среди обследованных нами пациентов с ЖКБ изменения слизистой холедоха носили более протяженный характер. Что, вероятно, связано с регулярной травматизацией слизистой протока на фоне продвижения мелких камней. Изменения при ятрогенном повреждении носили локальный характер и соответствовали воспалению.

В случае стриктур доброкачественного генеза достоверно чаще встречаются: симметричная деформация просвета, эластичность стриктуры и фибрин в просвете и по стенкам протока ( $p < 0,05$ ). Рассчитанная нами диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность для каждого из них представлены в таблицах 26-28.

**Таблица 26. 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%)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	93,5%
Диагностическая специфичность	50%
Прогностическая ценность положительного результата	96,7%
Прогностическая ценность отрицательного результата	33,3%
Общая точность теста	90,9%

В таблице 26 показано, что 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). Рассчитанная нами диагностическая чувствительность (ДЧ), специфичность (ДС) и общая точность теста (ОТ) составили 93,5%, 50% и 90,9%.

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 (таблица 27).

**Таблица 27. Диагностическая значимость наличия фибрина в просвете ОЖП в диагностике доброкачественных стриктур**

Параметры	n=43
Истинно положительный результат	19 (44,2%)
Ложноположительный результат	4 (9,3%)
Ложноотрицательный результат	8 (18,6%)
Истинно отрицательный результат	12 (27,9%)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	70,4%
Диагностическая специфичность	75%
Прогностическая ценность положительного результата	82,6%
Прогностическая ценность отрицательного результата	60%
Общая точность теста	72,1%

Из таблицы 27 видно, что при наличии фибрина в просвете и на стенках протока доброкачественный генез стриктуры заподозрен у 23 больных, что подтверждено гистологически у 19 пациентов (ИП). У 4 выявлена холангиокарцинома (ЛП). Диагностическая чувствительность (ДЧ), специфичность (ДС) и общая точность (ОТ) 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» (таблица 28).



**Таблица 28. Диагностическая значимость «эластичности» стриктуры ОЖП в диагностике доброкачественных стриктур**

Параметры	n=33
Истинно положительный результат	27 (81,8%)
Ложноположительный результат	2 (6,1%)
Ложноотрицательный результат	3 (9,1%)
Истинно отрицательный результат	1 (3,03%)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	90%
Диагностическая специфичность	33,3%
Прогностическая ценность положительного результата	93,1%
Прогностическая ценность отрицательного результата	25%
Общая точность теста	84,8%

В таблице 28 показано, что при оценке эластичности стриктуры, доброкачественный генез заподозрен у 29 больных, что впоследствии подтверждено гистологически у 27 больных (ИП). У 2 пациентов стриктура имела злокачественный характер (ЛП).

Диагностическая чувствительность (ДЧ), специфичность (ДС) и общая точность (ОТ) теста составили 90%, 33,3% и 84,8% соответственно.

Изъязвление слизистой терминального отдела холедоха не характерно для больных с доброкачественными стриктурами. «Изъеденность» слизистой в виде плоских эрозий в небольшом количестве выявлена у 1 больного, по-видимому, обусловленная длительным нахождением камня.

Полиповидных разрастаний у пациентов с доброкачественными стриктурами ВЖП не выявлено ни в одном случае.

На основании рассчитанной нами чувствительности, специфичности и общей точности теста в оценке визуальных изменений слизистой внепеченочных желчных протоков, выявлены следующие признаки доброкачественных стриктур:

1. Симметричная деформация просвета (ДЧ 93,5%, ДС 50%, ОТ 90,9%);
2. Эластичность стриктуры (ДЧ 90%, ДС 33,3%, ОТ 84,8%);
3. Наличие налета фибрина на стенках или в виде нитей в просвете (ДЧ 70,4%, ДС 75%, ОТ 72,1%).

### Холедохолитиаз

Холедохолитиаз 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. При визуальном осмотре выявлены множественные мелкие камни, осколки камней после выполненной литотрипсии, а также замазкообразная желчь в виде слепков у пациентов с рентгенологически негативной картиной при повторном контрастировании.

**Таблица 29. Распределение больных в зависимости от размера камней (n=31)**

Размер камней	d 3-4 мм абс.,%	d до 10-15 мм абс.,%	d 15-18 мм абс.,%	Всего абс.,%
Итого	14(45,2%)	11(35,5%)	6(19,3%)	31(100%)

Как показано в таблице 29, среди пациентов ОГ чаще имелись камни мелкого (45,2% пациентов) и среднего размеров (35,5% пациентов). Крупные камни, размером до 18 мм, имелись у 19,3% пациентов.

Причиной невыявленных камней при рентгеновском контрастировании, на наш взгляд, являются мелкие, плотные конкременты, свободно перемещающиеся в просвете протока, с острыми краями, не позволяющими захватить их корзиной. Холангиоскопия являлась важной диагностической процедурой после эндоскопической литотрипсии. Учитывая травматичность манипуляции, холангиоскопия в данном случае позволяет оценить целостность стенки и исключить наличие ее дефекта. В случаях «мягких» камней попытки захвата корзиной и извлечения при помощи баллон-экстрактора приводили к размельчению конкрементов и распространению по стенке в виде замазки, захват которой инструментами технически сложен. В 4 случаях выполнение холангиоскопии опровергло наличие камней в просвете протока. На наш взгляд 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 тени, напоминающие микролиты. Кроме этого, манипуляции в протоке (проведение проводника и инструментов) вызывают травматизацию

слизистой, на фоне чего возможно образование мелких сгустков крови, вызывающих дефект наполнения при контрастировании, что и было отмечено нами у 2 пациентов.

Среди пациентов со стриктурами, при выполнении холангиографии, в 14 случаях мелкие камни/сладж явились дополнительной находкой при холангиоскопии, не визуализированной по холангиограмме. У 3 пациентов после выполненной литотрипсии также в просвете протока выявлены множественные осколки, не визуализированные при рентгенологическом исследовании. У одного больного несмотря на механическую экстракцию камня, по данным холангиограммы, сохранялся дефект наполнения, что послужило поводом к выполнению холангиоскопии. В результате в просвете протока визуализирован фиксированный сгусток крови. Таким образом, у 17 (54,8%) больных с холангиолитиазом, выполнение холангиоскопии позволило выявить мелкие конкременты не дифференцированные по данным холангиограммы, а у 1 (3,2%) больного явилось решающим методом диагностики в связи с затруднением интерпретации холангиограммы. У остальных 14 пациентов произведена литотрипсия конкрементов холедоха с удалением обломков камней.

Вышесказанное обосновывает проведение холангиоскопии при:

1. МикROLитиазе (множественных мелких камнях в просвете холедоха);
2. Выполнении механической литотрипсии с оценкой адекватной санации холедоха после экстракции остатков (обломков) камней;

Таким образом, выполнение холангиоскопии при проведении ЭРХПГ и во время полостных операций позволяет увеличивать их диагностическую и лечебную эффективность и значительно снизить лучевую нагрузку на операционную бригаду и пациента.

Наличие стриктуры требует забора как морфологического, так и цитологического материала из максимально пораженного участка с целью повышения ее информативности. Таким образом, показаниями к холангиоскопии у пациентов со стриктурами в данной работе считали:

1. Стриктуры желчных протоков как доброкачественного, так и злокачественного генеза, прицельный забор материала из зоны стриктуры под визуальным контролем;

2. Дефекты наполнения ОЖП с затруднённой интерпретацией холангиограммы;

Несмотря на широкие возможности холангиоскопии, транспапиллярное проведение аппарата возможно не всегда. Среди больных с успешно проведенными ЭРХПГ, холангиоскопию не удалось выполнить в 8 случаях. Все неудачи в нашем исследовании были при попытках проведения ультратонкого (трансназального) аппарата фирмы Olympus N 180. Диаметр аппарата, отсутствие жесткости и «точки» опоры, дистальное расположение стриктуры, сделали технически невозможным проведение манипуляции. У пациента с дивертикулом зоны БДС несмотря на отсутствие выраженных трудностей при канюляции устья, по данным холангиограммы, выявлена «винтообразная» деформация терминального отдела холедоха, которая не позволила провести аппарат к зоне стриктуры.

На основании проведенного исследования противопоказаниям к выполнению холангиоскопии в данной работе считали:

1. Соматическое состояние пациента, не позволяющее выполнить ЭРХПГ, ЭПТ;
2. Протяженный стеноз терминального отдела ОЖП;
3. Хирургически измененная анатомия желудка и ДПК, не позволяющая достигать БДС.

Также ограничивающими факторами являются околосопочковые дивертикулы, множественные камни в терминальном отделе ОЖП, кровотечение после ЭПТ, затрудняющее адекватную визуализацию.

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 выполняется более прицельно щипцовая биопсия и браш-цитология, что позволяет идентифицировать генез стриктуры внепеченочных желчных протоков.

Холангиоскопия при холедохолитиазе также позволяет выявить мелкие камни, осколки камней, невизуализированные при контрольной холангиограмме, провести оценку состояния слизистой протока, исключить ее травматизацию, в частности после выполненной литотрипсии.

### **Клинический пример №1**

Больная Б. 77 лет

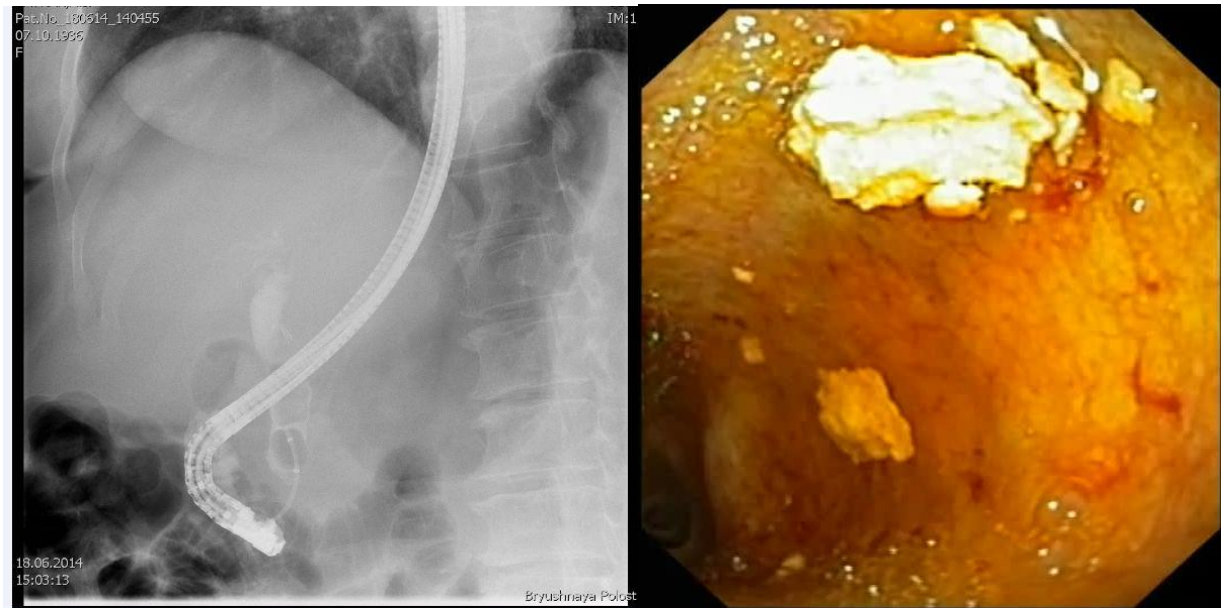
*В течение недели беспокоят ноющие боли в правой подреберной области, носящие постоянный характер и усиливающиеся после приема пищи. За три дня до поступления в стационар отметила желтушность склер, в связи с чем поступила в хирургическое отделение. В анамнезе холецистэктомия в 2011 г. В анализах крови отмечается повышение уровня билирубина до 120 мкмоль/л за*

счет прямой фракции при отсутствии трансаминазной активности. При УЗИ органов брюшной полости в просвете холедоха выявлена тень, подозрительная на конкремент. При ретроградном контрастировании визуализирован расширенный холедох до 12 мм, в просвете которого дефект наполнения размерами 17x12 мм, других теней или дефектов не выявлено. Учитывая крупный размер камня, выполнена литотрипсия по струне. Проведена ревизия баллон-экстрактором, получена замазкообразная желчь.

Через 13 месяцев пациентка вновь поступает в стационар с жалобами на тяжесть в правой подреберной области. По данным проведенного амбулаторно УЗИ – подозрение на холедохолитиаз.

При обследовании в стационаре отмечено повышение уровня билирубина до 80 мкмоль/л, отсутствие трансаминазной активности. При УЗИ органов брюшной полости вновь заподозрено наличие камня в общем желчном протоке. При ретроградном контрастировании: ОЖП расширен до 15 мм, в просвете тень, подозрительная на конкремент до 15 мм в диаметре. Учитывая крупные размеры камня произведено досечение устья БДС с последующей баллонной дилатацией баллоном 10 мм. Выполнена механическая литотрипсия, однако камень имел рыхлую текстуру и разрушился в протоке. При контрольной ревизии корзиной – конкрементов не получено. Выполнена попытка ревизии баллон-экстрактором, однако произошел разрыв баллона, по-видимому осколком камня (рис.12 А). При контрольном контрастировании имеется тень в холедохе и широкой культе пузырного протока. Холангиоскопия ультратонким (трансназальным аппаратом). При осмотре в ОЖП выявлены мелкие осколки на стенках (рис. 12 Б). Аппарат удалось провести в культю пузырного протока, которая свободна от включений. Произведено удаление осколков камней.

За время наблюдения пациентки (более 3-х лет) повторных жалоб, эпизодов желтухи не отмечено. По результатам УЗИ рецидива холедохолитиаза также не отмечено.



А

Б

Рис.12 - Визуальные изменения, полученные на холангиограмме и при холангиоскопии. А – холангиограмма, баллон-экстрактор в просвете протока; Б – холангиоскопия, остатки камней на стенке протока

### **3.3 Результаты исследования диагностической значимости ЭРХПГ с биопсией и комбинированной методики (ЭРХПГ с холедохоскопией и биопсией) в диагностике стриктур общего желчного протока**

С целью оценки эффективности ЭРХПГ с биопсией и комбинированной методики ЭРХПГ с холангиоскопией и биопсией в исследование включено 115 больных со стриктурой общего желчного протока: 41 пациент основной группы и 74 пациента контрольной группы.

Для повышения достоверности результатов, из контрольной группы (108 пациентов) исключены 34 пациента: 17 со стриктурами терминального отдела холедоха, обусловленными раком БДС, аденомой, а также папиллитом, 1 пациент с раком желчного пузыря, 13 пациентов с конкрементами холедоха, 3 пациента были оперированы.

Пациентам основной группы выполнена ЭРХПГ, ЭПТ и холангиоскопия, дополненная биопсией под визуальным контролем с последующим морфологическим исследованием. Пациентам контрольной группы выполнена ЭРХПГ, ЭПТ с последующей биопсией под рентгенологическим контролем. У

пациентов обеих групп выявлены доброкачественные и злокачественные стриктуры, данные представлены в таблице 30.

**Таблица 30. 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%
<b>Итого</b>	<b>52</b>	<b>45,2%</b>	<b>63</b>	<b>54,8%</b>	<b>115</b>	<b>100%</b>

Из таблицы 30 следует, что среди обследованных пациентов злокачественные стриктуры встречались несколько чаще и составили 54,8%, а доброкачественные – 45,2%

*Результаты исследования диагностической значимости ЭРХПГ с биопсией в диагностике злокачественных стриктур общего желчного протока в контрольной группе*

Злокачественный характер стриктуры по данным холангиограммы с выполнением биопсии под рентгенологическим контролем заподозрен у 17 пациентов, при этом у 7 больных это подтверждено по данным морфологического исследования (ИП). У 10 пациентов ошибочно предположен злокачественный генез стриктуры (ЛП).

Результаты, полученные при выполнении холангиограммы с последующей биопсией представлены в таблице 31.



**Таблица 31. Диагностическая значимость ЭРХПГ с биопсией 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%)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
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 31 показано, что рассчитанная нами диагностическая чувствительность (ДЧ), специфичность (ДС) и общая точность метода для диагностики злокачественных стриктур ОЖП составили 17,9%, 71,4% и 43,2%, соответственно.

Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность данного метода для диагностики доброкачественных стриктур составили 71,4%, 17,9% и 43,2%, соответственно.

*Результаты диагностической значимости методики ЭРХПГ с холангиоскопией и биопсия в диагностике злокачественных стриктур общего желчного протока*

К злокачественным стриктурам внепеченочных желчных протоков относятся: холангиокарцинома, опухоль поджелудочной железы. Стриктуры злокачественного генеза заподозрены у 22 больных, впоследствии подтвержденные гистологически у 19 пациентов (ИП). У 3 больных злокачественный генез не подтвердился (ЛП).

Результаты, полученные при проведении ЭРХПГ, холангиоскопии и биопсии в дифференциальной диагностике стриктур общего желчного протока представлены в таблице 32.

**Таблица 32. Диагностическая значимость ЭРХПГ+ХС+биопсия у пациентов основной группы в диагностике злокачественных стриктур общего желчного протока**

<b>Параметры</b>	<b>n=41</b>
Истинно положительный результат	19 (46,3%)
Ложноположительный результат	3 (7,3%)
Ложноотрицательный результат	5 (12,2%)
Истинно отрицательный результат	14 (34,1%)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
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%

Из данных таблицы 32 следует, что диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС) и общая точность (ОТ) комбинированной методики ЭРХПГ+ХС+биопсия в диагностике злокачественных стриктур ОЖП составили 79,2%, 82,3% и 80,5%, соответственно.

Для доброкачественных стенозов диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность данного метода составили, 82,3%, 79,2% и 80,5%, соответственно.

Полученные нами данные чувствительности (79,2%), специфичности (82,3%) и общей точности (80,5%) в дифференциальной диагностике злокачественных стриктур сопоставимы с данными зарубежных исследований, использующих «baby score». Холангиоскопия, выполненная аппаратом «Spy Glass» с высоким разрешением, дополненная биопсией под визуальным контролем, позволяет повысить чувствительность диагностики генеза стриктуры и по данным Y.Fucuda, J.Tischendorf составляет до 92 – 99%, специфичность до 93 - 96% с точностью до 93 - 98% [132,141,193].

Результаты морфологического исследования напрямую зависят от качества материала, полученного из зоны стриктуры, что в свою очередь связано с качеством визуализации и размером биопсионного канала, используемого холангиоскопа и инструментов.

*Результаты исследования диагностической значимости комбинированной методики (ЭРХПГ с холангиоскопией, конфокальной лазерной эндомикроскопией и биопсией) в диагностике стриктур общего желчного протока*

В исследование включено 102 пациента обеих групп со стриктурой внепеченочных желчных протоков. Среди которых 28 пациентов основной группы и 74 пациента контрольной группы. Больным основной группы выполнено ЭРХПГ для оценки протяженности стриктуры, затем ЭПТ и холангиоскопия, дополненная конфокальной лазерной эндомикроскопией с последующей прицельной биопсией из подозрительных участков и сравнением ее с результатами морфологического послеоперационного или секционного материалов. Пациентам контрольной группы для дифференциальной диагностики стриктур выполнено ЭРХПГ, ЭПТ с последующей «слепой» биопсией для гистологического исследования полученного материала.

**Таблица 33. Распределение пациентов основной и контрольной групп в зависимости от генеза стриктуры (n=102)**

Группы больных	Доброкач.стриктуры		Злокач.стриктуры		Всего	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
<b>ОГ</b>	16	15,7%	12	11,8%	28	27,4%
<b>КГ</b>	35	34,3%	39	38,2%	74	72,6%
<b>Итого</b>	51	50%	51	50%	102	100%

Из таблицы 33 следует, что среди обследованных пациентов доброкачественные и злокачественные стриктуры находились в равном соотношении (50%).

В норме общий желчный проток покрыт однослойным эпителием, под которым располагается подслизистый слой, который и создает эндомикроскопическую картину, представленную выраженной, сложной сетью коллагеновых волокон и лимфатических синусов. Кровеносные капилляры определяются на разной глубине подслизистого слоя. Конфокальное изображение нормального эпителия общего желчного протока представлено на рис.13.

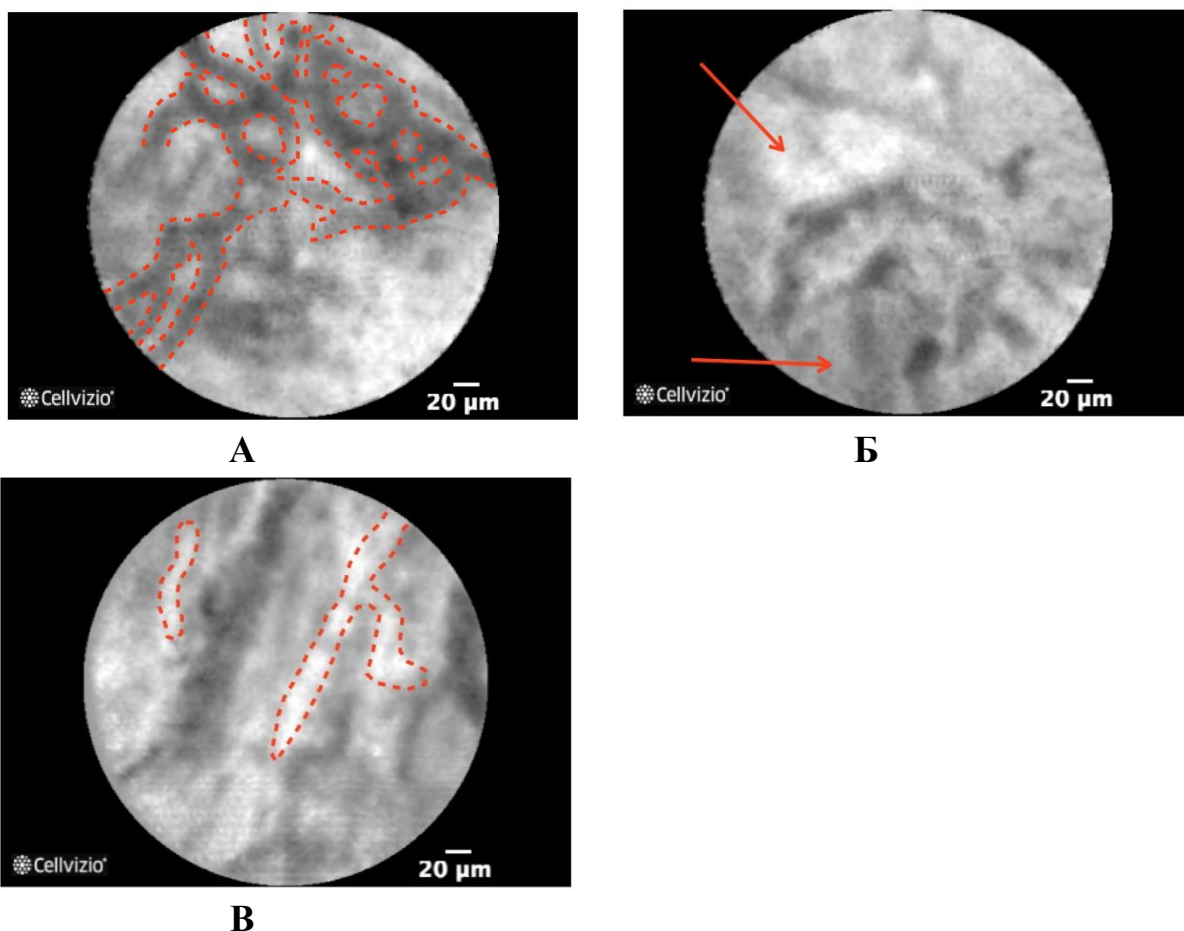


Рис.13. Конфокальное изображение общего желчного протока в норме. **А**-сеть коллагеновых волокон в виде тонких темных полосок толщиной менее 20 микрон; **Б**-светло-серый, гомогенный фон; **В**-кровеносные сосуды толщиной менее 20 микрон.

Конфокальное изображение холангиокарциномы представлено утолщенной коллагеновой сетью и крупными сосудами (рис.14).

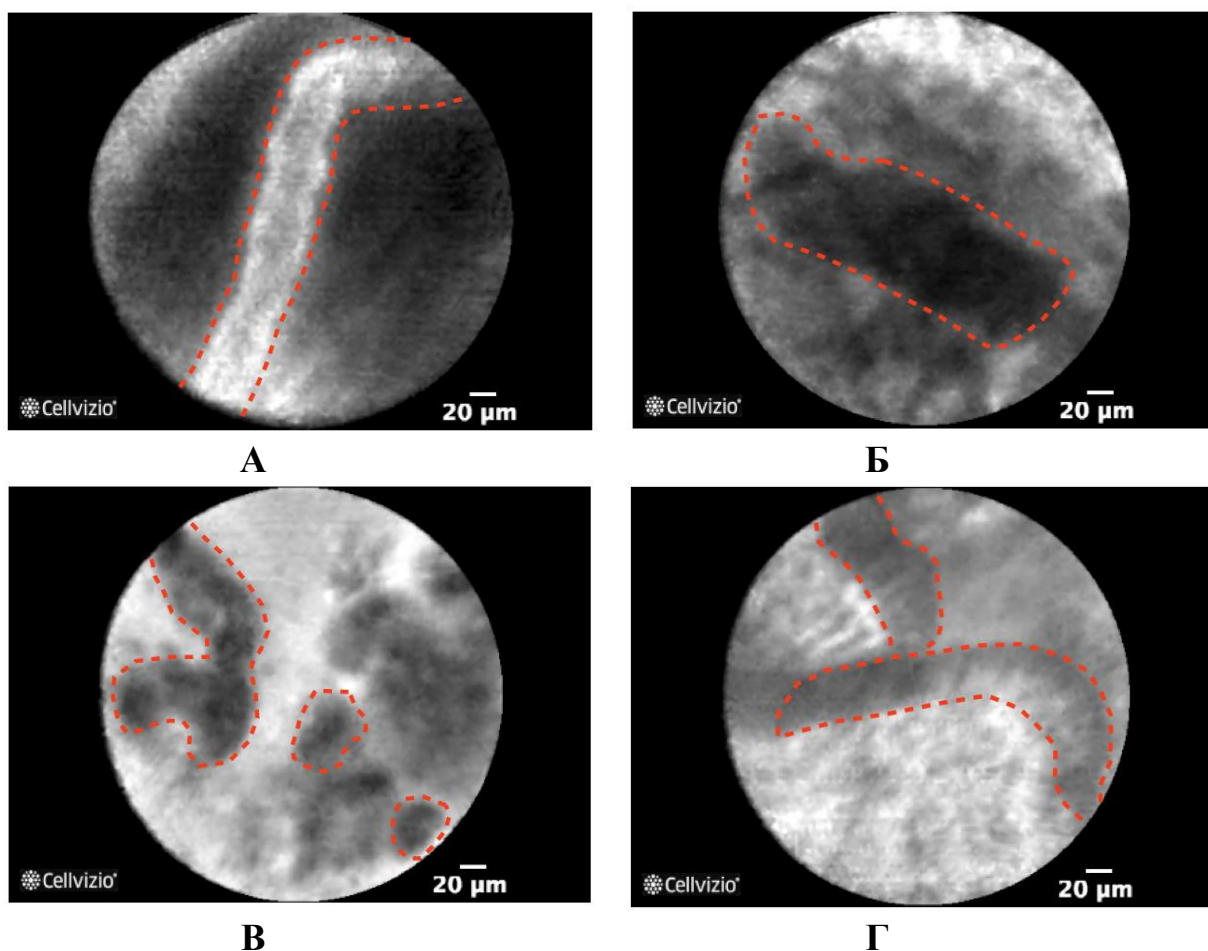


Рис.14. Конфокальное изображение холангиокарциномы общего желчного протока. **А**-белые полосы шириной более 20 микрон; **Б**-темные полосы шириной более 40 микрон; **В**-темные комочки; **Г**-эпителий.

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).

Результаты, полученные при выполнении комбинированной методики для диагностики злокачественных стриктур общего желчного протока представлены в таблице 34.

**Таблица 34. Диагностическая значимость комбинированной методики (ЭРХПГ+ХС+КЛЭМ+биопсия) в диагностике злокачественных стриктур общего желчного протока**

<b>Параметры</b>	<b>n=28</b>
Истинно положительный результат	11 (39,3%)
Ложноположительный результат	1 (3,6%)
Ложноотрицательный результат	1 (3,6%)
Истинно отрицательный результат	15 (53,6%)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
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 34 показана, рассчитанная нами диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность и общая точность метода в диагностике стриктур злокачественного генеза ОЖП на уровне 91,7%, 93,7% и 92,8%, соответственно.

Конфокальная картина доброкачественных стриктур в основном представлена воспалительными изменениями общего желчного протока (рис.15).

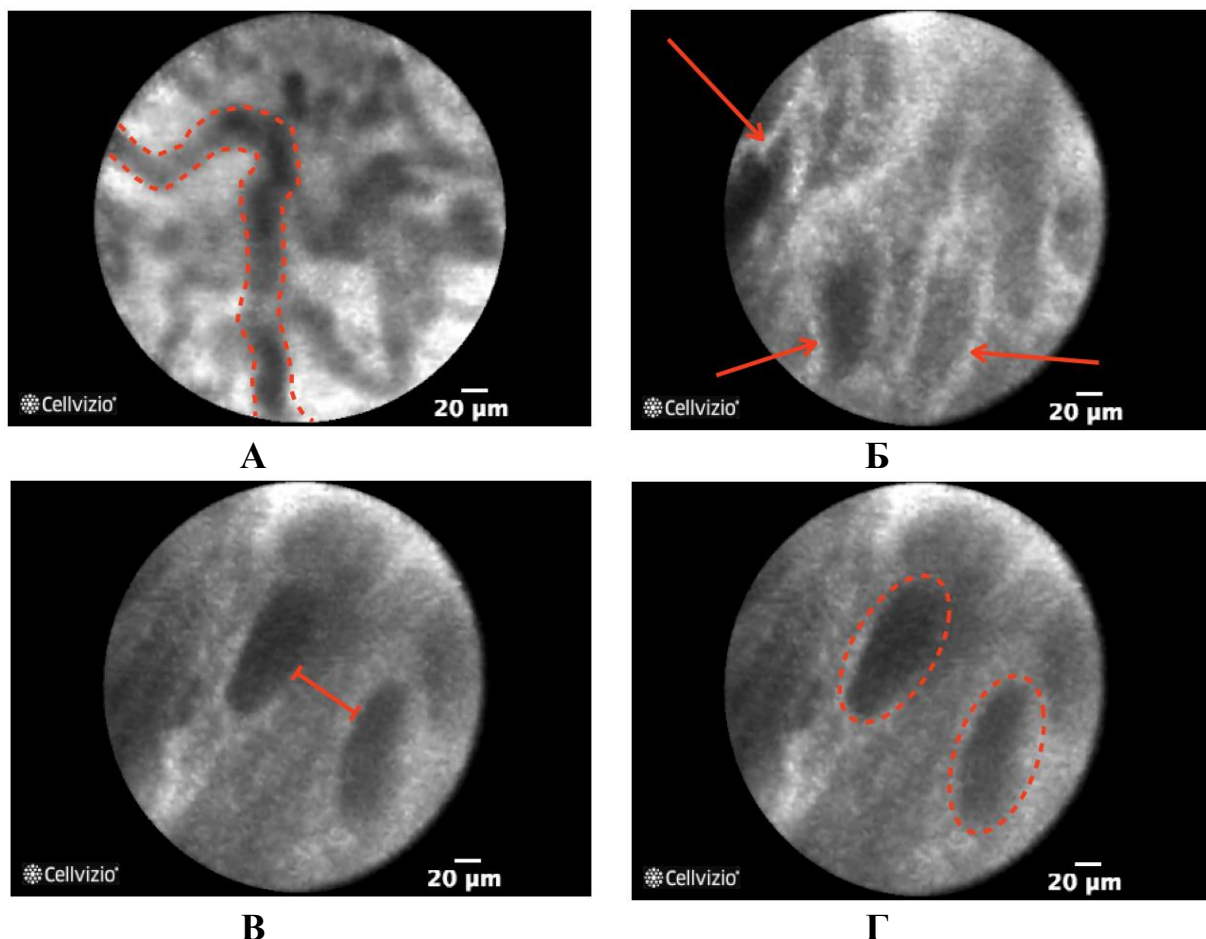


Рис.15. Конфокальное изображение воспалительных изменений общего желчного протока. А-утолщенная сеть; Б-большое количество белых полос; В-увеличенное расстояние между чешуйками; Г-темные зернистый узор чешуек.

Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность данного метода для диагностики доброкачественных стриктур составили 93,7%, 91,7% 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% [114,123,172]. Полученная нами диагностическая чувствительность 17,9% несколько ниже, чем у зарубежных коллег. Полученные при выполнении холангиоскопии данные чувствительности (79,2%), специфичности (82,3%) и общей точности (80,5%) в

дифференциальной диагностике стриктур в целом сопоставимы с данными зарубежных исследований, использующих «baby scope» [136,155,197]. Комбинация холангиоскопии и КЛЭМ повышает диагностическую чувствительность до 91,7% и специфичность до 93,7% [167,181]. Полученные нами чувствительность 91,7%, специфичность 93,8% и общая точность метода 92,8% сопоставимы с литературными данными. Очевидно, что с наработкой опыта применения этого технически сложного и трудоёмкого метода, показатели диагностической ценности возрастут. Зонд для конфокальной лазерной эндомикроскопии должен находиться максимально перпендикулярно к поверхности слизистой оболочки, что сложно обеспечить в условиях сужения просвета. Несмотря на вышеописанные сложности примененная в нашем исследовании комбинированная методика позволила значительно повысить чувствительность и специфичность метода.

### **Клинический пример №2**

Пациентка Я.74 лет.

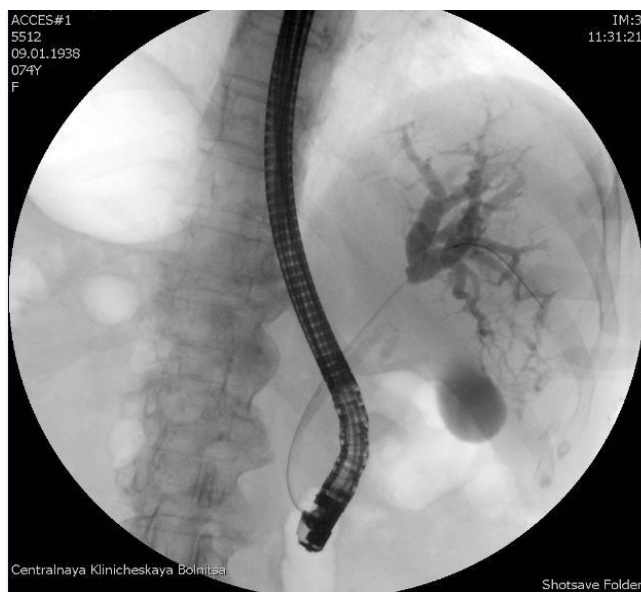
*За три дня до поступления в стационар пациентка отметила желтушность кожных покровов и склер, что и послужило поводом к госпитализации в хирургическое отделение. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня общего билирубина до 154 мкмоль/л за счет прямой фракции 84 мкмоль/л. По данным УЗИ – дилатация вне- и внутриспеченочных желчных протоков.*

*Пациентке выполнено ЭРХПГ. При ретроградной холангиографии выявлена стриктура зоны конфлюэнса с выраженной дилатацией внутриспеченочных желчных протоков до 20 мм. С целью верификации диагноза пациентке выполнена холангиоскопия при помощи дочернего аппарата («baby-scope»).*

*При ХС: просвет протока асимметричен, деформирован, слизистая в зоне стеноза имеет бурый оттенок, отмечается изъязвление и нарушение сосудистого рисунка, сопровождающееся выраженной контактной кровоточивостью (рис.16).*



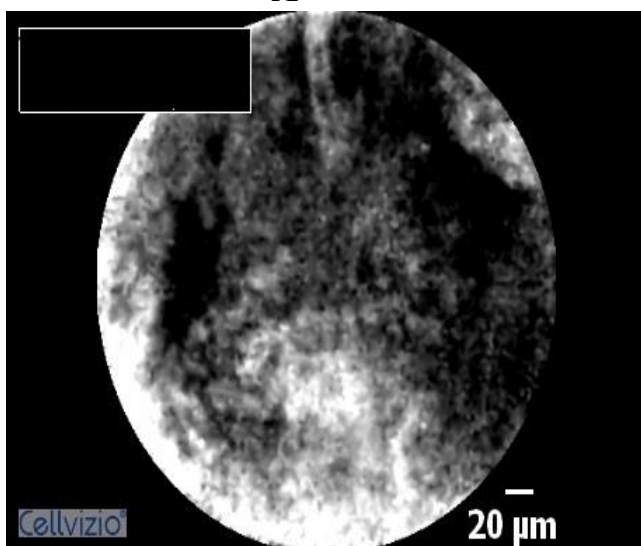
*КЛЭМ картина представлена крупными сосудами и утолщенной коллагеновой сетью.*



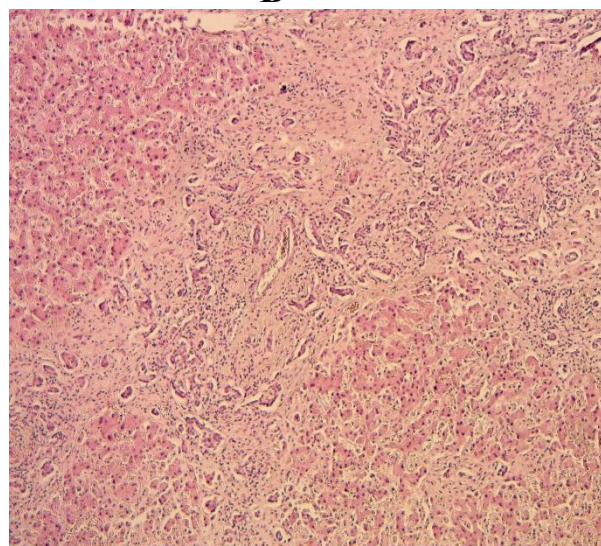
**А**



**Б**



**В**



**Г**

Рис.16 Изменения протока, полученные при холангиограмме и холангиоскопии: **А** – холангиограмма: стриктура в зоне конфлюэнса; **Б** – транспапиллярная холангиоскопия: опухолевые массы в просвете протока; **В** – конфокальное изображение холангиокарциномы; **Г** – микроскопическая картина холангиокарциномы (секционный материал)

*После чего под визуальным контролем пациентке выполнена биопсия и браш-цитология из зоны стриктуры, а также проведен проводник. В результате цитологического исследования выявлены атипичные клетки. При морфологическом исследовании – холангиокарцинома. Пациентке установлен*

*временный пластиковый стент, т.к. проводилось ее дообследование. После признания случая неоперабельным, стент был заменен на нитиноловый. Летальный исход наступил через 13 месяцев после постановки диагноза. На секции диагноз подтвержден.*

### **Осложнения**

В анализируемой нами серии проведение операции ЭПТ сопровождалось местными осложнениями. Подтекание крови из папиллотомного разреза не относили к клинически значимому осложнению и фиксировали как «кровотечение, остановившееся самостоятельно».

Подтекание крови из разреза во время манипуляции, остановившиеся самостоятельно и не потребовавшие выполнения эндоскопического гемостаза были отмечены у 9 (4,3%) пациентов основной и 14 (6,8%) пациентов контрольной групп. При этом, в обеих группах чаще отмечали подтекание крови из папиллотомного разреза после типичной папиллотомии: у 6 (2,9%) пациентов основной и 9 (4,3%) контрольной группы. Запланированное эндоскопическое вмешательство было выполнено у данных пациентов в полном объеме.

В одном случае, после выполненной ЭПТ, отмечено массивное кровотечение, потребовавшее выполнения эндоскопического гемостаза и завершения транспапиллярных манипуляций. Через сутки развился рецидив кровотечения, выполнен эндоскопический гемостаз. В связи с выраженной кровопотерей пациенту потребовалось переливание эритроцитарной массы.

Анализ причин возникших осложнений показал, что кровотечение, в том числе клинически незначимое, наблюдалось у пациентов с высоким уровнем билирубина, нарушениями свертывающей системы крови, а также в одном случае со стремительным рассечением интрамурального отдела холедоха. Следовательно, выполнение поэтапного, строго ограниченного по протяженности рассечения устья холедоха, адекватная коррекция биохимических нарушений и проведение профилактической гемостатической терапии позволяют предупредить или резко снизить кровотечение после ЭПТ.

Повышение уровня амилазы сыворотки крови после операции не сопровождающееся клиникой панкреатита, также не расценивалось как осложнение, а фиксировалось как «бессимптомная амилаземия».

У 28 пациентов ОГ и у 8 КГ после ЭПТ наблюдалась транзиторная амилаземия, протекающая без какой-либо симптоматики, не потребовавшая медикаментозной коррекции. Следует отметить, что все пациенты после выполненных транспапиллярных вмешательств в течение суток находятся под наблюдением в отделении интенсивной терапии.

Среди пациентов ОГ транзиторная амилаземия отмечалась чаще, чем у пациентов КГ, что вероятно связано с развитием отека в зоне рассеченного БДС на фоне более длительных манипуляций: выполнения холангиоскопии. При анализе данных, разницы в частоте возникновения амилаземии при применении ультратонкого аппарата или дочернего холангиоскопа, а также выполнения баллонной дилатации ТОХ не получено.

В 3-х случаях в связи с контрастированием протока поджелудочной железы и длительностью выполняемой манипуляцией, обусловленной трудной канюляцией, с профилактической целью было выполнено стентирование ГПП. Стенты были удалены на следующие сутки. Согласно международным рекомендациям всем пациентам, в ближайшем послеоперационном периоде проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами. По нашим наблюдениям, не было отмечено четкой связи с наличием болевого синдрома и уровнем амилазы крови. Наиболее частое повышение уровня амилазы у пациентов ОГ связываем с возникновением отека в области папиллотомного разреза в связи с проведением транспапиллярной холангиоскопии.

Послеоперационные осложнения в виде отека панкреатита развились у 14 (6,8%) больных: 9 (4,3%) больных основной и 5 (2,4%) контрольной групп. Что потребовало нахождения пациентов в палате реанимации в течение 3 и 5 суток. Других послеоперационных осложнений не было.

Основными причинами развития панкреатита после ЭПТ являются механическая и коагуляционная травма дистальной части панкреатического

протока. Острый панкреатит может развиваться при введении в проток канюли, проводника и/или контрастного вещества. Из факторов увеличения риска развития панкреатита при проведении ЭПТ наиболее частым является многократное контрастирование Вирсунгова протока.

Летальных исходов вследствие осложнений операции ЭПТ или вследствие неудачного проведения ЭПТ в нашем исследовании не наблюдалось.

**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. 17).

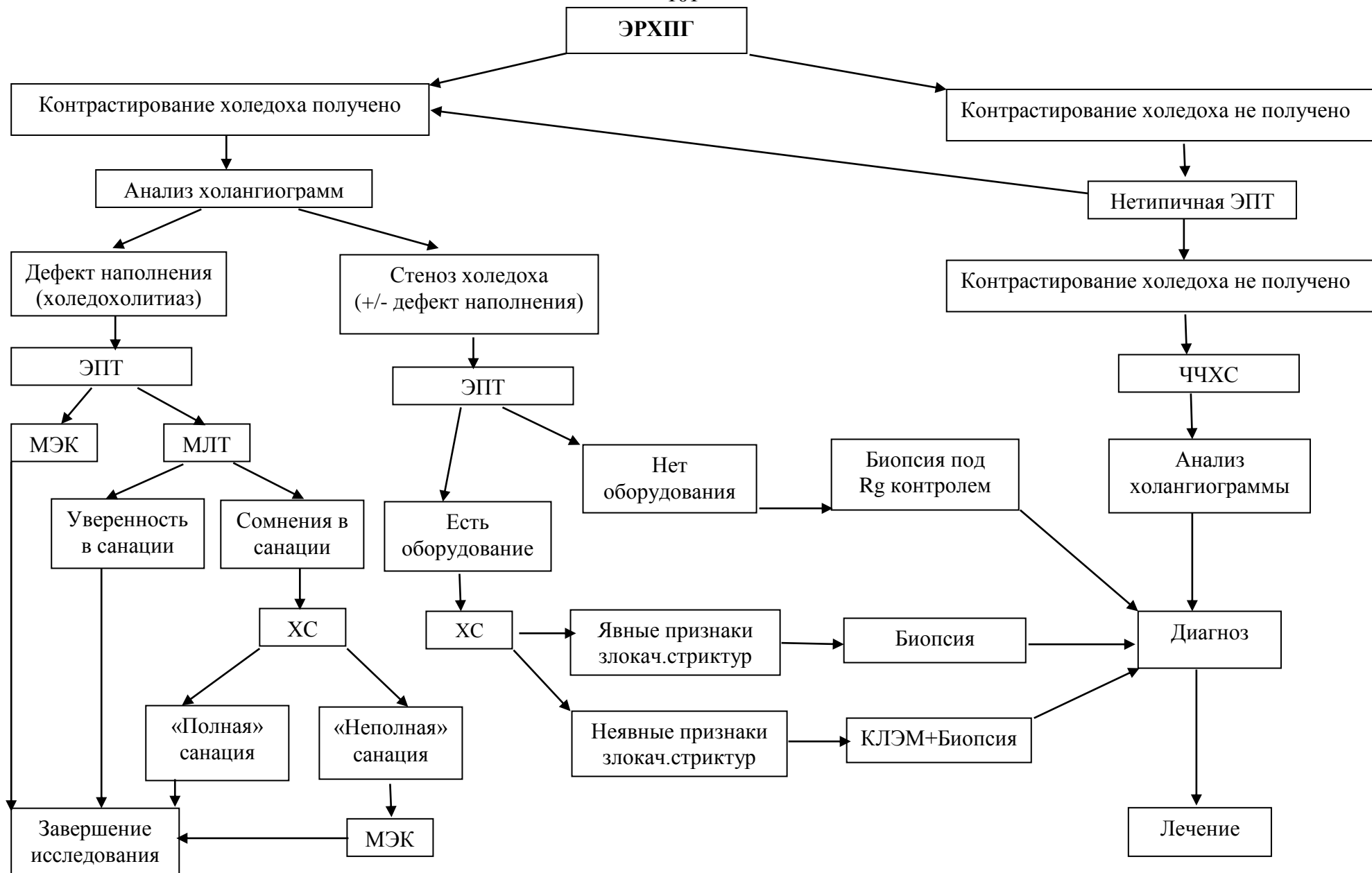


Рис.17 – Алгоритм ведения пациентов с синдромом механической желтухи

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения заболеваний органов панкреатобилиарной зоны, сопровождающихся нарушением желчеотока, эта проблема остается актуальной и сложной в современной хирургии.

Заболевания органов панкреатобилиарной зоны разнообразны, их несвоевременная диагностика приводит к большому числу неудовлетворительных результатов лечения. Причиной нарушения желчеотока может явиться как желчнокаменная болезнь, осложненная холедохолитиазом, так и стеноз различного генеза.

ЭРХПГ является эффективным методом окончательной диагностики заболеваний ВЖП, однако при использовании стандартных инструментов, доступ в желчные протоки удается осуществить у 83,6% пациентов. Использование комплекса современных инструментов позволяет повысить успех канюляции ОЖП и, соответственно выполнить контрастирование билиарного дерева у 97,6% больных. Однако в настоящее время сохраняются существенные разногласия в оценке рентгено-эндоскопических симптомов доброкачественных и злокачественных стенозов внепеченочных желчных протоков. Это является причиной неудовлетворительных результатов диагностики этиологии стриктур внепеченочных желчных протоков, также не снижается частота повторных операций на желчных протоках, обусловленных нераспознанной при первичных вмешательствах патологией органов ПБЗ. Повторные вмешательства на органах ПБЗ связаны с техническими трудностями, а на фоне механической желтухи и холангита, сопровождаются большим числом осложнений и высокой летальностью.

В настоящее время всё чаще ЭРХПГ дополняется холангиоскопией. Наибольшее распространение этот метод получил за рубежом. Например, по данным Y. Fucuda и соавторов чувствительность ЭРХПГ с совместным выполнением пероральной холангиоскопии с целью диагностики заболеваний

внепеченочных желчных протоков позволяет повысить диагностическую эффективность с 58% до 93% [132]. В нашей стране холангиоскопия выполняется лишь в отдельных клиниках.

В последнее время в мире стала применяться внутрипротоковая КЛЭМ, выполняемая во время ЭРХПГ и холангиоскопии. КЛЭМ позволяет получить прижизненную гистопатологическую картину при различной патологии желчных и панкреатических протоков. К настоящему времени имеются лишь единичные зарубежные работы, посвящённые холангиоскопии и КЛЭМ при патологии органов ГПБЗ. Это трудоёмкие и дорогостоящие методики, но порой только сочетание этих методик позволяет верифицировать диагноз, что особенно актуально в ранней диагностике злокачественных новообразований ВЖП.

Для лечения больных с заболеваниями органов ПБЗ применяется целый ряд эндоскопических манипуляций (ЭПТ, механическая экстракция камней, эндоскопическая литотрипсия, назобилиарное дренирование, баллонная дилатация стриктур, эндопротезирование желчных протоков), а также хирургических операций.

Преимуществом транспапиллярных вмешательств является меньшая, по сравнению с хирургическими операциями травматичность, а также возможность перехода от диагностики к лечению. В ряде случаев, эндоскопические манипуляции являются альтернативой «больших» хирургических вмешательств, что особенно важно у пациентов пожилого и старческого возраста. Кроме того, у пациентов с доброкачественными заболеваниями, эндоскопическое лечение чаще всего является радикальным и позволяет избежать хирургической операции.

Всё это диктует необходимость дальнейшего поиска и внедрения новых методов диагностики и лечения заболеваний желчных протоков, сопровождающихся развитием стриктур и стенозов.

Целью нашего исследования явилось улучшение результатов диагностики хирургических заболеваний внепеченочных желчных протоков за счет внедрения холедохоскопии и конфокальной лазерной эндомикроскопии.

Объектом исследования стали 213 больных с различными заболеваниями внепеченочных желчных протоков и наличием желтухи, проходивших обследование и лечение на базе хирургических отделений (№1 и №2) в период с 2010 по 2015 годы в ФГБУ «Центральной клинической больницы с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, которым были выполнены эндоскопические вмешательства на органах панкреатобилиарной зоны с целью рентгено-эндоскопической и визуальной оценки состояния внепеченочных желчных протоков. Критерием включения больных в настоящую работу был синдром механической желтухи, других критериев отбора или сортировки по каким-либо признакам не было, что повышает объективность исследования и обеспечивает практическую значимость примененных методик.

Причиной синдрома желтухи у пациентов явились: холедохолитиаз у - 63 больных, в 45 случаях, сочетающийся со стриктурой. Изолированная доброкачественная стриктура выявлена у - 56 больных: аденома БДС у - 7, папиллит у - 23, ПСХ у - 2, рубцовая стриктура у - 16, псевдотуморозный панкреатит - у 8 больных. Стриктуры злокачественного генеза выявлены у 94 больных: рак поджелудочной железы у - 69 больных, холангиокарцинома - у 14, рак БДС - у 10, рак желчного пузыря - у 1 больного.

Среди обследованных нами больных были лица обоего пола в возрасте от 24 до 93 лет, большинство составили женщины 53,5 %, мужчины составили 46,5 %. Средний возраст пациентов составил –  $66 \pm 13,9$  лет. Средний возраст мужчин –  $64,4 \pm 13,4$  лет, женщин –  $65,6 \pm 14,4$  лет. Больные были разделены на 2 группы. Основную группу составили 105 пациентов (49,3%), которым выполнены: ЭРХПГ, холангиоскопия, КЛЭМ в различных сочетаниях с выполнением биопсии под визуальным контролем. Контрольную группу составили 108 пациентов (50,7%), которым выполнено ЭРХПГ с биопсией под рентгенологическим контролем.

На первом этапе эндоскопической диагностики пациентам обеих групп выполняли ЭРХПГ. Попытка ЭРХПГ произведена 207 пациентам. Из них 100 пациентам основной группы и 107 пациентам контрольной группы.



Информацию о желчевыводящих протоках после первичного контрастирования удалось получить у 83,6% больных. У 18 (8,7%) больных провести глубокую канюляцию устья БДС не удалось и, как следствие, не удалось контрастировать ни одну из протоковых систем. У 16 (7,7%) больных удалось произвести контрастирование только панкреатических протоков (ЭРПГ).

Неудачи первичного контрастирования как обеих протоковых систем, так и необходимой протоковой системы (холедоха) явились показанием для проведения дополнительных методов доступа в желчные протоки нетипичными способами: предрассечением и супрапапиллярной ЭПТ.

Эндоскопическое предрассечение выполнено у 13 (6,3%) больных. Супрапапиллярная ЭПТ выполнена у 16 (7,7%) пациентов. У 5 (2,4%) больных доступ к желчному протоку получен не был.

В результате проведения НЭПТ контрастирование желчных протоков получено у 29 пациентов из 34 с неудачей первичного контрастирования. Использование ЭПТ, а также комплекса современных инструментов, повышает общее число успешных ЭРХПГ с 83,6% до 97,6%. Канюляцию холедоха проводили двух- и трехпросветными папиллотомами и гидрофильными проводниками с мягким кончиком. Использование для канюляции холедоха двухпросветных и трехпросветных папиллотомов позволяет манипулировать одновременно инструментом и струной, тем самым увеличивая число эффективных канюляций, даже в сложных случаях. Кроме того, проведение струны в холедох после успешной канюляции, избавляет от сложностей повторной катетеризации и обеспечивает свободное введение других инструментов: папиллотомов, корзин, назобилиарных дренажей. Среди проводников наиболее эффективными являются гидрофильные проводники, которые имеют различные виды кончиков и позволяют лучше проходить стриктуры ВЖП. Всем пациентам с неудачным проведением ретроградных вмешательств выполнена ЧЧХС (5 пациентов).

При анализе полученных холангиограмм (учитывались также пациенты, которым выполнялось ЧЧХС) оценивалась ширина общего желчного протока,

ровность контура, а также наличие или отсутствие дефектов наполнения. Степень эктазии холедоха у пациентов с синдромом механической желтухи была различной. 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 ( $p>0,05$ ). Среди больных с доброкачественными и злокачественными неровность контура чаще отмечена у пациентов со злокачественными стенозами: 5,8% и 10,1%, соответственно. 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.

Конкременты выявлены у 63 пациентов. У 45 (21,7%) больных холедохолитиаз сочетался со стриктурой, что достоверно чаще, чем холедохолитиаз без стриктур. Изолированный холедохолитиаз выявлен у 18 (8,7%) пациентов. Стриктура общего желчного протока в сочетании с камнями средних размеров ( $d$  10 – 15мм) встречалась достоверно чаще, чем с камнями мелкого и крупного размера ( $p<0,05$ ).

В последнее время, диагностические возможности транспапиллярных вмешательств расширились. Выполнение папиллотомии позволяет проводить такие диагностические манипуляции, как транспапиллярная холангиоскопия и конфокальная лазерная эндомикроскопия.

Данные диагностические методы позволяют произвести не только визуальную оценку состояния слизистой протока, но и выполнить прижизненное микроскопическое исследование (КЛЭМ) и прицельную биопсию под визуальным контролем. Среди пациентов ОГ холангиоскопия транспапиллярным способом выполнена 69 пациентам и 5 пациентам интраоперационно во время операций на органах ПБЗ. При выполнении холангиоскопии 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 биопсионного материала для морфологической верификации изменений эпителия желчных протоков.

Анализ результатов, выполненных холангиоскопий 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 ( $p < 0,05$ ). 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. 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. Диагностическая ценность признака для симметричной деформации просвета 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%; наличие фибрина в просвете и по стенкам, диагностическая ценность данного признака составляет ДЧ 70,4%, ДС 75% и ОТ 72,1%. Среди 5 (6,8%) больных с изолированным холедохолитиазом выявлены воспалительные изменения слизистой протока в виде отека и гиперемии.

В исследуемой группе холангиоскопия при множественном холангиолитиазе являлась неотъемлемой частью диагностики. Холангиограмма при наличии множественных «мелких» складированных камней, не дает полного представления об их точном количестве. Выполнение ЭПТ и многократные ревизии билиарного дерева корзиной Dormia и/или баллон-экстрактором способствуют попаданию пузырьков воздуха, которые при контрастировании протоков имитируют камни. Кроме того, введение контрастного вещества может способствовать миграции мелких камней во внутривнутрипеченочные желчные протоки. Холангиоскопия позволяет, во-первых, дать адекватную оценку санации ОЖП и, во-вторых, дифференцировать холедохолитиаз от пневмобилии и гемобилии, которые нередко наблюдаются при неоднократных ревизиях корзиной. Литотрипсия крупных камней приводит к образованию осколков. Извлечение мелких осколков, даже после удачно выполненной литотрипсии технически не всегда возможно. Большое количество воздуха в дилатированном протоке, после выполненной ЭПТ и проведенной литотрипсии, значительно затрудняют интерпретацию холангиограммы. Многократные ревизии как корзиной, так и баллонным экстрактором не всегда дают положительный результат, так как небольшие плоские осколки могут быть не захвачены даже баллоном.

Вышесказанное обосновывает проведение холангиоскопии при: микролитиазе (множественных мелких камнях в просвете холедоха); выполнении механической литотрипсии с оценкой адекватной санации холедоха после экстракции остатков (обломков) камней;

Таким образом, выполнение холангиоскопии во время ретроградных вмешательств и полостных операций, значительно улучшает результаты диагностики сложных и спорных случаев, а также снижает лучевую нагрузку на операционную бригаду и пациента.

Наличие стриктуры требует забора как морфологического, так и цитологического материала из максимально пораженного участка с целью повышения ее информативности. Таким образом, показаниями к холангиоскопии у пациентов со стриктурами в данной работе считали: стриктуры желчных

протоков как доброкачественного, так и злокачественного генеза, прицельный забор материала из зоны стриктуры под визуальным контролем; дефекты наполнения ОЖП с затруднённой интерпретацией холангиограммы.

Рассчитанная нами диагностическая ценность методики ЭРХПГ с биопсией (74 пациента) в диагностике злокачественных стриктур составила: чувствительность 17,9%, специфичность 71,4% и общая точность метода 43,2%. Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность данного метода для диагностики доброкачественных стриктур составили 71,4%, 17,9% и 43,2% соответственно.

Диагностическая ценность методики ЭРХПГ с холангиоскопией и биопсией (41 пациент) в диагностике злокачественных стриктур ОЖП составила: чувствительность 79,2%, специфичность 82,3% и общая точность 80,5% соответственно.

Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность данного метода для диагностики доброкачественных стриктур составили 82,3%, 79,2% и 80,5% соответственно.

Полученные нами данные чувствительности (79,2%), специфичности (82,3%) и общей точности (80,5%) в дифференциальной диагностике стриктур с использованием холангиоскопии сопоставимы с данными зарубежных исследований, использующих «baby score». Согласно зарубежным данным, холангиоскопия, выполненная аппаратом «Spy Glass» с высоким разрешением, дополненная биопсией под визуальным контролем, позволяет повысить чувствительность диагностики генеза стриктуры и по данным Y.Fucuda, J.Tischendorf составляет до 92 – 99%, специфичность до 93 - 96% с точностью до 93 - 98% [132,141,193].

Абсолютно новым методом в диагностике заболеваний внепеченочных желчных протоков является КЛЭМ, позволяющая прижизненно, в реальном времени оценить изменения стенки протока на микроструктурном уровне. При исследовании слизистой желчных протоков акцент исследования делается на поиске и оценке размеров капилляров и микроструктуры капиллярной сети. При

опухолях в результате ангионеогенеза нормальная сетчатая микроструктура нарушается, замещаясь утолщенными малоизвитыми сосудами, в которых иногда даже можно проследить кровоток. Поскольку КЛЭМ пока не заменяет традиционной гистологической верификации посредством взятия биопсии, последняя производится в самом конце процедуры, так как даже незначительное поступление крови может сделать невозможным адекватную визуализацию при проведении КЛЭМ.

В нашей работе для оценки диагностической ценности комбинированной методики ЭРХПГ с холангиоскопией, конфокальной лазерной эндомикроскопией и биопсией в диагностике злокачественных стриктур ВЖП группе 28 пациентов с выявленными стриктурами, выполнена ХС, КЛЭМ с последующей биопсией под визуальным контролем из наиболее подозрительных участков. В результате исследования нами была установлена чувствительность, специфичность и общая точность для злокачественных стриктур на уровне 91,7%, 93,7% и 92,8%, соответственно. Для доброкачественных стриктур - 93,7%, 91,7% и 92,8%, соответственно. Подобные данные у пациентов со стриктурами ВЖП публикуются впервые. Проведенное исследование дает основание считать высокоэффективным и обоснованным применение комбинированных методик ЭРХПГ с холангиоскопией и биопсией и ЭРХПГ с холангиоскопией, КЛЭМ и биопсией в диагностике стриктур ВЖП в стационарах, где имеется соответствующее оборудование.

Известно, что дифференциальная диагностика стриктур общего желчного протока остается одной из наиболее актуальных проблем эндоскопии, а раннее обнаружение холангиокарциномы трудновыполнимо. Дополнение методики конфокальной лазерной эндомикроскопией позволило повысить чувствительность стандартной ЭРХПГ с биопсией на 73,8%, специфичность на 22,3% и общую точность на 49,6%. Полученные нами данные сопоставимы с литературными (Caillol, F., Filoche, B., Gaidhane, 2013; Caroline S. Loeser, Marie E. Robert, Albert Mennone, 2010; Chan C.H., Telford J.J., 2012.). Очевидно, что с наработкой опыта

применения этого технически сложного и трудоёмкого метода, показатели диагностической ценности возрастут.

Несмотря на увеличение времени операции за счет применения комбинированной методики, снижается лучевая нагрузка на пациента и операционную бригаду, а также значительно повышается качество полученного гистологического материала, что в свою очередь, практически полностью исключает выполнение повторных биопсий на фоне травмированной слизистой.

Полученные в ходе работы результаты, показывают, что совершенствование эндоскопических методов исследования при заболеваниях ВЖП, позволяют существенно улучшить результаты диагностики данной категории больных.

## 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 литературы

1. Алиев, Ю.Г. Миниинвазивные вмешательства в хирургическом лечении осложнений желчнокаменной болезни / Ю.Г. Алиев // Хирургия. Журнал им. И.И. Пирогова. – 2013. - №5. – С. 73 -75.
2. Алиханов, Р.Б. Внутривенечный литиаз / Р.Б. Алиханов, В.А. Вишневецкий // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Том 11. №2. – С. 100 – 104.
3. Артемов, А.В. Роль магнитно – резонансной холангиопанкреатографии, выполняемой на МР томографе с индукцией магнитного поля 0,5 Тл, в современном алгоритме инструментальной диагностики заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны // Медицинская визуализация. – 2008. - №2. – С. 18 – 24.
4. Балалыкин, А.С. / Эндоскопическая диагностика и лечение опухолей БДС / А.С. Балалыкин, П.В. Климов // Хирургия. – 1990. – 1. – С. 56 – 61.
5. Балалыкин, А.С. Эндоскопическая абдоминальная хирургия / А.С. Балалыкин, А.В. Оноприев. – М. : ИМА-Пресс, 1996. – 144 с.
6. Балалыкин, А.С. Проблемы современной чреспапиллярной эндоскопической хирургии и возможности их решения / А.С. Балалыкин, В.Ю. Савин, Х.С. Муцуров и соавт. // XVI Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. – Тезисы докладов. – Москва. - 2012. – С. 23-26.
7. Багненко, С.Ф. Оптимизация тактики лечения больных желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. - №3(35). С. 35–42.

8. Барановский, А. М. Билиарнозависимый панкреатит / А. М. Барановский, О. Протопопова, П. Селиверстов // Врач. – 2011. – № 4. – С. 30-35.
9. Бекбауов, С.А. Роль дозированной декомпрессии желчных протоков в лечении острого гнойного холангита / С.А. Бекбауов, К.Г. Глебов, А.Е. Котовский // Хирургия. – 2012. – 2. – С. 21–25.
10. Бекбауов, С.А. Эндоскопические транспапиллярные вмешательства в лечении больных с синдромом механической желтухи / А.С. Бекбауов, А.Е. Котовский, К.Г. Глебов // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – 19(4): 81-86.
11. Бобоев, Б.Д. Роль эндоскопической ультрасонографии в диагностике холедохолитиаза и воспалительных стриктур желчных протоков / Б.Д. Бобоев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – 3. – 39 -41.
12. Бобоев, Б.Д. Ультразвуковое исследование в диагностике желчнокаменной болезни и ее осложнений / Б.Д. Бобоев // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2012. – 171(2). – С. 21 -24.
13. Борисов, Н.А. Чрескожные чреспеченочные эндобилиарные вмешательства в лечении больных с механической желтухой опухолевого происхождения / Н.А. Борисов, А.Е. Борисов, В.В. Верховский. – Спб., 1995. – 219 – 221.
14. Бородин Н.А. Механическая желтуха. Методическое пособие для клинических ординаторов кафедры факультетской хирургии. Тюмень, 2013. С. 18
15. Будзинский, А.А. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия при стенозе фатерова соска и холедохолитиазе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1982. – 25с.

16. Бурдюков, М.С. Оценка тяжести состояния больных, обусловленной механической желтухой опухолевой природы, в прогнозе развития осложнений ЭРХПГ и эндоскопической ретроградной билиарной декомпрессии / М.С. Бурдюков, А.М. Нечипай, И.Н. Юричев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.— 2010. — № 4. — С. 78—85.
17. Бурдюков, М.С. Индивидуальный подход к выбору тактики билиарной декомпрессии у больных с опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны // Доказательная гастроэнтерология. – 2014. – 3(3): 52 – 56.
18. Быстровская, Е.В. Частота холедохолитиаза при постхолецистэктомическом синдроме / Е. В. Быстровская, Ю. Н. Орлова // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2008. – № 3. – С. 33-36.
19. Быстровская, Е.В. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике холедохолитиаза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Быстровская Елена Владимировна. – М., 2003. – 23 с.
20. 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. – 2 - 24.
21. Воротынцев, А.С. Возможность эндоскопических методов диагностики и лечения осложнений ЖКБ / А.С. Воротынцев, Л.Н. Серобян, Р.А. Меграбян, И.А. Сагиров // Материалы всероссийского научного форума «Хирургия 2005». – М., 2005. – С. 36 – 37.
22. Воротынцев, А.С. Современные представления о диагностике и лечении желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита / А.С. Воротынцев // Лечащий врач. – 2012. - №2. – С. 54 – 58.

23. Габриэль, С.А. Малоинвазивные методы диагностики и лечения обструктивных поражений желчных протоков доброкачественного генеза: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.17 / Габриэль Сергей Александрович. – Краснодар, 2018. – 323 с.
24. Галлингер, Ю. И. Эндоскопическая механическая литотрипсия в лечении холедохолитиаза: методическое руководство для врачей эндоскопистов, хирургов, гастроэнтерологов / Ю. И. Галлингер, М. В. Хрусталева. – М., 2006. – 34 с.
25. Гальперин, Э.И. Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева // Москва: Видар – М., 2011. – 536с.
26. Гальперин, Э.И. Темп декомпрессии желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии / Э.И. Гальперин, А.Е. Котовский, О.Н. Момунова // Хирургия. – 2011. - №8:33. – С. 33 – 40.
27. Гальперин, Э.И. Классификация тяжести механической желтухи / Э.И. Гальперин, О.Н. Момунова // Хирургия. – 2014. - №1. – С. 5 – 9.
28. Гвоздев, А.А. Диагностика опухоли проксимального отдела внепеченочных желчных путей на ранней стадии при помощи пероральной холангиоскопии / А.А. Гвоздев, G. Costamagna, М.С. Бурдюков и соавт. // Доказательная гастроэнтерология. – 2015. – №1 – 2. С. 31 - 36.
29. Гвоздик, В.В. Эндоскопические принципы лечения холангиолитиаза: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Гвоздик Владимир Витальевич. – М., 2003. – 132 с.
30. Гибадуллин, А.Х. Интраоперационная холангиоскопия в лечении больных с механической желтухой: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Гибадуллин Алик Халилович. – Уфа, 2004. – 104 с.

31. Горохов, А.В. Оптимизация диагностики и хирургического лечения стриктур желчных путей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Горохов Александр Викторович. – Воронеж, 2011. – 136 с.
32. Дадвани, С.А. Желчнокаменная болезнь / П.С. Ветшев, А.М. Шулутко, М.И. Прудков. - М.: Гэотар-Медиа, 2009. - 178 с.
33. Дайырбеков, О.Д. Эндобилиарное стентирование в лечении рубцовых и опухолевых стриктур желчных протоков / О.Д. Дайырбеков, Н.А. Жанталинова, Д.С. Токсанбаев и соавт. // Вестник хирургии Казахстана. – 2014. - №3. – С. 7 – 9.
34. Дмитриев, Е.Г., Пероральная холангиоскопия в новом тысячелетии (обзор зарубежной литературы) / Е.Г. Дмитриев, Н.В. Михайлова // Эндоскопия – №1. – 2012. – с.18-23
35. Долгушин, Б.И. Комплексная диагностика опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны / Б.И. Долгушин // Москва: Практическая онкология. – 2012. – Т.5, N2 – С. 77 – 84.
36. Долгушин, Б.И. Антеградные эндобилиарные вмешательства в онкологии / Б.И. Долгушин, А.М. Нечипай и соавт. // Москва: Практическая медицина. – 2005. – 175 с.
37. Дорофеенков, М.Е. Факторы риска, особенности клинического течения и распространенность желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста в Москве // Клиническая геронтология. – 2013. – Т. 19, № 3-4 – С. 30-35.
38. Дронов, А.И. Применение саморасправляющихся металлических стентов при blastomatозной билиарной обструкции / А.И. Дронов, И.Л. Насташенко, А.А. Скомаровский // Украинский журнал хирургии. – 2011. - №7. – С. 18-23.

39. Дронов, А.И. К вопросу о баллонной дилатации сфинктера Одди / А.И. Дронов, И.Л. Насташенко, С.В. Земское // Украинский журнал хирургии. – 2013. - №1(20)..
40. Ившин, В.Г. Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой / В.Г. Ившин, А.Ю. Якунин, О.Д. Лукичев // Тула: Гриф и К°. – 2000. – С. 312.
41. Ильченко, А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. 2-е издание / Ильченко А.А. // М.: МИА, 2011. – 880 с.
42. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Старинский В.В., Петрова Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2015.
43. Карпачев, А.А. Эндоскопические рентген-эндобилиарные вмешательства при механической желтухе, вызванной раком панкреатобилиарной зоны / А.А. Карпачев, И.П. Парфенов, В.Д. Полянский // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 1. — С. 68—754.
44. Кононенко, С.Н. Диагностика механической желтухи и пути повышения эффективности миниинвазивных технологий, направленных на ее ликвидацию / С.Н. Кононенко, С.В. Лимончиков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011(9). – С. 4-10.
45. Костюченко, М.В. Холедохолитиаз у лиц пожилого и старческого возраста: тактика ведения в стационаре хирургического профиля / М. В. Костюченко, В. С. Швидко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 12. – С. 78-80.
46. Котовский, А.Е. Диагностические и лечебные эндоскопические вмешательства при парапапиллярном дивертикуле двенадцатиперстной



кишки / А. Е. Котовский, Г. А. Уржумцева, К. Г. Глебов и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2009. – № 1. – С. 68-74.

47. Котовский, А.Е. Эндоскопические технологии в лечении заболеваний органов гепатопанкреатобилиарной зоны / А.Е. Котовский, К.Г. Глебов, Г.А. Уржумцева и соавт. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. - №1. – С. 9 – 18.

48. Кубышкин, В.А. Рак поджелудочной железы / В.А. Кубышкин, В.А. Вишневский. – М.: ИД Медпрактика, 2003.

49. Кулезнева, Ю.В. Антеградные методы декомпрессии желчных протоков: эволюция и спорные вопросы / Ю.В. Кулезнева, С.В. Бруслик, Г.Х. Мусаев и соавт. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2011. – 3. – С. 35 -44.

50. Кулезнева, Ю.В. Тактика антеградной билиарной декомпрессии при механической желтухе опухолевого генеза / Ю.В. Кулезнева, Р.Е. Израилов, В.И. Капустин // *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. – 2009. – Том 5, №2. – С. 24-28.

51. Куприянов, Е.Ю. Антеградные эндобилиарные вмешательства при доброкачественных поражениях внепеченочных желчных протоков: дисс... канд. мед. наук: 14.01.17 / Куприянов Евгений Юрьевич. – М., 2012 – 133 с.

52. Кухаркин, В.Е. Комбинированная эндоскопическая интраоперационная папиллосфинктеротомия / В.Е. Кухаркин, Е.В. Нишневич // *Эндоскопическая хирургия*. 2002. - № 3. - С. 25.

53. Лебедева, А.Н. Сахарный диабет и рак поджелудочной железы / А.Н. Лебедева, В.А. Кубышкин, В.С. Демидова // *Хирургия*. – 2013. - №4. – С.82 – 86.

54. Маев, И.В. Опухоль Клатскина / Д.Т. Дичева, Н.Д. Андреев, Т.В. Пенкина // *РЖГГК*. – 2013. - №3. – с.33-38.

55. Майорова, Е.В. Эндохирургическое лечение желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитазом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 18 с.
56. Майстренко, Н.А. Холедохолитиаз / Н.А. Майстренко, В.В. Стукалов. – СПб.: Элби-СПб. – 2000. – 288 с.
57. Майстренко, Н.А. Новые технологии в реконструктивной хирургии «свежих» повреждений желчных протоков / Н.А. Майстренко, В.В. Стукалов, С.Б. Шейко // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. - №10. – С. 2 - 59.
58. Малярчук, В.И. Билиопанкреатодуоденальный рак / В.И. Малярчук, А.Е. Климов, Ю.Ф. Пауткин. – М.: Изд-во Российского университета дружбы народов, 2006. – 144 с.
59. Медведев, В.Л. Диагностика холедохолитиаза при лапароскопических и рентгеноэндоскопических вмешательствах / В.Л. Медведев, С.И. Стрионов // Эндоскопическая хирургия. 2002. - № 3. - С. 33.
60. Минушкин, О. Н. Диагностика и лечение функциональных расстройств билиарного тракта / О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский // Русский медицинский журнал. 2010. – Т. 18, № 5. – С. 277-282.
61. Михалева, Л.М. Диагностика и лечение постхолецистэктомического синдрома при доброкачественных новообразованиях большого сосочка двенадцатиперстной кишки / Л.М. Михалева, С.Ю. Орлов, Н.А. Грачева // анналы хирургической гепатологии. – 2011. - №2. – С. 31 – 36.
62. Оноприев, А.В. Эндоскопическое назобилиарное дренирование: Дис.... канд. мед. наук. – М., 1991. – 103 с.
63. Орлов, С.Ю. Значение эндоскопической папиллосфинктероманометрии в диагностике изолированного папиллостеноза и оптимизации техники

эндоскопических вмешательств на большом дуоденальном сосочке: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 159 с.

64. Панченков, Д.Н. Ятрогенные повреждения внепеченочных желчных протоков: диагностика и хирургическая тактика на современном этапе / Д.Н. Панченков, Л.А. Мамалыгина // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2004. – том 9, №1. – с. 156 – 163.

65. Панцырев, Ю.М., Эндоскопическая папиллосфинктеротомия / Ю.И. Галлингер, В.И. Рябов, В.М. Саврасов // *Хирургия*. – 1980. – N 1. – С. 18-22.

66. Пархисенко, Ю.А. Механическая желтуха: современные взгляды на проблему на проблему диагностики и хирургического лечения / Пархисенко Ю.А., Жданов А.И., Пархисенко В.Ю. // *Украинский журнал хирургии*. – 2013. – 3(22). С. 1 – 21.

67. Пахомова, Р.А. Факторы риска постпапиллотомических осложнений / Р.А. Пахомова, В.А. Белобородов, Е.П. Данилина и соавт. // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2008. – Т. 50, №2. – С. 80 – 84.

68. Переходов, С.Н. Эндохирургическое лечение желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом и стриктурой дистального отдела холедоха / С.Н. Переходов, О.А. Долгов, П.Н. Ванюшин, К.Ю. Григорьев // *Саратовский научно – медицинский журнал*. – 2008. - №4(22). С. 101 – 104.

69. Поленов, А.М. Структура заболеваемости у больных с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии / А.М. Поленов, А.П. Погромов // *Материалы Съезда Научного общества Гастроэнтерологов России и XXXII сессии Центрального Научно – Исследовательского Института Гастроэнтерологии (сборник тезисов)*. М., 2005.- С. 366 – 367.

70. Попов, А.Л. Отдаленные результаты ЭПТ у больных с постхолецистэктомическим синдромом // *Российский журнал*

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. - Т. XV. - №5. – С. 137.

71. Савельев, В.С., Диагностическая и лечебная эндоскопия при механической желтухе / В.С. Савельев, В.М. Буянов, А.С. Балалыкин и др. // Хирургия. – 1981. – N 1. – С. 3-8.

72. Савельев, В.С. Диагностика и лечение внепеченочной билиарной дисфункции при желчнокаменной болезни / В.С. Савельев, В.А. Петухов, М.С. Магомедов // Consilium medicum (гастроэнтерология), 2006. - №2. - С. 43 – 48.

73. Сазонов, Д.В. Клинический случай ранней диагностики холангиокарциномы на фоне хронического псевдотуморозного панкреатита с помощью метода конфокальной лазерной эндомироскопии / Д.В. Сазонов, Ю.В. Иванов, О.Р. Шабловский и соавт. // Клиническая практика. – 2013. - №3. – С. 36 – 43.

74. Сазонов, Д.В. Конфокальная лазерная эндомироскопия. Диагностика заболеваний желчных протоков / Сазонов Д.В., Иванов Ю.В., Панченков Д.Н. и соавт. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. - №3. – С. 25 – 33.

75. Селезнева, Э.Я. Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни / Э.Я. Селезнева, Е.В. Быстровская, Ю.Н. Орлова и соавт. // Российский медицинский журнал. – 2015. - №13. – С. 1-16.

76. Старков, Ю.Г. Интраоперационная холангиография при лапароскопической холецистэктомии. Семиотика доброкачественных поражений желчных протоков / Ю.Г. Старков, Е.Н. Солодина, К.В. Шишин и соавт. // Медицинская визуализация. 2002. - № 4. - С. 8 – 13.

77. Старков, Ю.Г. пероральная транспапиллярная холангиоскопия (клиническое наблюдение) / Ю.Г. Старков, В.А. Вишнеvский, Е.Н. Солодина и соавт. // Медицинская визуализация. – 2004. - №1. – С. 64 – 67.
78. Старков, Ю.Г. Эндоскопическая ультрасонография новые возможности диагностики в хирургической клинике / Ю.Г. Старков, К.В. Шишин, Е.Н. Солодина // Медицинская визуализация. - 2004. - № 5. - С.80-86.
79. Старков, Ю.Г. Интраоперационное ультразвуковое исследование в эндоскопической хирургии / Ю.Г. Старков, К.В. Шишин // М.: Русский путь. -2006. - 200 с.
80. Старков, Ю.Г. Временное эндоскопическое стентирование желчных протоков / Ю.Г. Старков, Е.Н. Солодина, К.В. Шишин // Хирургия. – 2007. - №6. – С. 20-25.
81. Стручков, Ю.В. Хирургическое лечение больных с холестазом, вызванным доброкачественными заболеваниями большого дуоденального сосочка / Стручков Ю.В., Зубрицкий В.Ф., Воротынцеv А.С. // Военно – медицинский журнал. – 2007. - №10. – С. 56 – 57.
82. Ульянов, Д.Н. Нетипичная эндоскопическая папиллотомия: дис.... канд. мед. наук: 14.00.27 / Ульянов Дмитрий Николаевич. – М., 2007. – 177 с.
83. Ульянов, Д. Н. Эндоскопические транспапиллярные операции на панкреатических протоках / Д. Н. Ульянов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 8. – С.70-76.
84. Ульянов, Д.Н. Эндоскопическая холангиоскопия в лечении холангиолитиаза / Д.Н. Ульянов, О.С. Васнев, М.А. Амеличкин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 4. – С.75-80.

85. Федоров, А. Г. Осложнения эндоскопических транспапиллярных вмешательств и способы их профилактики и лечения: обзор литературы / А. Г. Федоров, С. В. Давыдова, А. Е. Климов // Неотложная медицинская помощь. – 2012. – № 3. – С.29-35.
86. Федоров, А.Г. Оперативная дуоденоскопия: транспапиллярные вмешательства: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Федоров Александр Григорьевич. – М., 2010. – 32 с.
87. Федоров, В.Д. Хирургическое лечение рака общего желчного протока / В.А. Вишневский, В.А. Кубышкин, А.В. Чжао и соавт. // Кремлевская медицина. – 2000. - №2. – С.13 - 16
88. Хрусталева, М.В. Оперативная эндоскопия заболеваний внепеченочных желчных путей: дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.27 / Хрусталева Марина Валерьевна. – М., 2004. – 294 с.
89. Хрусталева, М.В. Транспапиллярное дуоденобилиарное дренирование в лечении злокачественной и доброкачественной обструкции желчных путей / М.В. Хрусталева, Ю.И. Галлингер // Симпозиум Эндоскопическое протезирование. – Тезисы докладов. – М. – 2006. – С.91 - 102.
90. Циммерман, Я.С. Постхолецистэктомический синдром: современный взгляд на проблему / Я.С.Циммерман, Т.Г.Кунстман // Клиническая медицина. – 2006. – 8. С.4 – 11.
91. Чевокин, А.Ю. Применение дренажей в реконструктивной хирургии посттравматических рубцовых стриктур желчных протоков / А.Ю. Чевокин, Т.Г. Дюжева, Б.Г. Гарди, Э.И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. - 2005. - Т. 10. №2. - С. 67.
92. Черноусов, А. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни, сочетанной с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы / А. Черноусов, Т. Хоробрых, Ф. Ветшев // Врач. – 2012. – С. 2 – 6.

93. Шалимов, А.А., Шалимов С.А., Нечитайло М.Е., Доманский Б.В. Хирургия печени и желчевыводящих путей. – Киев: Здоров'я, 1993. – 509 с.

94. Шаповальянц С.Г. Лечебно-диагностическая фибродуоденоскопия при лечении хирургических заболеваний поджелудочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1989. – 34 с.

Шаповальянц, С.Г. Возможности эндоскопического билиодуоденального протезирования в лечении опухолевых и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков / С.Г. Шаповальянц, А.Г. Паньков, А.Г. Мыльников // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. - №6. – С. 57 – 63.

95. Шерлок Ш., Дж. Дули. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. /Под.ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. -М.: Гэотар -Медицина, 1999. - 864с.

96. Шулешова, А.Г. Возможности комбинированных эндоскопических методов диагностики с использованием зондовой конфокальной эндомикроскопии в выявлении неоплазий желудка / А.Г. Шулешова, М.О. Завьялов, Д.Н. Ульянов // Хирургия им. Н.И.Пирогова. – 2014. - № 8. – С. 9-15.

97. Шулешова, А.Г. Заболевания большого дуоденального сосочка в общей структуре патологии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны – диагностика, эндоскопические методы лечения и их результаты: дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.05, 14.00.27 / Шулешова Алла Григорьевна. – М., 2008. – 281 с.

98. Щербаков, П.Л. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Стандарт проведения / П. Л. Щербаков, А. И. Парфенов, А. А. Ильченко и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 3. – С. 150-155.

99. Щербаков, П.Л. К вопросу о панкреатите // Лечащий врач. Гастроэнтерология. – 2011. - №7.
100. Яшина Н.И., Кармазановский Г.Г. Сложности диагностики рака головки поджелудочной железы при компьютерно - томографическом исследовании: Тез. Докл. XXXIX сессия ЦНИИГ. – М. – 2013. – 168 с.
101. Ainsworth A.P. Cost-effectiveness of endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients suspected of pancreaticobiliary disease / A.P. Ainsworth, S.R. Rafaelsen, P.A. Wamberg // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2004. - Jun;39(6): 579-83
102. Alatawi, A. Pancreatoscopyguided intracorporeal laser lithotripsy for difficult pancreatic duct stones: a case series with prospective follow-up (with video) / A. Alatawi, S. Leblanc, A. Vienne // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2013. – 78. – 179 – 183.
103. Albert, J.G. Peroral cholangioscopy for diagnosis and therapy of biliary tract disease using an ultra-slim gastroscope / J.G. Albert, M. Friedrich-Rust, J. Trojan // *Endoscopy*. – 2011. – 43: 1004-1009 [PMID: 21823068 DOI: 10.1055/s-0030-1256623].
104. Weber A. Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma / A. Weber, R.M. Schmid, Ch. Prinz // *World Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. – 14(26). P. 4131 – 4136.
105. Attwell, A.R. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with peroral pancreatoscopy for calcific chronic pancreatitis using endoscope and catheter-based pancreatoscopes: a 10-year single-center experience / A.R Attwell, B.C. Brauer, Y.K. Chen. – *Pancreas*. – 2014. – 43(6): 268 – 274.
106. Baron, T.H. Endoscopic balloon dilation of the biliary sphincter compared to 112 endoscopic biliary sphincterotomy for removal of common bile duct stones



during ERCP: a metaanalysis of randomized, controlled trials / T.H. Baron, G.C. Harewood // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, № 8. – P. 1455-1460.

107. Barthet M. Complications of endoscopic sphincterotomy: results from a single tertiary referral center / M. Barthet, N. Lesavre, A. Desjeux et al. // *Endoscopy.* – 2002. – № 34 (12). – P. 991-997.

108. Boberg, K.M. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis / K.M. Boberg, P. Jebsen, O.P. Clausen, A. Foss, // *Journal of hepatology.* – 2006. – Т. 45. – №. 4. – С. 568-574.

109. Briggs C.D. Percutaneous transhepatic insertion of self-expanding short metal stents for biliary obstruction before resection of pancreatic or duodenal malignancy proves to be safe and effective / C.D. Briggs, G.R. Irving, A. Cresswell et al. // *Surgical Endoscopy.* – 2010. - 24(3): 567-71.

110. Brugge W.R. Bile duct strictures / [Электронный ресурс] / W.R. Brugge // *medscape.* – 2013. - 9 May. – Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/186850>

111. Caddy G.R. Gallstone disease: Symptoms, diagnosis and endoscopic management of common bile duct stones / G.R. Caddy, T.C. Tham // *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology.* - 2006; 20: 1085-1101.

112. Caillol, F. Refined probe-based confocal laser endomicroscopy classification for biliary strictures: the Paris Classification / F. Caillol, B. Filoche, M. Gaidhane, M. Kahaleh // *Digestive diseases and sciences.* – 2013. – Т. 58. – №. 6. – С. 1784-1789.

113. Caletti G. Suprapapillary puncture of the common bile duct for selective biliary access: a revival of an old technique / G. Caletti, F. Patrizi // *Gastrointestinal Endoscopy.* - 2007. - Vol. 66. - №5. - P. 1067-1068/

114. Carlos R.C. Cost-effectiveness analyses clinically relevant: the effect of provider expertise and biliary disease prevalence on the economic comparison of alternative diagnostic strategies / R.C. Carlos, J.M. Scheiman, H.K. Hussain // *Academic Radiology*. – 2003. - 10(6): 620-30.
115. Caroline S. Confocal endomicroscopic examination of malignant biliary strictures and histologic correlation with lymphatics / S. Caroline, M.E. Robert, A. Mennone // *Journal of clinical Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 00 – P. 1 -7.
116. Cha In Hye Metastatic Common Bile Duct Cancer from Pulmonary Adenocarcinoma Presenting as Obstructive Jaundice / Cha In Hye, Kim Jin Nam, Kim You Sun // *Korean J Gastroenterology*. – 2013. - Vol. (61). - №1. – P. – 50 - 53.
117. Chan C.H. Endoscopic management of benign biliary strictures / C/H/ Chan, J.J. Telford // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2012. – Vol. 22(3). – P. 511 – 537.
118. Chen, Y.K. Pancreatoscopy: present and future role / Y.K. Chen // *Current Gastroenterology Reports*. – 2007. – 9: 136 – 143.
119. Chen, Y.K. Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos) / Y.K. Chen, M.A. Parsi, K.F. Binmoeller et al. // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2011. – 74(4). – P. 805 – 814.
120. Costamagna, G. Endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones: long-term follow-up and risk analysis for recurrence / G. Costamagna, A. Tringali, M. Mutignani et al. // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2000. 51: AB189.
121. Cotton, P.B. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years / P.B. Cotton, D.A. Garrow, J. Gallagher et al. // *Gastrointestinal Endoscopy*. — 2009. — Vol. 70. — P. 80.

122. David W. Victor Current endoscopic approach to indeterminate biliary strictures / David W. Victor, Sh. Stuart, K. Tarkan // World J Gastroenterology. - 2012. - 18(43). – P. 6197 - 6205.
123. de Bellis M. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part 1) / M. de Bellis, S. Sherman, E.L. Fogel // Gastrointestinal Endoscopy. – 2002. – 56. – P. 552 – 561.
124. Demartines N. Evaluation of magnetic resonance cholangiography in the management of bile duct stones / N. Demartines, L. Fisner, K. Schnabel et.al. // Archives of Surgery. - 2000. – 135. – P. 148 – 152.
125. De Oliveira M.L. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution / M.L. De Oliveira, S.C. Cunningham, J.L. Cameron Et.al. // Ann. Surg. – 2007. №245. – p. 755-762.
126. Draganov P.V. Prospective evaluation of the clinical utility of ERCP-guided cholangiopancreatography with a new direct visualization system / P.V. Draganov, T. Lin, S. Chauhan et.al. // Gastrointestinal Endoscopy. – 2011. – 73: 971-979.
127. Dumot J.A. ERCP: current uses and less-invasive options / J.A. Dumot // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2006. – 73(5). – 418 – 425.
128. Festi D. Incidence of gallstone disease in Italy: Results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project) / D. Festi, A. Dormi, S. Capodicasa et al. // World journal of gastroenterology – 2008. – Vol. 14 – №34. – P. 5282-5289.
129. Frederick K. High-Definition Confocal Endomicroscopy of the Common Bile Duct / K. Fredrick, M.D. Shieh, H. Drumm // Clinical Gastroenterology. – 2012. - 46(5). P. 401 – 406.

130. Freeman L. M. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy / M.L. Freeman, N.B. Douglas, S. Sherman et al. // *The New England Journal of Medicine*. - 1996. – Vol. 335 - №13. – P. 909 – 918.
131. Freeman, M. L. Complications of ERCP: prediction, prevention and management / M. L. Freeman // *ERCP* / eds. T. H. Baron, R. Kozarek, D. Carr-Locke. – Philadelphia, 2008. – P. 51-60.
132. Fukuda Y. Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile-duct lesions / Y. Fukuda, T. Tsuyuguchi, Y. Sakai // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2005. – 62(3). P. 374 – 382.
133. Geraci G. Endoscopic cytology in biliary strictures. Personal experience / G. Geraci, Pisello F. // *G Chir*. – 2008. – 29(10). – P. 403 – 406.
134. Giovannini M. Results of phase I – II study intraductal confocal microscopy (IDCM) in patients with common bile duct (CBD) stenosis / M. Giovannini, E. Bories, G. Monges // *Surgical Endoscopy*. – 2011. - №7. – P/ 2247 – 2253.
135. Govil H. Brush cytology of the biliary tract: Retrospective study of 278 cases with histopatologic correlation / H. Govil, V. Reddy, L. Kluskens et al. // *Diagnostic of Cytopathology*. – 2002. – 26(5). – P. 273 – 277.
136. Harewood G. C. Endoscopic tissue diagnosis of cholangiocarcinoma / G.C. Harewood // *Current Opinion in Gastroenterology*. - Vol. (24) - №5. – P. 627–630.
137. Heif M. ERCP with probe-based confocal laser endomicroscopy for the evaluation of dominant biliary stenoses in primary sclerosing cholangitis patients / M. Heif // *Digestive disease and science*. – 2013.
138. Higashizawa T. Biliary guidewire facilitates bile duct biopsy and endoscopic drainage / T. Higashizawa, K. Tamada, Tomiyama // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2002. – 17. – P. 332 – 336.

139. Iqbal S. Cholangiopancreatography for targeted biopsies of the bile and pancreatic ducts / S. Iqbal, P.D. Stevens // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. – 2009. - Vol. (19) - №4. – P. 567–577.
140. Itoi T. Diagnostic value of image-enhanced video cholangiopancreatography / T. Itoi, H. Neuhaus, Y.K. Chen // *Gastrointestinal Endoscopy Clinical. N. Am.* – 2009. – №19. – P. 557-566
141. Itoi T. Diagnostic peroral video cholangioscopy is an accurate diagnostic tool for patients with bile duct lesions / T. Itoi, M. Osanay, Y. Igarashi et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8(11): 934-8.
142. Jae Min Lee Air cholangiography in endoscopic bilateral stent-in-stent placement of metallic stents for malignant hilar biliary obstruction / Jae Min Lee, Sang Hyub Lee, Dong Kee Jang // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2016. 9(2). – P. 189 – 198.
143. Jae Myoung Choi Comparative Study on the Efficacy of Covered Metal Stent and Plastic Stent in Unresectable Malignant Biliary Obstruction / Jae Myoung Choi, Jin Hong Kim, Soon Sun Kim A // *Clinical Endoscopy*. – 2012. – 45(1). – P. 78 -83.
144. Laczek J. Contrast does not affect cholangioscope image quality / J. Laczek, M. Flasar, E. Goldberg // *Gut Liver*. – 2011. – 5(1). – P. 115 – 116.
145. Jong Ho Moon The Role of Direct Peroral Cholangioscopy Using an Ultrathin Endoscope for Biliary Lesions: Indications, Limitations, and Complications / Jong Ho Moon, Hyun Jong Choi // *Clinical endoscopy*. – 2013. – 46. – P. 537 – 539.
146. Kim J.H. Clinical feasibility and usefulness of CT fluoroscopy-guided percutaneous transhepatic biliary drainage in emergency patients with acute obstructive cholangitis / J.H Kim. // *Korean J Radiol.*- 2009. 10(2). - P. 144-149.

147. Kipp B.R. A comparison of routine cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of malignant bile duct strictures / B.R. Kipp, L.M. Stadheim, S.A. Halling et al. // *Am J Gastroenterology*. – 2004. – 99. – P. 1675 – 1681.
148. Klavan, H. Pancreaticobiliary Submucosal Anatomy Redefined: A Comprehensive Histologic Analysis of Specimens and Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy / H. Klavan, P. Benias, D. Buonocore et al. // *Gastroenterology*. – 2013. – T. 144. – №. 5. – C. S-115-S-116.
149. Kook Hyun Kim Recurrence of bile duct stones after endoscopic papillary large dilatation combined with limited sphincterotomy: long-term follow up study / Kook Hyun Kim, Jung Huyn Rhu, Tae Nyen Kim // *Gut and Liver*. – 2012. - №1. – pp. 107-112.
150. Kubota Y. Peroral cholangioscopy an improved procedure / Y. Kubota, S. Yamamoto, K. Okazaki // *Dig. Endosc.* – № 17. – Supplement s1, pages S60–S62, July 2005
151. Lee Tae Yoon Photodynamic Therapy in Patients with Advanced Hilar Cholangiocarcinoma: Percutaneous cholangioscopic versus peroral transpapillary approach / Lee Tae Yoon, Cheon Young Koog, Shim Chan Sup // *Photomedicine and Laser Surgery*. – 2016. – Vol. 34 - №4. – P. 150 – 156.
152. Lee, J.G. Dysplastic Benign or Malignant--Making Sense of Endoscopic Bile Duct Brush Cytology: Results in 149 Consecutive Patients1 / J.G. Lee, J.W. Leung, J. Baillie et al. // *American Journal of Gastroenterology*. – 1995. – T. 90. – №. 5.
153. Loeser C.S. Confocal endomicroscopic examination of malignant biliary strictures and histologic correlation with lymphatics / C.S. Loeser, M.E. Robert, A. Mennone et al. // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2011. - Vol. (45) - №3. – P. 246–252.

154. Mansfield J.C. A prospective evaluation of cytology from biliary stricture / J.C. Mansfield, S.M. Griffin, V. Wadehra, K. Matthewson // *Gut*. – 1997. – 40. – P. 671 – 677.
155. Silveira M.L. Complications Related To Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Comprehensive Clinical Review / M.L. Silveira, J.M. Seamon, B. Porshinsky // *Journal of gastrointestinal of Liver Disease*. – 2009. – Vol. 18. - №1. – P. 73 – 82.
156. Maydeo, A. SpyGlass pancreatoscopy-guided cannulation and retrieval of a deeply migrated pancreatic duct stent / A. Maydeo, A. Kwek, S. Bhandri // *Endoscopy*. – 2011. – 43 Suppl 2 UCTN E137-E138 [PMID: 21425014 DOI: 10.1055/s-0030-1256205].
157. Meining A. Detection of cholangiocarcinoma in vivo using miniprobe – based confocal fluorescence microscopy / A.Meining, E. Frimberger, V. Becker // *Clinical gastroenterology and hepatology*. – 2008. – 6. – P. 1057 – 1060.
158. Meining A. Pancreatoscopy with miniprobe-based confocal laser – scanning microscopy of an intraductal papillary mucinous neoplasm (with video) / A. Meining, Ph. Veit, Jochen Gaa // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2009. – Vol. 69. - №6. – P. 1178 – 1180.
159. Meining A. Direct visualization of indeterminate pancreatobiliary strictures with pCLE: a multicenter experience / A/ Meining, Y. Chen Y., D. Pleskow // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2011. – Issue 5. – P. 961- 968.
160. Meining A. High-definition confocal endomicroscopy of the common bile duct / A. Meining, E. Frimberger E., F.K. Shieh // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2012. – Vol.46. - №5. – P. 401 – 406.
161. Meining A. Classification of probe – based confocal laser endomicroscopy findings in pancreatobiliary stricture A. / A. Meining, R.J. Shah, Slivka et.al. // *Endoscopy*. – 2012. 44(3). – P. 251 – 257.

162. Suarez-Munoz M.A. Risk factors and classification of hilar cholangiocarcinoma / M.A. Suarez-Munoz, J.L. Fernandez-Aguilar // World Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2013. – Vol. (5) – P. 132 – 137.
163. Minsky M. Memoir on inventing the confocal scanning microscopy / M. Minsky // Scanning. - 1988; 10: 128—138.
164. Moon J.H. Clinical characteristics and predictive factors of recurrent common bile duct stones after clearance of stones with endoscopic sphincterotomy / J.H. Moon, Ko BM, Cho YD, et al. // Gastrointestinal Endoscopy. - 2000; 51: AB190
165. Moreno Luna L.E. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures / Moreno Luna L.E., B. Kipp, K.C.Halling et al. // Gastroenterology. – 2006. – 131 (4). P. 1064 – 1072.
166. Nguyen N.Q. Application of peroral cholangiopancreatography in pancreatobiliary disease / N.Q. Nguyen // J. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 24(6): 962–69
167. Othman M. O. Confocal laser endomicroscopy: is it prime time? / M.O. Othman, M.B. Wallace // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2011. - Vol. (45) - №3. – P. 205–206.
168. Parsi M.A. Peroral Cholangioscopy Guided Stone Therapy -Report of an International Multicenter Registry / M.A. Parsi, H. Neuhaus et al. // Gastrointestinal Endoscopy. - 2008; 67: AB102.
169. Parsi M.A. Peroral cholangioscopy - assisted guidewire placement for removal of impacted stones in the cystic duct remnant / M.A. Parsi // W. J. Gastroenterol. 2009; 1(1): 59-61.
170. Parsi M.A. Peroral Cholangioscopy in the new millennium / M.A. Parsi // World Journal of Gastrointestinal Endoscopy. – 2011. – 17(11). P. 1 – 6.



171. Payam Chini Diagnosis and management of ampullary adenoma: The expanding role of endoscopy / Payam Chini, P.V. Draganov // *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. – 2011. – 3(12). P. 241 – 247.
172. Ponchon T. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study / T. Ponchon, P. Gagnon, F. Berger et al. // *Gastrointestinal Endoscopy*. - 1995; 42: 565-572.
173. Pugliese V. Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures: a prospective study / V. Pugliese, M. Conio, G. Nicolo et al. // *Gastrointestinal Endoscopy*. - 1995; 42: 520-526.
174. Ramchandani M. Role of single operator peroral cholangioscopy in the diagnosis of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective study / M. Ramchandani, D.N. Reddy, R. Gupta et al. // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2011; 74: 511 – 519.
175. Ramchandani M. Per oral cholangiopancreatography in pancreatobiliary diseases – Expert consensus statements / M. Ramchandani, D.N. Reddy, S. Lakhtakia et al. // *World journal of gastroenterology*. – 2015; 21(15): 4722-4734.
176. Rösch T. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures / T. Rösch, A. Meining, S. Frühmorgen et al. // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2002. – 55(7). – P. 870 – 876.
177. Sameer A. Percutaneous transhepatic cholangioscopy / A. Sameer, R. Todd, T. Schlachter, K. Hong // *Techniques in vascular and interventional radiology*. – 2015. – Vol.18. – P. 201 – 209.
178. Sasahira, N. Noncalcified pancreatic stone treated with electrohydraulic lithotripsy using SpyGlass pancreatoscopy / N. Sasahira, H. Isayama, R. Nagano et al. // *Endoscopy*. – 2011. – 43: Suppl 2 UCTN: E272 [PMID: 21837610 DOI: 10.1055/s-0030-1256600].

179. Sauer B.G. Safety and efficacy of laser lithotripsy for complicated biliary stones using direct choledochoscopy / B.G. Sauer, M. Cereface, D.C. Swartz et al. // *Digestive diseases and sciences*. – 2013. - 58: 253-256.
180. Schmidt S.C. Long-term results and risk factors influencing outcome of major bile duct injuries following cholecystectomy / S.C. Schmidt, J.M. Langrenr, R.E. Hintze, P. Neuhaus // *Journal of Surgery*. – 2005. - №92 (1). – P. 76 – 82.
181. Shah, R.J. Cholangioscopy and cholangioscopic forceps biopsy in patients with indeterminate pancreaticobiliary pathology / R.J. Shah, D.A. Langer, M.R. Antillon, Y.K. Chen // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2006. – T. 4. – №. 2. – C. 219-225.
182. Shajan P. Endomicroscopy of the Pancreaticobiliary System / P. Shajan, Ji Young Bang, K. Mönkemuller // *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy*. – 2013. – P. 1 – 6.
183. Sharma M.P. Aetiological spectrum of obstructive jaundice and diagnostic ability of ultrasonography: a clinician's perspective / M.P. Sharma, V. Ahuja // *Tropical Gastroenterology*. – 1999. – 20. – P. 167 -169.
184. Siqueira, E. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis / E. Siqueira, R.E. Schoen, W. Silverman et al. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2002. – T. 56. – №. 1. – C. 40-47.
185. Slivka, A. Validation of the diagnostic accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy for the characterization of indeterminate biliary strictures: results of a prospective multicenter international study / A.Slivka // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2015.
186. Smith I. A review on the use of confocal laser endomicroscopy in the bile duct / I. Smith, P.E. Kline, M. Gaidhane // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2012. – P. 1 – 5.

187. Somer L. Origin and pathological characteristics of Klatskin tumor: a case report and literature review / L. Somer, B. Andrejic, P. Milosevic // *Pol journal of pathology* – 2012. – 63(1). – p.65-70
188. Steiner C.A. Surgical rates and operative mortality for open and laparoscopic cholecystectomy in Maryland / C.A. Steiner, E.B. Bass, M.A. Talamini et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – №330. – P.403-408.
189. Sundeep Singh Saluja Differentiation between benign and malignant hilar obstructions using laboratory and radiological investigations: A prospective study / Sundeep Singh Saluja, Raju Sharma, Sujoy Pal et.al. // *International Hepato-Pancreato-Biliary Association.* – 2007. – 9. – P. 373 – 382.
190. Sung Koo Lee Natural history of gallstone; an important and old issue, but still debatable / Sung Koo Lee Myung-Hwan Kim // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2010. - 25:4, 651-652.
191. Talreja J.P. Interpretation of probe-based confocal laser endomicroscopy of indeterminate biliary strictures: is there any interobserver agreement? / J.P. Talreja, A. Sethi, P.A. Jamidar et al. // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2012. - Vol.57. - №12. – P. 3299 – 3302.
192. Taylor A.C. Prospective blinded study of MRCP compared to ERCP and assessment of their respective clinical roles / A.C. Taylor, A.F Liile., O.H. Hennessy et al. // *Gastroenterol.* 2000; 118: A 207
193. Tischendorf, J.J. Cholangioscopic characterization of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis / J.J. Tischendorf, M. Krüger, C. Trautwein et al. // *Endoscopy.* – 2006. – T. 38. – №. 07. – C. 665-669.
194. Uchiama, K. Prognosis after treatment of patient with choledocholithiasis / K. Uchiama, K. Lony-tesum, H. Onisi // *Annals of surgery.* – 2003. 0 238(1). – P. 97 – 102.

195. Ueki T. Carbon dioxide insufflation is useful for obtaining clear images of the bile duct during peroral cholangioscopy (with video) / T. Ueki, M. Mizuno, S. Ota et al. // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2010. - 71(6). – P. 1046 – 1051.
196. Ufuk Baris Kuzu, Bülent Ödemis, Nesrin Turhan et al. The diagnostic value of brush cytology alone and in combination with tumor markers in pancreatobiliary strictures / Ufuk Baris Kuzu, Bülent Ödemis, Nesrin Turhan et al. // *Gastroenterology research and practice*. – Vol. 2015. –P. 1 – 8.
197. Vaira D. Is duodenal diverticulum a risk factor for sphincterotomy / D. Vaira, J.F. Dowsett, A.R.W. Hatfield et al. // *Gut*. – 1989 a. – № 30. – P.535-540.
198. Wallace, M.B. The safety of intravenous fluorescein for confocal laser endomicroscopy in the gastrointestinal tract / M.B. Wallace, A. Meining, M.I. Canto et al. // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2010. – Vol. 31. - №5. – P. 548 – 552.
199. Yang, K. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatoscopy system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study (with video) / K. Yang, D.K. Pleskow // *Clinical Endoscopy*. – 2007. – Vol. 65. - №6. – P. 833 – 841.
200. Zellweger T. Multi-target fluorescence in situ hybridization in bladder washings for prediction of recurrent bladder cancer / T. Zellweger, G. Benz, G. Cathomas et al. // *International Journal of Cancer*. – 2006. – 119. – P. – 1660 – 1665.