

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ СКОРОЙ
ПОМОЩИ ИМ. Н.В. СКЛИФОВСКОГО ДЕПАРТАМЕНТА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

На правах рукописи

Елецкая Екатерина Саввична

**МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА
И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗА**

3.1.25. Лучевая диагностика

3.1.9. Хирургия

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Коков Леонид Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор

Ярцев Петр Андреевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗА (обзор литературы).....	11
1.1 Актуальные представления об этиологии, патогенезе и классификации конкрементов желчного пузыря и желчных протоков.....	11
1.2 Диагностика холедохолитиаза.....	15
1.2.1 Клинико-лабораторная диагностика холедохолитиаза.....	15
1.2.2 Лучевая диагностика холедохолитиаза	19
1.2.3 Диагностические алгоритмы	28
1.2.4 Искусственный интеллект в оценке холедохолитиаза.....	31
1.3 Ретроградная эндоскопическая литоэкстракция	32
1.4 Послеоперационные осложнения	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Дизайн исследования	41
2.2 Общая характеристика обследованных больных	41
2.3 Инструментально-лабораторные методы диагностики.....	47
2.4 Эндоскопические методы лечения холедохолитиаза.....	55
2.5 Послеоперационные осложнения	58
2.6 Статистическая обработка результатов исследования.....	60
ГЛАВА 3. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ДИАМЕТРА ОБЩЕГО ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПО ДАНЫМ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ	64
3.1 Определение диаметра общего желчного протока у пациентов с желчекаменной болезнью без холедохолитиаза (первая группа)	64
3.2 Изменения диаметра общего желчного протока у пациентов с желчекаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом (вторая группа)	82

ГЛАВА 4. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР СПОСОБА ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ЛИТОЭКСТРАКЦИИ ИЗ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ	100
4.1 Диагностическая эффективность лучевых методов в определении холедохолитиаза.....	100
4.2 Определение способа эндоскопической литоэкстракции на этапе предоперационной лучевой диагностики	116
4.3 Определение способа эндоскопической литоэкстракции по данным ретроградной холангиографии.....	124
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ	157
5.1 Результаты лучевой диагностики и лечения пациентов первой группы	157
5.2 Результаты лучевой диагностики и лечения пациентов второй группы.....	158
5.3 Осложнения среди пациентов первой и второй групп	171
5.4 Анализ летальности пациентов первой и второй групп.....	193
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	199
ВЫВОДЫ	209
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	210
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	212
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	213

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Желчекаменная болезнь (ЖКБ) – широко распространенная патология, которая развивается у 20% людей с камнями в желчном пузыре. Частота ЖКБ (K80.0 по международной классификации болезней 10-го пересмотра (ICD-10), 2019) за последние три десятилетия у взрослых удвоилась, а среди детей возросла с 1,9% до 4% с одновременным увеличением количества холецистэктомий за 9-летний период на 213% [130, 159, 201]. Желчекаменная болезнь и ее осложнения (холедохолитиаз, холецистит, холангит, панкреатит) занимают лидирующую позицию среди всех госпитализаций и оказывают существенную финансовую нагрузку на медицинские учреждения. Так, в США пациенты с ЖКБ являются самой дорогостоящей группой для лечения среди всех остальных патологий желудочно-кишечного тракта, в частности, ввиду большого количества холецистэктомий [149, 199, 211].

Холедохолитиаз классифицируют как одно из осложнений ЖКБ. В зависимости от клинической картины, он встречается по разным оценкам у 5-25% пациентов, направляемых на холецистэктомию, и у 18-33% пациентов с острым билиарным панкреатитом [76, 81, 101, 149, 186]. В последнюю декаду данное процентное соотношение остается стабильным [3, 9, 62].

Вопрос диагностики холедохолитиаза, несмотря на всестороннюю изученность данной патологии, сохраняет свою актуальность в связи с неточностью существующих лучевых и клинико-лабораторных методов диагностики, а также относительно низкой доступностью и высокой стоимостью высокотехнологичных точных методов диагностики, таких как магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) и эндоскопическая ультрасонография (ЭУС), чувствительность и специфичность которых достигает 93-97% [60, 75, 86, 143].

Эндоскопическая ретроградная холедохолитоэкстракция - метод выбора лечения пациентов с холедохолитиазом. Однако у этого вмешательства есть осложнения, количество которых не снижается с момента внедрения способа уже на протяжении полувека [169, 134]. Одним из таких осложнений является

вклинение корзины с захваченным в ее просвете так называемым «сложным» конкрементом, что может сопровождаться травмированием или разрывом стенки протока при излишней тракции в попытках освободить инструмент. Профилактика этого нежелательного исхода заключается в своевременной диагностике «сложного» холедохолитиаза, которая часто затруднена в связи с отсутствием согласованности в определении данного состояния в различных публикациях [62, 104, 111, 112, 186]. На послеоперационных этапах сохраняет свою актуальность вопрос диагностика резидуального холедохолитиаза, для которого не определены универсальные факторы риска.

В связи с вышеизложенным, оптимизация комплекса методов лучевой диагностики на всех этапах лечения пациентов с ЖКБ, осложненной холедохолитиазом, остается актуальной и требует дальнейшей разработки.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных желчекаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, путем оптимизации лучевых методов диагностики и рентгенохирургического сопровождения внутрипросветных вмешательств на желчных путях.

Задачи исследования

1. Провести анализ вариабельности диаметра общего желчного протока у пациентов с желчекаменной болезнью без холедохолитиаза и с холедохолитиазом на различных этапах лечения с использованием мультимодальной лучевой диагностики.
2. Оценить диагностическую эффективность различных лучевых исследований при мультимодальном подходе к диагностике холедохолитиаза для разработки лечебной тактики.
3. Оптимизировать эндоскопическое лечение холедохолитиаза путем разработки алгоритма выбора способа литоэкстракции на основании анализа результатов лучевой диагностики.
4. Определить прогностические факторы развития осложнений эндоскопической литоэкстракции.

Научная новизна

Установлена достоверная разница измерений диаметра общего желчного протока у пациентов с ЖКБ без холедохолитиаза в зависимости от пола и возраста по данным лучевых методов исследования (МРХПГ, трансабдоминального ультразвукового исследования [ТАУЗИ] и антеградной холангиографии [АХГ]).

Вычислены четкие пороговые значения диаметра общего желчного протока по данным измерений предоперационных лучевых исследований, превышение которых является диагностическим критерием холедохолитиаза.

Определена иерархия диагностической эффективности лучевых методов, применяемых отдельно и в сочетании у пациентов с холедохолитиазом.

Систематизированы данные ретроградных холангиограмм, играющие решающую роль в интраоперационном выборе техники эндоскопической литоэкстракции.

Получены пороговые значения диаметра общего желчного протока, измеренного в раннем послеоперационном периоде при выполнении трансабдоминального ультразвукового исследования и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, превышение которых является диагностическим критерием резидуального холедохолитиаза.

Определены новые комбинации факторов риска развития послеоперационных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы

При использовании различных методов лучевой диагностики средний диаметр общего желчного протока в норме варьирует: $4,99 \pm 1,17$ мм по данным трансабдоминального ультразвукового исследования, $6,49 \pm 1,52$ мм по данным антеградной холангиографии, $5,46 \pm 1,47$ мм по данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, $6,04 \pm 1,2$ мм по данным компьютерной томографии (КТ) и $5,38 \pm 1,09$ мм по данным эндоскопической ультрасонографии. Достоверное увеличение диаметра общего желчного протока с возрастом отмечалось по данным

трансабдоминального ультразвукового исследования, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии и антеградной холангиографии.

Наиболее эффективными лучевыми методами для оценки состояния желчных протоков с чувствительностью и специфичностью более 90% являются антеградная холангиография, эндоскопическая ультрасонография и магнитно-резонансная холангиопанкреатография, а также их сочетания с трансабдоминальным ультразвуковым исследованием. Диагностическим признаком холедохолитиаза считается дилатация общего желчного протока свыше пороговых значений: 6,25 мм для трансабдоминального ультразвукового исследования, 8,7 мм для антеградной холангиографии, 7,75 мм для магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, 7,4 мм для эндоскопической ультрасонографии, 8,8 мм для компьютерной томографии. Выявленные дооперационные лучевые критерии и разработанный интраоперационный способ позволяют стандартизировать выбор техники эндоскопической холедохолитоэкстракции.

В раннем послеоперационном периоде расширение общего желчного протока более 7,8 мм по данным трансабдоминального ультразвукового исследования и более 9,75 мм по данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии указывает на возможный резидуальный холедохолитиаз.

Выявленные прогностические факторы развития послеоперационных осложнений являются основанием для принятия превентивных мер по снижению вероятности возникновения этих осложнений.

Положения, выносимые на защиту

1. Увеличение диаметра общего желчного протока является точным диагностическим критерием наличия холедохолитиаза и риска развития резидуального холедохолитиаза, с учетом разницы в измерениях по различным лучевым модальностям.

2. Наиболее информативными методами выявления холедохолитиаза являются антеградная холангиография, магнитно-резонансная холангиопанкреатография и эндоскопическая ультрасонография.

3. Применение разработанного алгоритма выбора способа литоэкстракции, основанного на рентгенологических характеристиках конкремента и общего желчного протока, по данным ЭРХГ, позволяет достоверно сократить количество интраоперационных осложнений.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленных цели и задач диссертационной работы собраны и систематизированы данные анамнеза, клинико-лабораторного обследования, лучевой диагностики, лечения и раннего послеоперационного состояния пациентов с желчекаменной болезнью, вошедших в выборку. Весь массив информации объединен в базу данных, которая была структурирована и проанализирована с применением современных методов статистического анализа. Анализ проведен при помощи нескольких общепринятых специализированных программных инструментов.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Основные выводы, научные положения и практические рекомендации диссертационной работы внедрены в клиническую деятельность отделения эндоскопии и внутрипросветной хирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Основные выводы, научные положения и практические рекомендации диссертационной работы интегрированы в практику учебного процесса клинических ординаторов на базе ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» согласно индивидуальному плану работы преподавателя по направлению 31.08.09 «Рентгенология».

Личный вклад автора

Автором лично выполнен обзор литературы, сформирована база данных пациентов с ее последующим анализом, выполнена большая часть статистической обработки. Автором проведено и оценено большинство антеградных холангиограмм, вошедших в выборку. Участвовал в эндоскопическом лечении более чем половины пациентов, вошедших в базу данных, в качестве врача-

рентгенолога, ретроспективно оценивал доступные в архиве результаты компьютерной томографии и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, в частности, п. 1 (диагностика и мониторинг физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) путем оценки качественных и количественных параметров, получаемых с помощью методов лучевой диагностики), п. 3 (определение информативности отдельных параметров (диагностических симптомов) и их сочетания (диагностических синдромов) для углубленного изучения этиологии, патогенеза, диагностики, эффективности лечения и исхода заболеваний, травм, патологических состояний и врожденных пороков развития (в том числе внутриутробно) с помощью методов лучевой диагностики). Также диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия, в частности, п. 2 (разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний).

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на следующих съездах и конгрессах: Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 8-10 ноября 2022); 6-ой съезд врачей неотложной медицины, приуроченный к 100-летию НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ - Современные технологии оказания экстренной и неотложной медицинской помощи на госпитальном этапе (Москва, 19-20 октября 2023); Всероссийская конференция с международным участием «Новые возможности и перспективы в хирургической гастроэнтерологии» (Москва, 5-6 декабря 2024); 16-я Всероссийская научно-практическая конференция «Эндоскопия - будущее медицины» (Санкт-Петербург, 26-29 марта 2025).

Апробация работы состоялась 18 марта 2026 на заседании проблемно-плановой комиссии № 1 «Заболевания и повреждения органов брюшной полости и малого таза» (протокол №2) на базе ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», которая приняла единогласное решение о возможности представления работы к публичной защите после внесения высказанных замечаний.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликованы 10 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата или доктора медицинских наук, 3 патента, 3 свидетельства о государственной регистрации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 235 страницах печатного текста и иллюстрирована 58 рисунками и 76 таблицами. Список литературы состоит из 215 источников, из них 48 отечественных и 167 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗА (обзор литературы)

1.1 Актуальные представления об этиологии, патогенезе и классификации конкрементов желчного пузыря и желчных протоков

Конкременты желчного пузыря (холелитиаз, холецистолитиаз) – широко распространенное явление, которое встречается у 10-20% мирового взрослого населения. У 20% людей с камнями в желчном пузыре развиваются клинические проявления и осложнения, что уже называют желчекаменной болезнью (ЖКБ). При отсутствии симптомов холелитиаз, как заболевание, не рассматривается [16, 128].

Риск развития холелитиаза повышается под влиянием многих внутренних и внешних факторов. В наиболее значительной мере на развитие холелитиаза и, соответственно, его клинических проявлений, влияют такие эндогенные факторы как пол, возраст, этническая принадлежность, а также генетическая предрасположенность [17, 23].

В основном, среди женщин ЖКБ регистрируют в два раза чаще, чем среди мужчин, но встречаются исследования, указывающие на другие пропорции по половому признаку [88]. Есть упоминания о том, что мужчины больше подвержены тяжелому или осложненному течению ЖКБ [211]. Среди коренных жителей Америки в целом, по разным данным, желчекаменную болезнь выявляют в 37-49% случаях, а у женщин в 64-73%, среди жителей Швеции – в 38%, среди жителей Ирландии и восточных стран (Япония, Тайвань, Китай) частота холелитиаза не превышает 5,4% [144, 211]. Возраст также значимо влияет на частоту развития холелитиаза. По некоторым данным, у лиц младше 60 лет – холелитиаз выявляют в 8-15% случаев, у старшей возрастной группы – в 15-60% [1, 54]. Экзогенными факторами риска ЖКБ являются ожирение, сахарный диабет 2 типа, резкое похудение (более 1,5 кг в неделю или низкокалорийная диета после бариатрической операции), беременность, а также некоторые препараты (гормоно-заместительная терапия, октреотид и другие) [47, 128, 159, 211].

Ключевой фактор формирования холестериновых конкрементов желчного пузыря — это суперсатурация желчи холестерином. Она является результатом нарушения регуляции всасывания холестерина вследствие наличия аномального гена *Lith*, гипокинезии желчного пузыря, измененной динамики желчи за счет повышенного сопротивления суженного и удлинённого пузырного протока или избыточного синтеза желчных липидов *de novo* гепатоцитами. Суперсатурированная холестерином желчь называется литогенной и запускает процесс нуклеации и роста твердых кристаллов моногидрата холестерина, из которых формируются конкременты [122, 159].

Холедохолитиаз тесно ассоциирован с холелитиазом (при холедохолитиазе в 67% обнаруживают конкременты в желчном пузыре) и поэтому факторы риска, характерные для ЖКБ, также свойственны и этому осложнению [25, 175].

По химическому составу различают холестериновые, пигментные и смешанные конкременты желчных протоков. Холестериновые конкременты составляют до 80-90% всех конкрементов населения западных стран. Пигментные конкременты могут быть черными или коричневыми и составляют 10-20% от всех конкрементов. Они синтезируются преимущественно из билирубинатных полимеров солей несвязанного билирубина или кальция [130].

По происхождению холедохолитиаз разделяют на первичный и вторичный. Первичный встречается реже (5-30% случаев), главным образом, среди азиатского населения, и отличается тем, что формирование камней начинается непосредственно в просвете протоков. Первичные конкременты чаще бывают пигментными. Вторичный холедохолитиаз возникает при миграции конкрементов из желчного пузыря в просвет протоков и характерен преимущественно для западного населения и [40, 65, 121].

Размеры конкрементов чаще всего оценивают с позиции сложности литоэкстракции или перспективы самостоятельной миграции в просвет двенадцатиперстной кишки и выделяют сладж, микролиты, мелкие и крупные конкременты. Строгой классификационной системы и пороговых значений диаметра конкрементов не существует, и в разных исследованиях размеры

конкрементов в пределах одной группы варьируют, что чаще всего связано с различной степенью успеха хирургического лечения [5, 90]. Сладж определяют как взвесь мелких частиц преципитата из жидкой фракции желчи. Эта взвесь состоит из кристаллов моногидрата холестерина, гранул билирубината кальция или иных солей кальция, с примесью протеиновых комплексов и неорганического осадка, смешанными с муциновым гелем, производимым слизистой оболочкой желчного пузыря [195]. Критерии, по которым можно отличить сладж от микролитиаза ясно не обозначены. Однако некоторые авторы высказываются, что к микролитам стоит относить частицы размером >2 мм и ≤ 3 мм [44, 110, 146, 195, 198]. Полагают, что именно такой размер способствует миграции в просвет тонкой кишки или развитию острого панкреатита. Сладж и микролиты наиболее трудны для визуализации лучевыми методами [91, 124], а также могут быть подвергнуты спонтанной резорбции [195]. Мелкие конкременты, по данным различных авторов, составляют в диаметре от 3 до 8 мм [111, 170, 203]. Нередко эти понятия - сладж, микролиты и мелкие конкременты - являются взаимозаменяемыми [91]. Конкременты ≥ 15 мм [70, 111] или более 10 мм в диаметре [62, 90] расцениваются как крупные.

Точные причины миграции конкрементов из желчного пузыря в протоки, равно как и механизмы внутрипротокового литогенеза, до сих пор точно не определены, несмотря на значительные достижения в диагностических и лечебных методах [90, 204].

В случаях вторичного холедохолитиаза, конкременты, первыми преодолевшие складки Гейстера (Lorenz Heister, 1732) пузырного протока с током желчи, запускают процесс дальнейшего продвижения более крупных конкрементов. Чтобы переместиться в общий желчный проток, камни должны быть меньше диаметра внутреннего просвета пузырного протока [128]. Подтверждением этому служит то, что наличие множественных мелких (менее 5 мм в диаметре) конкрементов в желчном пузыре увеличивает риски миграции в 4 раза. При этом нормальный калибр пузырного протока в 96% случаев является отрицательным предиктором миграции конкрементов [53]. Ко вторичному холедохолитиазу относится синдром Mirizzi (Pablo Luis Mirizzi, 1948), при котором конкремент из

желчного пузыря мигрирует в проток через сформированный везико-холедохеальный свищ (2-5 типы по классификации A. Csendes, 1989) [160].

Первичное камнеобразование чаще всего связывают с дисбалансом желчной микробиоты. Ранее считалось, что нормальная желчь стерильна в связи с ее бактерицидными свойствами, однако современные исследования на основе генетического анализа нового поколения (16S rRNA секвенирование) указывают на то, что желчь содержит многообразную микрофлору, вне зависимости от наличия или отсутствия патологии печени или протоков [58]. Билиарный микробиом в норме необходим для поддержания гомеостаза печени и желчных протоков, а его дисбаланс способен приводить к формированию холедохолитиаза [204]. При этом, среди исследователей отмечаются противоречия относительно роли микрофлоры и химических компонентов желчи. Так, Lee J. с соавт. [204] и Muñoz L.E. с соавт. [163] считают, что повышенная концентрация *Enterococcus* вызывает избыточный биосинтез некоторых короткоцепочечных жирных кислот (ацетата и формиата), что активирует внеклеточные нейтрофильные ловушки (NETs), предположительно связанные с развитием каскада воспалительной реакции, способствующему агрегации желчного холестерина и кристаллов кальция. А Luy Z. с соавт., наоборот, выявили, что у пациентов с холедохолитиазом уменьшено количество некоторых видов бактерий (*Clostridium sensu stricto*, *Lachnospiraceae* UCG-008, *Butyrivibrio* spp., *Roseburia* spp.) и, соответственно, снижена концентрация вырабатываемых ими короткоцепочечных жирных кислот, обладающих обеззараживающими и бактериостатическими свойствами [58].

В 61-72% случаев ЖКБ и холедохолитиаза развивается такое неблагоприятное осложнение как механическая желтуха (подпеченочная, обтурационная, холестатическая) – патологическое состояние, возникающее при нарушении поступления желчи в двенадцатиперстную кишку и требующее безотлагательной диагностики и лечения [32, 44, 74]. Холедохолитиаз, по данным Lv Y. с соавт., является наиболее часто встречающейся причиной механической желтухи и вторичной дилатации желчных протоков (33,3% случаев). На втором месте стоят опухоль головки поджелудочной железы (12,5%) и периампулярная

карцинома (11,1%), на третьем – холангиокарцинома (6,2%) и увеличение головки поджелудочной железы за счет отека или кисты (5,6%). Еще реже встречаются такие причины желчной гипертензии как холецистэктомия, паразитарные поражения желчных протоков, холангит, стриктуры протоков, синдром Мириizzi, гемобилия, стенозирующий папиллит, дисфункция сфинктера Одди, хронический холецистит с вклиниванием конкремента в шейку, периаппулярный дивертикул, травма желчных протоков, опухоли желчного пузыря, язва луковицы двенадцатиперстной кишки [5, 11, 48, 154].

Любое полное препятствие нормальному току желчи, вне зависимости от его этиологии, вызывает желчную гипертензию. В норме, внутрипротоковое давление составляет 5,34-8,00 мм рт. ст. (0,784-1,176 кПа). При достижении порогового значения в 20 мм рт. ст. (2,94 кПа) возникает ретроградный ток желчи и, наряду с расширением протоков, регистрируют признаки желтухи. Дальнейшее нарастание внутрипротокового давления до 34 мм рт. ст. активизирует механизмы саморегуляции, которые выравнивают давление. Однако уровень билирубина и диаметр общего желчного протока могут достигать больших значений, что связано с длительностью сохранения высокого давления. При наличии блока сначала расширяется общий желчный проток, затем общий печеночный, и в последнюю очередь – внутрипеченочные протоки [21]. В случаях неполного блока продвижения желчи (например, наличия конкрементов, которые занимают часть просвета), степень расширения протоков не пропорциональна уровню общего билирубина. Скорость тока желчи в таких случаях зависит от размеров, формы, количества и локализации конкрементов [154].

1.2 Диагностика холедохолитиаза

1.2.1 Клинико-лабораторная диагностика холедохолитиаза

Клиническая картина холедохолитиаза представлена широким спектром проявлений. Наиболее легко протекающий вариант – это бессимптомный, при котором конкременты в желчных протоках не вызывают клинико-лабораторной симптоматики. Бессимптомные конкременты выявляют, как правило, случайным

образом у 5-12% пациентов, проходящих обследование в связи с выявленной ЖКБ [44, 143]. Спонтанная миграция в просвет тонкой кишки в среднем происходит в 6-33% случаев [176].

Билиарная колика – сильно выраженная боль в области эпигастрия или правого верхнего квадранта с типичной иррадиацией в спину или правое плечо, может сопровождаться рвотой. Некоторые авторы отмечают, что типичная локализации боли у молодых наблюдалась реже (28,4%), чем у пациентов более старшего возраста (52,6%) [19, 26].

Механическая желтуха чаще всего проявляется билиарной коликой вследствие полной или частичной обтурации желчных протоков внутрипросветным конкрементом, в результате чего отмечается выраженное нарушение продвижения желчи в дистальные отделы. Застой желчи способствует обратному захвату билирубина, что проявляется желтушным окрашиванием слизистых оболочек, склер и кожи [33, 87].

Острый восходящий холангит – ретроградное инфицирование желчных протоков микрофлорой тонкой кишки. До 75% случаев холангита сопровождаются триадой Шарко (Jean Martin Charcot, 1877) - желтухой, болью в области правого квадранта живота и лихорадкой. Восходящий холангит ассоциирован с наличием содержимого в желчных протоках: до данным Chandran A. с соавт. у 93,5% пациентов с холангитом были выявлены сладж или конкременты общего желчного протока [85].

Билиарный панкреатит развивается вследствие вклинения конкремента в ампулу Фатера (Abraham Vater, 1720) и обтурации главного панкреатического протока, что является причиной всех панкреатитов в 50% случаев [19, 22, 25, 121].

Воспалительные процессы, происходящие в желчном пузыре и желчных протоках, как правило, вызывают гепатоцеллюлярную травму, которая отражается на биохимических показателях сыворотки крови. В наибольшей степени реагируют биохимические маркеры функции печени, к которым относят билирубин и его фракции, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), щелочную фосфатазу (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазу (ГГТ) [72, 129].

Повышение активности этих ферментов происходит вследствие возрастания внутрипротокового давления, усиления проницаемости гепатоцеллюлярной мембраны и токсического воздействия не выведенных желчных кислот. У пациентов с симптоматическим холелитиазом без препятствия желчевыведению биохимические показатели функции печени в дооперационном периоде обычно бывают нормальными при хроническом воспалении и могут повышаться при обострении состояния, в том числе, при развитии таких осложнений, как паравезикальный инфильтрат и эмпиема желчного пузыря [137, 144].

Закономерно, что гипербилирубинемия с повышением активности трансаминаз чаще всего возникает в результате механической обструкции желчных протоков. Однако у пациентов с острым холециститом без холедохолитиаза или какого-либо иного препятствия току желчи также встречается гиперсекреция печеночных ферментов. Это может происходить по ряду причин, в том числе, ввиду острой преходящей гепатоцеллюлярной травмы на фоне развившегося воспаления желчного пузыря. Так, например, в исследовании Chen J.E. с соавт. у пациентов с острым холециститом, у которых по данным МРХПГ был исключен холедохолитиаз и наблюдался нормальный диаметр общего желчного протока, в 66% случаев выявили гипербилирубинемия [69]. Стоит отметить, что повышение уровня билирубина может быть вызвано транзиторным конкрементом общего желчного протока, который на пике желчной колики самостоятельно мигрировал в двенадцатиперстную кишку [55].

Повышенные уровни АЛТ и АСТ являются маркерами цитолиза при гепатоцеллюлярной травме. АЛТ возрастает при повреждении клеток любой этиологии, АСТ усиливает свою активность при хронических гепатитах. Особенно высокая динамика этих ферментов может наблюдаться на ранних стадиях острого холестаза [17, 153].

Повышение уровня щелочной фосфатазы является маркером наличия повреждения билиарного тракта, а именно, длительного холестаза, что иногда подтверждают измерением уровня гамма-глутамилтрансферазы [55].

ГГТ синтезируется печенью, поджелудочной железой и почками. В крови содержится в основном печеночная фракция этого фермента. При холестазе ГГТ повышается, как правило, одновременно с повышением уровня ЩФ.

Как правило, высокая активность ферментов печени при ЖКБ без холедохолитиаза разрешается самостоятельно после холецистэктомии или дренирования желчного пузыря, не требуя какой-либо дополнительной коррекции.

Несмотря на большое количество исследований в отношении оценки биохимических показателей функции печени, как вероятного предиктора наличия холедохолитиаза, единого мнения в отношении интерпретации результатов серологического анализа крови нет [131]. Одни исследования утверждают, что биохимические показатели функции печени являются независимыми предикторами наличия холедохолитиаза. Так, например, гипербилирубинемия обладает чувствительностью 84-94,7% к холедохолитиазу, повышенный уровень ГГТ - чувствительностью 98%, повышение щелочной фосфатазы - чувствительностью 91-97%, повышение АСТ - чувствительностью 63% [73, 151, 205, 207]. Другие придерживаются мнения, что биохимические показатели функции печени могут быть использованы как диагностические критерии только в сочетании с лучевыми методами [20, 54, 129, 175]. В то же время, большинство исследователей склоняются к тому, что повышенный уровень общего билирубина является наиболее достоверным признаком наличия холедохолитиаза [73, 131, 151].

В дополнение, гиперсекреция фермента поджелудочной железы - альфа-амилазы - может свидетельствовать не только о развитии панкреатита. Отдельные работы указывают на повышение уровня амилазы в предоперационном периоде как на достоверный предиктор успешной литоэкстракции [123]. Другие утверждают, что гиперамилаземия связана со спонтанной миграцией конкремента в тонкую кишку вследствие его положения в ампуле Фатера [55, 194].

Представленный спектр опубликованных интерпретаций биохимических показателей и отсутствие единого мнения в отношении их роли оставляет место для дальнейшего изучения маркеров функции печени, как обособленных критериев, так и в контексте комплексного подхода к диагностике холедохолитиаза [152].

1.2.2 Лучевая диагностика холедохолитиаза

Поскольку холедохолитиаз — это заболевание, в диагностике которого определяющее значение имеют методы лучевой диагностики, то важной представляется задача определения сочетания этих методов, как между собой, так и с клинико-лабораторными показателями, которое могло бы предложить максимально высокую точность распознавания конкрементов.

В целях диагностики холедохолитиаза в настоящее время применяют различные модальности. Под модальностью в данной работе мы подразумевали метод получения диагностического изображения с использованием того или иного вида излучения: трансабдоминальное ультразвуковое исследование (ТАУЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), гепатобилисцинтиграфия (ГБСГ), антеградная холангиография (АХГ), эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) и эндоскопическая ретроградную холангиография (ЭРХГ) [51, 97]. Под термином «мультимодальная лучевая диагностика» мы подразумевали применение нескольких различных лучевых методов (модальностей) в сочетании для диагностики холедохолитиаза.

Для лучевых методов, которые позволяют визуализировать желчные протоки после непосредственного введения контрастного вещества в их просвет, прямой признак наличия конкремента в просвете желчных протоков — это дефект контрастирования или наполнения (АХГ, ЭРХГ). По данным ультразвуковых методов конкремент — это гиперэхогенная структура, чаще с акустической тенью, по результатам МРХПГ — участок выпадения сигнала. При выполнении КТ - конкремент, при условии достаточного количества солей кальция в составе, выглядит как высокоплотный участок.

При вклинении конкремента отмечается формирование патогномоничного симптома «глубокого мениска», который можно визуализировать на любых холангиограммах. Гальперин Э.И. описывает вклинённый конкремент как «полусферический дефект наполнения дистального отдела общего желчного протока» и «остановка контрастного вещества в форме вогнутой линзы» [10].

Форма конкрементов встречается сферическая (овальная или округлая), полигональная (пирамидальная или кубическая) и неправильная. О плотности конкремента можно судить по данным КТ напрямую путем ее измерения в зоне интереса, по данным ТАУЗИ/ЭУС - в зависимости от интенсивности самого эхогенного включения и его акустической тени.

Расширение желчных протоков считается косвенным признаком холедохолитиаза при отсутствии другой явной причины, вызывающей нарушение желчеоттока. Govindan S. с соавт. в своем исследовании показали, что наличие конкрементов желчного пузыря не вызывает расширение желчных протоков [132]. Общепринятого мнения относительно конкретного порогового значения диаметра, при котором общий желчный проток будет считаться расширенным, нет. По данным различных авторов, ширина просвета нормального общего желчного протока колеблется от 4 до 10 мм [10, 33, 68, 127, 192], при этом доказано наличие компенсаторного его расширения в постхолецистэктомическом периоде [10, 127] и с возрастом [73, 198]. В отношении возрастной динамики диаметра общего желчного протока данные разнятся. Так, Govindan S. с соавт. [132] при измерениях по МРХПГ установили, что общий желчный проток расширяется на 0,07 мм в год, а Peng R. С соавт. [78] утверждают, что на 0,033 мм. По данным ТАУЗИ Matcuk G. R. Jr. с соавт. [157] отмечают ежегодный прирост на 0,02 мм. Многие исследователи считают, что статистически значимая разница присуща только группам пациентов младше 25 лет и старше 50-60 лет [57, 84, 97, 147].

Что касается разницы диаметра общего желчного протока у одного и того же пациента между измерениями, проведенными различными лучевыми методами, большинство исследований подтверждают факт того, что по данным ТАУЗИ диаметр общего желчного протока, в среднем, значимо меньше, чем при измерении его рентгеновскими методами [92, 164, 193, 213]. В частности, Davies R.P. с соавт. [92] выявили, что диаметр, измеренный по ТАУЗИ в среднем в 2 раза меньше, чем диаметр общего желчного протока, измеренный при ретроградной холангиографии. Причины таких различий не ясны, но наиболее частыми предположениями являются эффект повышения внутрипротокового давления вследствие нагнетания

рентгенконтрастного препарата, влияние фокусного искажения, а также несовпадение точек измерения протоков при проведении ультразвукового и рентгеновского исследований желчных протоков [164, 193, 213].

В литературе пороговые значения нормального диаметра просвета общего желчного протока по различным лучевым данным варьируют. Так, например, максимально допустимым значением диаметра общего желчного протока по ТАУЗИ Garcia-Romo J.R. с соавт. [129] считают 6,8 мм в сочетании с повышенным уровнем общего билирубина, Okaniwa S. et al. [167] – 8 мм, Kratzer W. с соавт. [68] - 7 мм. По данным МРХПГ – Peng R. с соавт. [78] пороговый диаметр обозначают как 6 мм, Beyer G. с соавт. [95] как 8 мм <65 лет и 11 мм у пациентов старше 65 лет, Govindan S. с соавт. [132] как 8 мм. По данным КТ - Park J.S. с соавт. [96] и Kasemassawachanont A. с соавт. [145] за пороговое значение диаметра общего желчного протока принимают 7 мм, Senturk S. с соавт. [103] - 6 мм у пациентов младше 50 лет, 8 мм – старше 50 лет и 10 мм - с холецистэктомией в анамнезе. При выполнении ЭУС у пациентов с холецистэктомией в анамнезе за пороговое значение общего желчного протока по данным Ferreira A.I. с соавт. [102] принимают 7 мм, по данным Malik S. с соавт. [119] – 10 мм.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (ТАУЗИ) — это метод выбора оценки состояния желчного пузыря и протоков на этапе первичной диагностики, ввиду его простоты, неинвазивности и доступной стоимости [51, 73].

При ультразвуковом исследовании желчных протоков выделяют прямые признаки холедохолитиаза (наличие гипер- или изоэхогенных структур в просвете протоков с акустической тенью) и косвенные (расширение желчных протоков и эхогенные структуры без акустической тени, расширение Вирсунгова протока) [22].

Точность ТАУЗИ в оценке состояния желчного пузыря достигает 95%, чувствительность и специфичность к конкрементам желчных протоков более 5 мм в диаметре – по разным оценкам составляет 22-87% и 40,8-97%, соответственно [87, 99, 100, 163, 180, 207]. Чувствительность метода по отношению к сладжу или микролитиазу значительно ниже - 29,2-55% [86, 90]. Дилатацию желчных протоков с помощью ТАУЗИ диагностируют в 85-95% случаев [87], а нормальный диаметр

общего желчного протока — это в 96% отрицательный прогностический фактор наличия холедохолитиаза [53].

Такие факторы как наличие у пациента гипербилирубинемии, возраст пациента старше 55 лет и диаметр общего желчного протока 6-10 мм повышают чувствительность ТАУЗИ до 70-86% [53]. Проведение ТАУЗИ в динамике и тщательная подготовка пациента к исследованию также могут увеличить чувствительность метода до 86,4%, что немаловажно для повторных исследований в условиях стационарного отделения [22]. Снижению точности метода способствуют излишнее количество подкожно-жировой клетчатки, вздутие толстой и/или тонкой кишки, локализация конкрементов в пузырном протоке, недостаточность навыков специалиста [87].

Ультразвуковое исследование хоть и не является высокоспецифичным методом для выявления холедохолитиаза, однако стало неотъемлемой частью первичной диагностики на этапе приемного отделения благодаря простоте выполнения, неинвазивности, безопасности, точности оценки состояния желчного пузыря и способности распознать расширение желчных протоков.

Мультиспиральная компьютерная томография (КТ) превосходит ТАУЗИ по точности выявления холедохолитиаза, но, как правило, не является диагностическим методом выбора данной патологии из-за уровня рентгеновского облучения, высокой стоимости и субоптимальной точности [97]. Чувствительность и специфичность КТ, по результатам разных исследований, составляет 57-81,7% и 77-98%, соответственно [51, 73, 99, 135, 161], и в значительной мере снижается в зависимости от размера конкрементов (<5 мм в диаметре) и их химического состава (холестериновые или смешанные с малым содержанием солей кальция) [75, 115, 136]. Лучшей диагностике холедохолитиаза могут сопутствовать такие косвенные признаки как расширение протоков, усиленное накопление стенками протоков контрастного вещества и выраженное сужение дистальной трети общего желчного протока [158].

КТ-холангиография по своей точности практически сопоставима с МРХПГ, однако большая доза облучения и необходимость введения контрастного препарата не способствуют выбору в сторону этого исследования [75].

По данным Xiao C.-H. с соавт., сочетание применения комбинации КТ без контрастного усиления и двухэнергетической компьютерной томографии повышало чувствительность и специфичность выявления холедохолитиаза до 79,5% и 96%, соответственно, и было сравнимо с точностью МРХПГ [136].

Bull N. с соавт., исходя из предположения, что плотность желчи увеличивается при наличии сладжа, гноя или конкрементов, предложили измерять плотность желчи в интрапанкреатической части общего желчного протока методом «четырех точек» (4-point method) и «максимального эллипсоида» (maximum ellipse), который имел чувствительность 58% и специфичность 86% к холедохолитиазу при пороговом значении плотности желчи в 28,6 единиц Хаунсфилда (HU) [158].

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) считается наиболее точным для диагностики холедохолитиаза с чувствительностью 73-96% и специфичностью 86-98% по данным различных исследований [99, 100, 136, 161, 171, 180, 207]. МРХПГ позволяет уточнить причину обструкции желчных путей, полностью отображает анатомическую структуру вне- и внутripеченочных протоков и детализирует изменения желчного пузыря (например, степень воспаления его стенок или распространенность опухолевого процесса) [75].

Основным препятствием для МРХПГ является стоимость исследования, вследствие чего назначение без предварительных положительных результатов лабораторных исследований нецелесообразно. Кроме того, этот диагностический метод имеет ряд ограничений со стороны пациента – клаустрофобия, избыточный вес и наличие металлических инородных тел или конструкций в организме [73].

Согласно данным Suzuki M. с соавт., МРХПГ показала низкую чувствительность (33,3%) только к конкрементам, которые были не визуализированы на ранее полученных КТ-сканах [115]. Также и Khan R.S.A. с соавт. выявили, что чувствительность МРХПГ к мелким конкрементам и сладжу (с

отсутствующими или невыраженными признаками механической желтухи) резко снижена до 37,5% [86].

Гепатобилисцинтиграфия (ГБСГ, холесцинтиграфия, ^{99m}Tc -HIDA или HIDA-scan (hepatobiliary iminodiacetic acid), билисцинтиграфия) основана на регистрации в гамма-камере сигнала от внутривенно введенных короткоживущих радионуклидов при их пассаже по билиарному тракту с целью диагностики нарушений гепатоцеллюлярной функции и оценки проходимости желчных протоков при подозрении на блок желчевыведения, несостоятельность или атрезию желчных протоков. В качестве радиофармпрепарата используют соединение иминодиуксусной кислоты, меченной изотопами ^{99m}Tc , которое связывается с альбумином крови, поглощается клетками печени и быстро экскретируется преимущественно с желчью [12, 107].

Одно из основных преимуществ ГБСГ заключается в том, что она способна регистрировать патофизиологические сдвиги на ранних стадиях заболевания, которые еще не вызвали вторичных изменений и, соответственно, не могут быть визуализированы другими лучевыми методами. Это актуально как для холецистита, так и для начала формирования нарушений желчеоттока без признаков билиарной гипертензии, которая в среднем развивается в течение 24-72 часов. Гепатобилисцинтиграфия обладает чувствительностью 97% и специфичностью 90-94% в диагностике острого холецистита и сопоставимой чувствительностью со сниженной специфичностью к частичной обструкции желчных протоков [215].

Гепатобилисцинтиграфия привносит ясность, когда конкремент, вызывающий нарушение тока желчи, не может быть визуализирован такими методами как ТАУЗИ, МРХПГ и КТ по причине его малых размеров. Н.Е. Кудряшова с соавт. предлагают следующий алгоритм диагностики: 1) ТАУЗИ, 2) при неясном диагнозе для уточнения - ГБСГ, 3) в случае наличия признаков нарушения желчеоттока - МРХПГ для выявления причины. По данным их исследований чувствительность метода к нарушению желчевыделительной функции составляет 96,5%, а специфичность - 26,7%, что связано с

функциональной направленностью метода, выявляющего патофизиологические изменения, происходящие при заболеваниях различной этиологии [21, 38].

Стоит отметить, что, несмотря на все преимущества метода, гепатобилисцинтиграфия практически полностью вытеснена из современных диагностических алгоритмов, применяемых у пациентов с подозрением на холедохолитиаз. Вместо этого прибегают к эндоскопической ультрасонографии или магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, чувствительность и специфичность которых достигает 96-100% по разным источникам [87, 99, 100, 116, 161, 171, 180, 207], что с высокой точностью позволяет подтвердить или исключить диагноз, а также дать детальную оценку желчных протоков и их содержимого.

Антеградная холангиография (АХГ, антеградная холецистохолангиография, чрескожная чреспеченочная холецистохолангиография) – рентгенологический метод диагностики состояния желчного пузыря и/или желчных протоков после прямого введения водорастворимого рентгеноконтрастного вещества в концентрации 33% через предварительно установленную дренажную трубку в желчный пузырь или желчные протоки. Принципы проведения исследования практически идентичны ЭРХГ и ИОХГ, что предполагает и сопоставимую возможность визуализации холедохолитиаза. При этом, антеградное контрастирование протоков не требует условий операционной или обезболивания, несложно в проведении и подвергает пациента гораздо меньшему количеству ионизирующего излучения [126, 192].

АХГ мало освещена в современной литературе, поскольку считается, что это редко используемый для рутинной диагностики холедохолитиаза метод [73]. Однако высокая точность, простота, скорость проведения в сочетании с доступностью метода у категории пациентов с выполненным дренированием желчного пузыря или желчных протоков, в том числе с эндоскопически установленной назобилиарной дренажной трубкой, являются причинами сохраняющейся актуальности АХГ.

Интраоперационная холангиография (ИОХГ) — это метод рентгеновской визуализации желчных протоков после введения рентгеноконтрастного препарата

(33%) через пузырный проток или его культю во время лапароскопической холецистэктомии. Метод обладает 70,4-94% чувствительностью и 81,6-100% специфичностью в отношении холедохолитиаза [52, 65, 139, 142, 171]. Как уже упоминалось, принцип проведения процедуры схож с антеградной холангиографией и также позволяет получить информацию об анатомии протоков, целостности стенок протоков, наличии дефектов наполнения и стриктур в режиме реального времени [206].

Несмотря на достоинства метода, его применение удлинняет и удорожает оперативное вмешательство, связано с ионизирующим излучением и может повысить риски развития нежелательных исходов. Поэтому в литературе нет единого мнения относительно необходимости рутинного выполнения ИОХГ. Ряд исследований предлагает использовать контрастирование под рентген-контролем селективно только при подозрении на ятрогенное повреждение протоков или холедохолитиаз, а новые методы – флуоресцентную холангиографию и интраоперационную ультрасонографию – применять рутинно в связи с большей безопасностью и скоростью проведения [141, 198].

Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) позволяет получить высокодетальную визуализацию поджелудочной железы, желчных протоков, желчного пузыря, лимфоузлов и отделов печени, прилежащих к ультразвуковому датчику эндоскопа [88, 118]. Отличительная черта ЭУС от ТАУЗИ – высокое пространственное разрешение, которое достигается благодаря максимально сокращенному расстоянию между ультразвуковым датчиком и исследуемым органом [162]. Чувствительность метода в диагностике холедохолитиаза составляет 93-100%, специфичность – 88,1-100% [87, 97, 99, 115, 116, 121, 143, 155, 161].

ЭУС с контрастным усилением может повысить точность метода и осуществляется при внутривенном введении специального препарата, содержащего газовые микропузырьки, покрытые углеводородами или фосфолипидами (Levovist®, Sonazoid®, Definity®, SonoVue®). Данные вещества дают стабильное изображение и позволяют оценивать капиллярный кровоток в режиме реального времени [161].

При наличии конкрементов менее 5 мм в диаметре или сладжа, ЭУС, в отличие от других лучевых методов, сохраняет свою диагностическую ценность [155]. Так, например, Khan R.S.A. с соавт. выявили, что при холедохолитиазе без механической желтухи, чувствительность и специфичность ЭУС приближаются к 100%, тогда как у МРХПГ и ТАУЗИ чувствительность падает до 30-37% [86]. В другом исследовании с помощью ЭУС холедохолитиаз диагностировали у 38% пациентов с отрицательными результатами ЭРХГ [161]. Практически такой же результат наблюдали Suzuki M. с соавт. при проведении МРХПГ (чувствительность 33,3%, специфичность 84,6%) и ЭУС (чувствительность 100%, специфичность 88,2%) среди пациентов без признаков наличия конкрементов общего желчного протока по данным МСКТ [115].

Эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ) является неотъемлемым компонентом ретроградной эндоскопической литоэкстракции и считается одним из наиболее информативных методов лучевой диагностики холедохолитиаза с чувствительностью 82-97% и специфичностью 90-100% [65, 97, 116]. Ретроградная холангиография позволяет под рентген-контролем интраоперационно оценить размеры, локализацию, форму и количество конкрементов, степень расширения желчных протоков и наличие стриктур, что играет первостепенную роль в выборе оптимального метода литоэкстракции. Также ЭРХГ служит контрольным элементом (если не применяется холангиоскопия) степени радикальности проведенной литоэкстракции и наличия таких интраоперационных осложнений, как перфорация желчных протоков или стенки двенадцатиперстной кишки (в сочетании с другими рентгенологическими признаками ретродуоденальной перфорации). Как показали Краснов А.С. с соавт., ЭРХГ является надежным методом визуализации затекания контрастного вещества за контуры желчных протоков [48].

ЭРХГ осуществляют после инъекции водорастворимого контрастного вещества в концентрации 33% через катетер или литоэкстракционный баллон (окклюзионная холангиография), введенный ретроградно через большой сосочек двенадцатиперстной кишки (БСДК) в просвет желчных протоков. Разведенный

контрастный препарат в наилучшей степени позволяет визуализировать дефекты наполнения, особенно при наличии желчной гипертензии [150]. Контрастирование, как правило, начинается от зоны конфлюэнса с постепенным продвижением катетера более дистально для равномерного заполнения просвета внутри- и внепеченочных протоков [150].

1.2.3 Диагностические алгоритмы

Под диагностическими алгоритмами обычно понимают оптимальную последовательность получения и анализа результатов объективного осмотра, лабораторной и лучевой диагностики, позволяющих выявить холедохолитиаз с наибольшей точностью и обосновать выбор лечебной тактики.

В целях стандартизации лечебно-диагностического процесса разработан ряд практических руководств, которые определяют необходимые действия врача при подозрении на наличие холедохолитиаза. В России это приказ №150 Департамента здравоохранения от 2023 г., рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни [38], клинические рекомендации общества хирургов (2018), региональные рекомендации Краснодарского края (2016), которые предлагают спектр обязательных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования при подозрении на механическую желтуху доброкачественного генеза, последовательность которых определяется лечащим врачом в зависимости от ситуации. Зарубежом наиболее широко внедрены клинические рекомендации Американской ассоциации гастроинтестинальной эндоскопии (American Society of Gastrointestinal Endoscopy в 2010 и 2019 годах, ASGE) и Европейской ассоциации гастроинтестинальной эндоскопии (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE в 2019 г.) [62, 111]. Согласно этим рекомендациям, пациентов с симптоматическими проявлениями ЖКБ разделяют на 3 группы вероятного наличия холедохолитиаза, отталкиваясь от значений биохимических показателей функции печени при поступлении и данных первичного ТАУЗИ: группа низкой вероятности наличия холедохолитиаза (<10%), средней (10-50%) и высокой вероятности (>50%), и

предлагают дальнейшую дорожную карту ведения пациента в зависимости от группы.

Диагностические алгоритмы, предложенные Американской ассоциацией в 2010 году и Европейской ассоциацией в 2019 году, во многом схожи, за исключением того, что американские специалисты у пациентов со средней вероятностью обнаружения холедохолитиаза как альтернативу ЭУС/МРХПГ предлагают интраоперационную холангиографию или интраоперационное УЗИ. В случае отсутствия конкрементов общего желчного протока – рекомендовано приступать к холецистэктомии, в случае наличия – выполнять интраоперационную ревизию общего желчного протока или эндоскопическую ретроградную литоэкстракцию после холецистэктомии. Также ASGE в 2019 обновила критерии высокой степени вероятности наличия холедохолитиаза: 1) визуализирован конкремент общего желчного протока по данным ТАУЗИ и/или других методов лучевой диагностики; 2) общий билирубин $>68,4$ ммоль/л + расширение общего желчного протока по ТАУЗИ; 3) восходящий холангит.

Однако при оценке точности данных критериев среди авторов отмечались разногласия. Одни посчитали данные критерии оптимальными, но большинство исследователей пришли к выводу, что рекомендации требуют доработки и включения в алгоритмы дополнительных элементов [15, 85, 93, 99, 120].

По данным исследования de Jong M.J.P. с соавт., общая точность стратификации пациентов на группы риска по ESGE составила 59,7% и может быть полезной стратегией для исключения излишнего количества лучевых исследований или диагностических эндоскопических вмешательств [60]. Zhang H. с соавт. [98] и Silva-Santisteban A. с соавт. [184] отметили, что точность критериев разделения пациентов на группы низкой и высокой вероятности наличия конкрементов общего желчного протока как для ESGE, так и для ASGE, высокая и существенно не отличается.

Wangchuk K. с соавт. посчитали, что современные рекомендации ASGE, ESGE и SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) обладают приемлемой диагностической точностью, однако в группе высокого

риска, если конкремент достоверно не выявлен, перед ЭРХГ авторы рекомендуют выполнить ЭУС или МРХПГ [214].

Reddy S. с соавт. на выборке из 173 пациентов с острым калькулезным холециститом сделали вывод о недостаточной точности критериев ASGE и ESGE, что может быть связано с выраженными колебаниями биохимических показателей функции печени из-за неспецифического гепатита при остром воспалении желчного пузыря и паравезикальным воспалением с вероятным распространением на гепато-дуоденальную связку. Поэтому рекомендована разработка дополнительных критериев для выявления холедохолитиаза у пациентов с острым калькулезным холециститом [71].

Chandran A. с соавт. при оценке пациентов с ЖКБ согласно критериям ASGE 2019 получили очень обширную группу пациентов средней степени риска наличия холедохолитиаза и рекомендовали проведение дальнейших исследований для сокращения количества пациентов, нуждающихся в проведении дополнительных диагностических тестов [85].

Lee H.W. с соавт. определили, что алгоритм распределения пациентов в группы средней и высокой вероятности наличия холедохолитиаза ESGE 2019 будет точнее, если на начальном этапе применять не ТАУЗИ, а МСКТ [99].

Šernej Ž.P. с соавт. [172] выявили, что в вопросе распределения пациентов на группы рисков при условии наличия у пациентов острого панкреатита ESGE несколько точнее, чем ASGE 2019, что может быть связано с тем, что расширенный общий желчный проток и билирубин более 68,4 ммоль/л не служили в таком случае надежными предикторами.

Kadah A. с соавт. также считают алгоритм ASGE 2019 субоптимальным для выявления пациентов с высоким риском наличия холедохолитиаза, поэтому с целью предупреждения неоправданных транспапиллярных вмешательств они предлагают интегрировать в имеющийся алгоритм диагностическую формулу, основанную на базовых показателях пациента, полученных на этапе приемного отделения:

$$\text{диагностический счет} = [\text{возраст (лет)} \times 0,1 + \text{диаметр общего желчного протока (мм)} \text{ ТАУЗИ} + \text{ГГТ (Ед/л)} \times 0,005],$$

где для каждого слагаемого определен коэффициент путем регрессионного анализа. Получаемое в результате вычислений значение от 17,6 до 26,7 отражает высокую специфичность (90-99,3%) по отношению к холедохолитиазу, что является очень сильным предиктором его наличия согласно критериям ASGE (рекомендована эндоскопическая литоэкстракция). Значения менее 11,4 имеют очень низкую специфичность, и такие пациенты могут быть сразу направлены на холецистэктомию [175].

1.2.4 Искусственный интеллект в оценке холедохолитиаза

Искусственный интеллект (ИИ) и модели машинного обучения (machine learning models) — это потенциально мощный инструмент, который при должной степени разработки сможет стать важным структурным элементом лечебно-диагностических алгоритмов. Второй целью внедрения ИИ в практику является облегчение принятия клинических решений, что достигается путем выявления моделью взаимосвязи между предикторами и искомыми признаками на основе анализа обширных массивов не только имеющихся, но и невидимых (вновь получаемых) данных [66].

В последние годы было построено много моделей интеграции ИИ на разных этапах лечения холедохолитиаза, которые, привнося новые элементы, способствовали улучшению визуализации, оценке сложности удаления конкрементов и оценке рисков повторного холедохолитиаза [61]. Активная разработка технологий искусственных нейросетей привела к тому, что диагностическая скорость и точность искусственного интеллекта стала превышать таковые у медицинских специалистов. Это говорит о том, что в будущем ИИ может стать алгоритмом выбора диагностики и лечения холедохолитиаза [98].

Steinway S.N. с соавт. создали модель предсказания конкрементов желчных протоков, используя метод машинного обучения по технике градиентного бустинга (gradient boosting model), которая способна выявлять холедохолитиаз в среднем на 10% точнее, чем диагностические алгоритмы, представленные ASGE и ESGE. У 22% пациентов, которым, основываясь на критериях ASGE, выполнили

эндоскопическое вмешательство на желчных протоках, оказавшееся впоследствии диагностическим, данная модель не рекомендовала литоэкстракцию, распознав их правильно [50].

Wang Z. с соавт. на основе визуальных моделей с глубоким нейронным машинным обучением разработали интегрированную систему для диагностики холедохолитиаза и оценки сложности удаления конкрементов общего желчного протока (Convolutional network for Bile Duct Stone Diagnosis), точность которой составила 82,63% [61].

Blum J. с соавт. на данных клинико-лабораторных показателей и результатов лучевых исследований (МСКТ и ТАУЗИ) разработали модели машинного обучения, которые могут предсказывать наличие холедохолитиаза с большей точностью, чем ASGE: чувствительность 66-94%, специфичность 39-79% [212].

Zhang H. с соавт. создали 7 моделей машинного обучения, а также ИИ-диагностическую модель прогнозирования (ModelArts ExeML AI model), точность которой составила 97%, что превышает точность всех остальных известных методов [98].

Huang L. с соавт. разработали интеллектуальную систему оценки технической сложности эндоскопического лечения холедохолитиаза (intelligent difficulty scoring and assistance system – DSAS), основанную на моделях глубокого нейронного обучения, проанализировав 1954 ретроградных холангиограмм. Эта система автоматически определяет техническую сложность удаления конкремента и предлагает варианты эндоскопического лечения. В оценку сложности были включены следующие параметры: размер конкремента, диаметр дистальной трети общего желчного протока, ангуляция общего желчного протока. В результате, DSAS превосходила в результативности врача-эндоскописта с малым опытом работы [138].

1.3 Ретроградная эндоскопическая литоэкстракция

Эндоскопическая транспапиллярная литоэкстракция является методом выбора в лечении больных с холедохолитиазом [27]. В случае манифестации

клинико-лабораторной картины заболевания безотлагательная литоэкстракция не вызывает сомнений [62, 65, 111, 115]. В то же время, при бессимптомном варианте течения вопрос о сроках вмешательства – оперировать сразу или ждать клинических проявлений – остается открытым [63, 155, 165]. С одной стороны, ряд зарубежных руководств рекомендует литоэкстракцию сразу после выявления литиаза вне зависимости от наличия клинических проявлений, поскольку сохраняется высокий риск развития билиарного панкреатита, механической желтухи и восходящего холангита [62, 111, 115]. А с другой стороны, доказано, что послеоперационный острый панкреатит встречается достоверно чаще у пациентов с бессимптомным течением заболевания [73, 82, 165].

В эндоскопическом лечении холедохолитиаза можно выделить два основополагающих принципа — это обеспечение адекватного доступа для извлечения конкремента и выбор оптимального метода и инструмента для литоэкстракции [17, 18]. Успешное осуществление этих принципов напрямую зависит от надлежащей оценки диаметра желчных протоков, дефектов наполнения и их взаимоотношений по данным ретроградной холангиографии, которую проводят непосредственно перед выполнением эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ).

Стандартная литоэкстракция заключается в успешном удалении конкремента из желчных протоков с первого раза после ЭПСТ с помощью корзины Дормиа или литоэкстракционного баллона [57, 76, 111]. Такая ситуация складывается в 80-90% случаев. В экстракции конкрементов до 10 мм в диаметре большей эффективностью, чем 4-х или 6-струнные корзины, обладают баллонные катетеры или сочетанное применение корзины и баллона [88, 90, 112]. В тоже время, Inatomi О. с соавт. определили, что 8-струнные корзины имеют схожую эффективностью в удалении множественных и мелких (<6 мм) конкрементов, что может ускорить и удешевить процесс литоэкстракции [59]. Строгих критериев в выборе прибора для стандартной литоэкстракции нет, поэтому в целом он зависит от анатомии желчных протоков, характера конкрементов, наличия приборов и личных предпочтений врача-эндоскописта [24, 111, 182].

Литоэкстракция с применением специальных методик требуется в случаях «сложных» конкрементов, которые невозможно удалить корзиной или баллоном. К таким случаям относят размер конкремента более 10-15 мм, неправильную бочковидную форму, несоответствие размера конкремента и дистальной трети общего желчного протока, большое количество конкрементов, положение в пузырном протоке или во внутрипеченочных протоках, вклинение конкремента, наличие стриктуры дистальной конкремента, конусовидное сужение, короткий интрапанкреатический сегмент или ангуляцию общего желчного протока менее 135° [8, 70, 94, 104, 111 -114].

Наиболее простым доступным методом внутрипротоковой фрагментации конкрементов является механическая литотрипсия. Эффективность ее в целом может достигать 76-91%, а с первого раза - 50-70%, что требует повторного вмешательства у большого количества пациентов [7, 104]. Наиболее значимые предикторы невозможности выполнения механической литотрипсии – это размер конкремента более 30 мм и отношение поперечного диаметра конкремента к диаметру дистальной трети общего желчного протока более 1 [94, 104]. Внедрение методики ЭПСТ в сочетании с баллонной дилатацией протоков привело к сокращению частоты использования данного метода на 30-50% [64, 104]. К экстренной механической литоэкстракции прибегают в случае вклинения литоэкстракционной корзины вместе с захваченным конкрементом в ампуле общего желчного протока.

Разработка системы прямой внутрипротоковой визуализации позволила выполнять литотрипсию под контролем холангиоскопии с использованием лазерного или электрогидравлического метода. При использовании лазера (гольмиево-иттриевого или неодимового) генерируется высокоэнергетическая переменная шоковая волна, которая разрушает камень высокочастотными импульсными токами, при этом оставляя эпителий общего желчного протока интактным. Электрогидравлическая литотрипсия основана на создании высокого разряда между двумя изолированными электродами, вызывающего резкое расширение окружающей жидкости и зарождение сферической шоковой волны,

которая дробит конкремент [112]. По данным Будзинского С.А. с соавт. лазерная литотрипсия является более эффективным методом при лечении сложного холедохолитиаза, нежели чем электрогидравлическая [6]. Дынько В.Ю и Габриэль С.А. с соавт. на основе анализа данных 1763 больных с крупным холедохолитиазом выявили, что при пероральной холангиоскопии средний размер камня составил 1,8 см, полный успех фрагментации за один сеанс составил 76,9%, а также установили, что лазерная литотрипсия превосходит по эффективности электрогидравлическую [8]. По данным Генердукаева Л.Л. и Тетерина Ю.С. с соавт. – эффективность контактной литотрипсии составила 100% [7].

При невозможности удалить конкремент стандартными методами и отсутствии необходимого оборудования для внутривидеопроводного дробления часто проводят билиодуоденальное стентирование пластиковым стентом, который доказанно способствует уменьшению диаметра и количества конкрементов, вероятно, вследствие механического взаимодействия стента и конкремента, а также нормализации желчеоттока [148]. Как правило, повторное вмешательство после билиодуоденального стентирования бывает успешным в 44-96% случаев [111].

На сегодняшний день нет универсальной методологии эндоскопического лечения сложного холедохолитиаза и не разработаны четкие показания к применению специальных методов литоэкстракции. Зачастую выбор метода литоэкстракции, за отсутствием доказательной информации, производится на основе так называемой интуитивной экспертизы и общепринятых критериев «сложного» холедохолитиаза [104, 168]. Разработаны несколько вспомогательных алгоритмов, в том числе с привлечением искусственного интеллекта, направленных на облегчение принятия решения о необходимости применения литотрипсии или стандартной литоэкстракции.

Так, например Bang J.I. с соавт. разработали протокол Orlando, где, основываясь на наличии конусовидного сужения общего желчного протока и отношения конкремент-общий желчный проток (диаметр максимального конкремента к диаметру общего желчного протока на 1 см дистально от конкремента), определили показания к стандартной литоэкстракции или к

литотрипсии. Согласно протоколу, для решения этого вопроса учитывают отношение конкремент-общий желчный проток (диаметр максимального конкремента к диаметру общего желчного протока на 1 см ниже от этого конкремента). В случае, если отношение конкремент-общий желчный проток менее 1, то авторы рекомендуют стандартную литоэкстракцию (баллоном и/или корзиной). Если соотношение конкремент-общий желчный проток равно 1, то предлагают проведение литоэкстракции с предварительной механической литотрипсией, если соотношение конкремент-общий желчный проток более 1, то рекомендуют литоэкстракцию с применением лазерной или электрогидравлической литотрипсии. Кроме того, протокол Orlando определяет показание к применению широкобаллонной дилатации БСДК, основываясь на оценке отношения диаметра общего желчного протока в самой широкой точке к его диаметру на 1 см проксимально от ампулы: если диаметр протока над ампулой составляет менее $\frac{2}{3}$ от диаметра протока в самой широкой точке, то авторы считают необходимым применение широкобаллонной дилатации папиллы [168].

Wang Z. с соавт. путем регрессионного анализа ряда клинических показателей разработали систему искусственного интеллекта, способного определить сложность литоэкстракции. Достоверными показателями сложной литоэкстракции были наличие дилатации и стриктур протоков, а также старший возраст [61].

Wongkanong C. с соавт. выявили, что признаками «сложного» холедохолитиаза являются конкременты, поперечный диаметр которых превышает диаметр дистальной трети общего желчного протока на 2 мм, и которые имеют прямоугольную или округлую форму [79].

Vuxbaum J. с соавт. показали, что при размере конкремента от 1 см в диаметре в сочетании с другими факторами, усложняющими захват корзиной (например, неправильная форма или вклинение конкремента в суженной дистальной трети общего желчного протока) внутрипротоковая литотрипсия более эффективна, чем стандартная литоэкстракция. Диаметр протока, по их данным, не влиял на успех операции при сравнении стандартной литоэкстракции с литоэкстракцией с предварительной литотрипсией [185].

Lee H.S. с соавт. [131] указывают, что достоверные предикторы неудачи механической литоэкстракции — это размер конкремента >30 мм и соотношение диаметра конкремента к диаметру просвета протока >1 (без детализации зоны измерения общего желчного протока). Схожее мнение высказано и у Cheng CL. с соавт. [173].

Garg P. с соавт. выявили, что единственным достоверно значимым признаком неудачи механической литотрипсии являлось вклинение конкремента в просвете желчного протока, что не позволяло завести литоэкстракционную корзину проксимально от конкремента либо не позволяло открыть корзину так, чтобы ее струны смогли захватить конкремент. Авторы акцентируют внимание на том, что размер конкремента может иметь значение только в случае, если его соотносят с диаметром общего желчного протока. Также они упоминают фактор химического состава: конкременты из кальция билирубината достаточно хрупкие для того, чтобы быть фрагментированными обычной корзиной Дормиа, а вот крупные холестериновые конкременты могут быть очень плотными и требовать предварительной контактной литотрипсии [179]. Такого же мнения относительно твердости и состава конкремента придерживаются и Trikudanathan G. с соавт [209].

Однако ни один из способов определения необходимости применения специальных методов литоэкстракции не является универсальным, что означает необходимость дальнейшей разработки данного вопроса.

1.4 Послеоперационные осложнения

Как и у любого хирургического вмешательства, у ретроградной эндоскопической литоэкстракции есть осложнения, частота возникновения которых, несмотря на технологический прогресс и применяемый комплекс превентивных мер, не снижается с момента внедрения способа [109, 137, 188, 190].

К наиболее часто встречающимся ранним осложнениям относят послеоперационный острый панкреатит - 3,5-24,4%, холангит - 0,5-3,0%, острый обтурационный холецистит - 0,5-5,2%, кровотечение из папиллотомной зоны - 1,3%, перфорацию двенадцатиперстной кишки или желчных протоков - 0,6% [80,

108, 182, 187]. Реже встречаются вклинение литоэкстракционной корзины с конкрементом в узком месте общего желчного протока, стриктуры общего желчного протока в позднем послеоперационном периоде, резидуальный холедохолитиаз и другие [14, 183, 189]. В 7,7-75% регистрируют бессимптомную транзиторную гиперамилаземию сыворотки крови (в 14,7% бессимптомное повышение в 3 и более раз [101]), как правило, к осложнениям не причисляемую, но которая потенциально может прогрессировать в острый панкреатит [13, 35, 191, 210]. Дифференциация данного состояния от начала панкреатита на ранних этапах остается спорным вопросом [49, 137, 190, 191].

Несмотря на многочисленные исследования, остаются неясными патофизиологические механизмы, лежащие в основе послеоперационных изменений, не разработан единый алгоритм ранней диагностики и стратификации рисков осложнений. В то же время выявлен довольно обширный ряд достоверных предикторов постманипуляционных осложнений, однако он не унифицирован и варьирует в различных исследованиях.

Для развития острого послеоперационного панкреатита достоверными предикторами являются неповышенный уровень общего билирубина [62, 106, 162], ЭПСТ в данную манипуляцию [37, 190, 210], канюляция большого сосочка по методике «двух проводников» [106, 210], женский пол [62, 210, 135, 156, 200, 37], более молодой возраст [181, 106, 18, 37] и нерасширенный общий желчный проток [34, 62, 181, 156]. Obaitan I. с соавт. выявили, что у пациентов с бессимптомным холедохолитиазом риск развития послеоперационного панкреатита был почти в два раза выше, чем у пациентов с симптоматикой холедохолитиаза [83]. Некоторые авторы также отмечают, что панкреатодуоденальное стентирование не всегда способствует регрессии острого послеоперационного панкреатита [45, 108].

Развитию послеоперационного холангита способствуют возраст более 60 лет [187, 178, 210], ретроградная литоэкстракция в анамнезе, обструкция на уровне ворот печени, холангиоскопия, неполная санация протока, неадекватная дезинфекция дуоденоскопов [205, 200, 177, 117].

Развитию острого послеоперационного обтурационного холецистита достоверно сопутствуют конкременты в просвете пузырного протока и дренирование желчных протоков (стентирование или назобилиарное дренирование). Также холецистит, как и любое воспаление, может возникать после ЭПСТ из-за ретроградного тока патогенной микрофлоры из двенадцатиперстной кишки или попадания нестерильного контрастного препарата на фоне нарушенной моторики желчного пузыря [174, 208].

Кровотечение из зоны эндоскопической папиллосфинктеротомии может быть интраоперационным или отложенным. Интраоперационное кровотечение возникает непосредственно сразу после ЭПСТ в 30% случаев и, как правило, останавливается самостоятельно. Отложенное кровотечение может произойти в любое время после папиллотомии вплоть до 10-14 дней после литоэкстракции и при значительной кровопотере требует лечения. К предикторам развития послеоперационного кровотечения из папиллотомной зоны относят возраст более 90 лет, прием антикоагулянтов, дооперационный холангит, желчную гипертензию, парапапиллярный дивертикул, атипичную ЭПСТ и холедохолитиаз [18, 181, 200].

Известные предикторы перфорации — это хирургически измененная анатомия и петлеобразование эндоскопа, атипичная ЭПСТ, формирование ложного хода при трудной канюляции, длительные манипуляции, наличие патологии БСДК [18, 181, 200]. По классификации М. Stapfer существуют 4 типа перфорации двенадцатиперстной кишки: I тип – перфорация дуоденоскопом, обычно обширная и в стороне от большого дуоденального сосочка; II тип – периампулярное повреждение, чаще всего ассоциированное с ЭПСТ или широкобаллонной дилатацией; III тип – перфорация дистальных отделов желчного дерева, вызванная струной-проводником, корзиной или иными приборами; IV тип – выявление забрюшинного газа без достоверных эндоскопических признаков перфорации. Самый распространенный тип перфорации – II (перипапиллярная перфорация), которую только в 27% случаев диагностируют интраоперационно [156, 169].

Таким образом, несмотря на длительную историю изучения вопроса эндоскопического лечения холедохолитиаза (с 1970х) и общую высокую степень разработанности проблемы, остается несколько нерешенных моментов.

Нормальные размеры общего желчного протока сильно варьируют по данным различных источников литературы, кроме того, недостаточно сведений относительно разницы диаметра общего желчного протока, определяемого при различных лучевых исследованиях. Это в некоторой степени затрудняет анализ диаметра общего желчного протока, особенно в случаях недостаточной визуализации конкремента.

Существующие алгоритмы предоперационной клинико-лучевой диагностики холедохолитиаза, несмотря на разработки отечественных и международных руководств, не достигают высокого уровня точности, что в части случаев приводит к избыточному количеству применяемых диагностических процедур или к неоправданным транспапиллярным вмешательствам.

Не разработаны унифицированные алгоритмы для эндоскопической тактики лечения холедохолитиаза в вопросе, касающемся применения внутрипротоковой литотрипсии.

Выявленные прогностические критерии послеоперационных осложнений в сильной степени варьируют в различных публикациях и не универсальны.

Все обозначенные проблемы указывают на необходимость дальнейших исследований, определения роли клинико-лучевых методов в выборе эндоскопических способов лечения холедохолитиаза и предсказании возможности развития послеоперационных осложнений с целью минимизации их рисков.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Для решения поставленных задач диссертационной работы было проведено наблюдательное аналитическое когортное исследование данных историй болезни 1091 пациента, проходивших лечение в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» с 2018 по 2024 гг. с диагнозом «желчекаменная болезнь». Критерии включения: 1) диагноз «желчекаменная болезнь», 2) возраст старше 18 лет. Критерии невключения: 1) злокачественные новообразования печени, желчных протоков и поджелудочной железы, сдавливавшие желчные протоки; 2) наличие реконструктивных хирургических вмешательств на желчных протоках в анамнезе; 3) отказ пациента от предлагаемого лечения.

Все пациенты были разделены на 2 группы – первую и вторую. В первую группу с целью определения референсных значений диаметра общего желчного протока по различным лучевым модальностям вошли 330 пациентов с желчекаменной болезнью без холедохолитиаза или клинических и лабораторно-инструментальных признаков нарушения динамики желчеоттока. Во вторую группу в целях анализа лучевой и лечебной эндоскопической тактики вошли 761 больных ЖКБ, осложненной холедохолитиазом, которым за период госпитализации были выполнены ретроградные вмешательства на желчных протоках.

Отобранные для анализа данные историй болезни пациентов, включенных в исследование, были систематизированы и скомпонованы в единую базу данных, на которую получено свидетельство о государственной регистрации [41].

2.2 Общая характеристика обследованных больных

Пациенты первой группы (N=330) поступали в стационар планово, с предварительно установленной чрескожной чреспеченочной микрохолецистостомой (ЧЧМХС) на ожидаемую холецистэктомию, либо экстренно, с признаками острого холецистита и его осложнений, в том числе, требовавшими предварительной декомпрессии желчного пузыря. Проводимое лечение заключалось в установке ЧЧМХС под ультразвуковым наведением по

показаниям, а также консервативной симптоматической терапии. Показаниями к дренированию желчного пузыря служили острый обтурационный холецистит, паравезикальный инфильтрат, эмпиема желчного пузыря. Пациентам, которые поступали повторно с ранее установленной дренажной трубкой, выполняли видеолaparоскопическую холецистэктомию по стандартной методике (N=56, 16,97%). Также у 7 пациентов (2,12%) провели антеградную (чресфистульную) эндоскопическую литоэкстракцию из желчного пузыря. Показаниями служили невозможность выполнения холецистэктомии из-за паравезикального спаечного процесса, неудачная предыдущая попытка холецистэктомии, а также общие противопоказания к интубационному наркозу.

Пациенты второй группы (N=761) госпитализированы в стационар преимущественно экстренно, из них 103 больных (13,5%) поступили с историей эндоскопических вмешательств на желчных протоках, выполненных в период от 1 месяца до 9 лет перед текущей госпитализацией. А 14 больных (1,8%) обратились после неудачной попытки эндоскопической литоэкстракции в других стационарах. Большинству больных (N=659, 74,5%) были выполнены однократные транспапиллярные вмешательства (соответственно, количество вмешательств - 659). 102 пациента (15,5%) потребовали проведения повторных операций в одну госпитализацию (вмешательств всего – 226). Таким образом, за наблюдаемый период 761 пациенту были выполнены 885 ретроградных вмешательств на желчных протоках. Сравнение демографических характеристик представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Демографические показатели пациентов с желчекаменной болезнью

Параметры		первая группа		вторая группа		p-value (χ^2)
		N	%	N	%	
Пациентов всего		330		761		-
Литоэкстракций всего		-		885		-
Возраст, лет (среднее значение±ст. от.)		62,5±14,3		63,7±17,2		0,2745
Возраст по ВОЗ	18-44 (молодой возраст)	59	17,9%	126	16,6%	0,6288
	45-59 (средний возраст)	73	22,1%	136	17,9%	0,333
	60-74 (пожилой возраст)	140	42,4%	289	38,0%	0,346
	>75 (старческий возраст)	58	17,6%	210	27,6%	0,000136*
Мужчин		169	51,2%	260	34,2%	<0,002*
Женщин		161	48,8%	501	65,8%	
Примечание: * - статистически значимое отличие. N - количество						

Как видно из таблицы 2.1, средний возраст пациентов в двух группах был сопоставим, без статистически значимой разницы, и в первой группе составил $62,5 \pm 14,3$ лет, а во второй – $63,7 \pm 17,2$ лет. Однако при анализе распределения пациентов по возрастным группам согласно классификации ВОЗ, количество пациентов молодого, среднего и пожилого возраста в первой группе незначительно преобладало над количеством пациентов того же возраста среди пациентов второй группы (до 5%) без статистически достоверной разницы, а количество пациентов старческого возраста значимо преобладало среди пациентов второй группы (на 10%). Соотношение мужчин и женщин в первой группе практически одинаковое, в второй – количество женщин преобладало практически в два раза. Литоэкстракций в первой группе не было в связи с характером патологии.

В таблице 2.2 представлено сравнение анамнестических и общих данных пациентов первой (с ЖКБ без холедохолитиаза) и второй (ЖКБ с холедохолитиазом) групп.

Таблица 2.2 – Сравнение анамнестических и общих данных пациентов первой (ЖКБ без холедохолитиаза) и второй групп (ЖКБ с холедохолитиазом)

Параметры		первая группа (N=330)		вторая группа (N=761)		p-value (χ^2)
		N	%	N	%	
Наличие холецистэктомии в анамнезе		-	-	164	21,6%	-
Вмешательство на желчных протоках в анамнезе		-	-	103	13,5%	-
Сроки поступления от начала обострения	1-3 суток	219	66,4%	417	54,8%	0,000204*
	4-7 суток	56	17%	167	21,9%	0,0355*
	>7 суток	4	1,2%	156	20,5%	<0,00001*
	планово	51	15,5%	21	2,8%	<0,00001*
Койко-дней (сутки) (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение)		7,5 $\pm$ 7		12,3 $\pm$ 10		0,00174*
Смертность		4	1,2%	35	4,6%	0,001922*
Примечание: * - значимое отличие, N – количество пациентов						

Таблица 2.2 иллюстрирует, что между двумя группами отмечается статистически значимая разница в количестве пациентов в зависимости от длительности очередного обострения. Более чем в половине случаев пациенты обеих групп поступали в стационар в срок до 3 суток от начала обострения, при этом количество пациентов первой группы достоверно преобладало.

В промежутке от 4 и более суток от начала обострения количество пациентов, обратившихся в стационар, достоверно преобладало среди пациентов второй группы. А плановые госпитализации в 6 раз чаще встречались в первой группе. Обращает на себя внимание, что пациенты второй группы с длительностью обострения более недели обращались за помощью почти в 20 раз чаще, чем пациенты первой группы. Также у пациентов с холедохолитиазом был увеличен срок лечения почти вдвое, а смертность преобладала в 3,75 раз.

В Таблице 2.3 представлено сравнение коморбидного состояния у пациентов первой (ЖКБ без холедохолитиаза) и второй (ЖКБ с холедохолитиазом) групп.

Таблица 2.3 – Сравнение сопутствующей патологии у пациентов первой группы (ЖКБ без холедохолитиаза) и второй группы (ЖКБ с холедохолитиазом)

Сопутствующая патологии	первая группа		вторая группа		p-value
	N	%	N	%	
Сердечно-сосудистые заболевания	108	43%	344	45,2%	0,12487
Болезни органов дыхания	17	6,8%	38	5,0%	
Заболевания ЖКТ	84	33,5%	230	30,2%	
Сахарный диабет 2 типа	33	13,1%	65	8,5%	
Заболевания мочевыделительной системы	22	8,8%	84	11,0%	
Заболевания центральной нервной системы	14	5,6%	32	4,2%	
Примечание: У некоторых пациентов встречались сочетания различных сопутствующих патологий. N – количество пациентов					

Как можно видеть, достоверной разницы по количеству и типу сопутствующей патологии между группами не было. У пациентов без холедохолитиаза, как и у пациентов с таковым, на первом месте стояла сердечно-сосудистая патология, на втором - заболевания желудочно-кишечного тракта. Реже встречались сахарный диабет, заболевания мочевыделительной системы, болезни органов дыхания и центральной нервной системы.

При сравнении биохимических показателей функции печени и поджелудочной железы между двумя группами – отмечается статистически достоверное преобладание уровня ферментов у пациентов с холедохолитиазом, которое отображено в таблице 2.4. У части пациентов данные биохимического анализа отсутствовали в истории болезни.

Таблица 2.4 – Сравнение пациентов первой группы (ЖКБ без холедохолитиаза) и второй группы (ЖКБ с холедохолитиазом) по биохимическим показателям крови функции печени и поджелудочной железы

Показатели	Первая группа	n	Вторая группа	n*	p-value
	медиана (min; max значения)				
Общий билирубин (мкмоль/л)	14,75 (4,15; 21,0)	321	52,9 (5,1; 321)	824	<0,002
АЛТ (Ед/л)	32,8 (7,5; 207)	104	152 (7,6; 1361)	773	<0,0001
АСТ (Ед/л)	30,25 (11,39; 130)	104	112,15 (8; 1476)	775	<0,0001
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	90 (32; 397)	65	220,8 (60,5; 74)	395	<0,0001
Гамма-глутамилтрансфераза (Ед/л)	52,8 (12,7; 279)	30	424 (17; 1638)	199	<0,0001
Амилаза (Ед/л)	44 (13; 291)	95	51 (5; 1951)	727	<0,0001
Примечание: n – количество измерений (у части пациентов данные о биохимическом анализе отсутствовали в истории болезни); * - измерения учитывали перед каждой литоэкстракцией					

Из таблицы 2.4 видно, что у пациентов второй группы биохимические показатели функции печени в 3-7 раз превалировали над уровнями у пациентов первой. Средний уровень амилазы у пациентов второй группы, хоть и имел достоверное отличие, но был повышен незначительно.

По уровню общего билирубина крови – первая группа представлена пациентами со значениями этого показателя в пределах нормы (не более 21 мкмоль/л). Вторая группа, ввиду особенностей патологии, включала в себя пациентов с нормальным и повышенным уровнем общего билирубина. Учтены доступные результаты измерений билирубина, выполненные перед каждой литоэкстракцией (N=824). При определении тяжести механической желтухи мы пользовались следующей градацией [11]: нормальный уровень общего билирубина – до 21 мкмоль/л (n=214, 26,0%), механическая желтуха легкой степени тяжести - до 85 мкмоль/л (n=324, 39,3%), средней степени тяжести - 89-169 мкмоль/л (n=217, 26,3%), тяжелой степени тяжести – более 170 мкмоль/л (n=69, 8,4%).

Распределение пациентов второй группы в зависимости от уровня билирубина крови отображено на гистограмме рисунка 2.1.

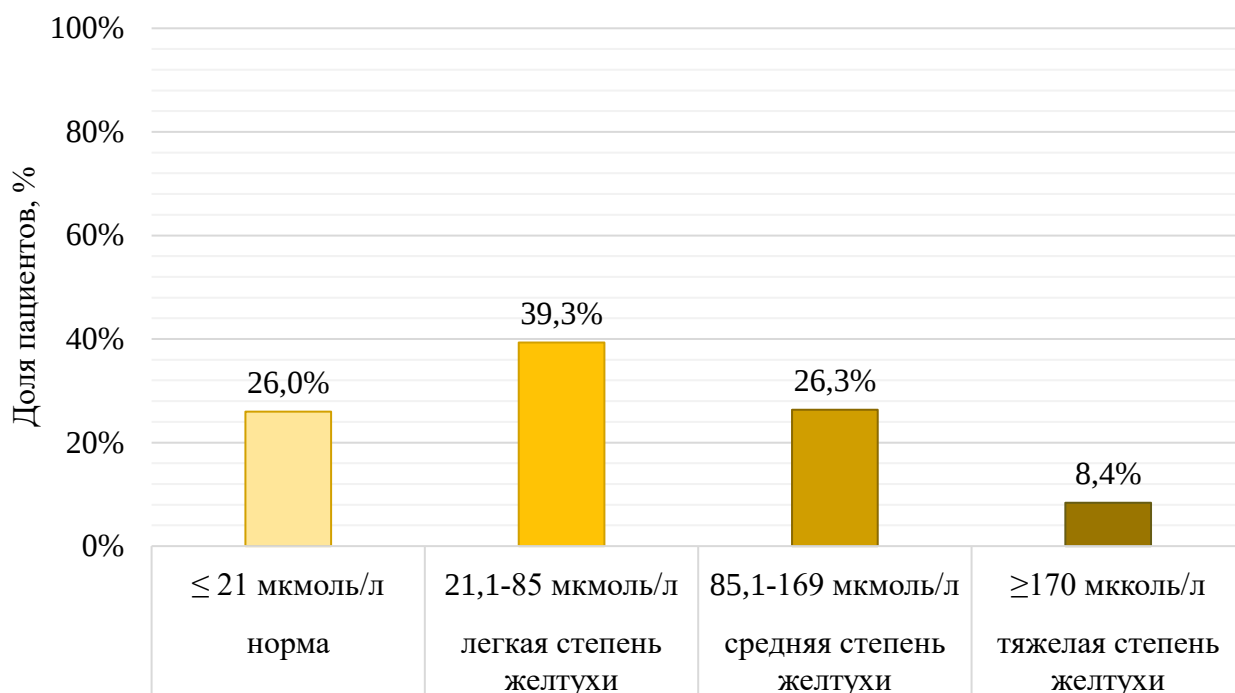


Рисунок 2.1 – Распределение пациентов второй группы (с ЖКБ и холедохолитиазом) в зависимости от степени механической желтухи

Из рисунка 2.1 видно, что у холедохолитиаз у пациентов второй группы чаще всего осложнялся механической желтухой легкой степени тяжести (39%), а нормальный уровень билирубина был зафиксирован у четверти всех больных второй группы.

При сравнении остальных биохимических показателей функции печени (АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ) между группами, выявлено, что в первой группе преобладали пациенты с нормальными уровнями активности перечисленных ферментов: АСТ была в пределах допустимых значений у 57 пациентов (54,8%), АЛТ – у 64 пациентов (61,5%), ЩФ – у 54 пациентов (83%), ГГТ – у 19 (63%). В группе с холедохолитиазом было отмечено преобладание случаев с повышенными уровнями ферментов: повышение АЛТ было зарегистрировано в 618 случаях (79,7%), АЛТ – в 656 случаях (85%), ЩФ – в 321 случае (81,3%), ГГТ – в 182 случаях (91,5%). Уровень альфа-амилазы крови был нормальным по результатам большинства доступных измерений как в первой (n=90, 95%), так и во второй группах (n=581, 80%). Вычисление относительного значения было произведено от количества доступных для анализа измерений (см. таблицу 2.4). Представленные соотношения отображены на рисунке 2.2.

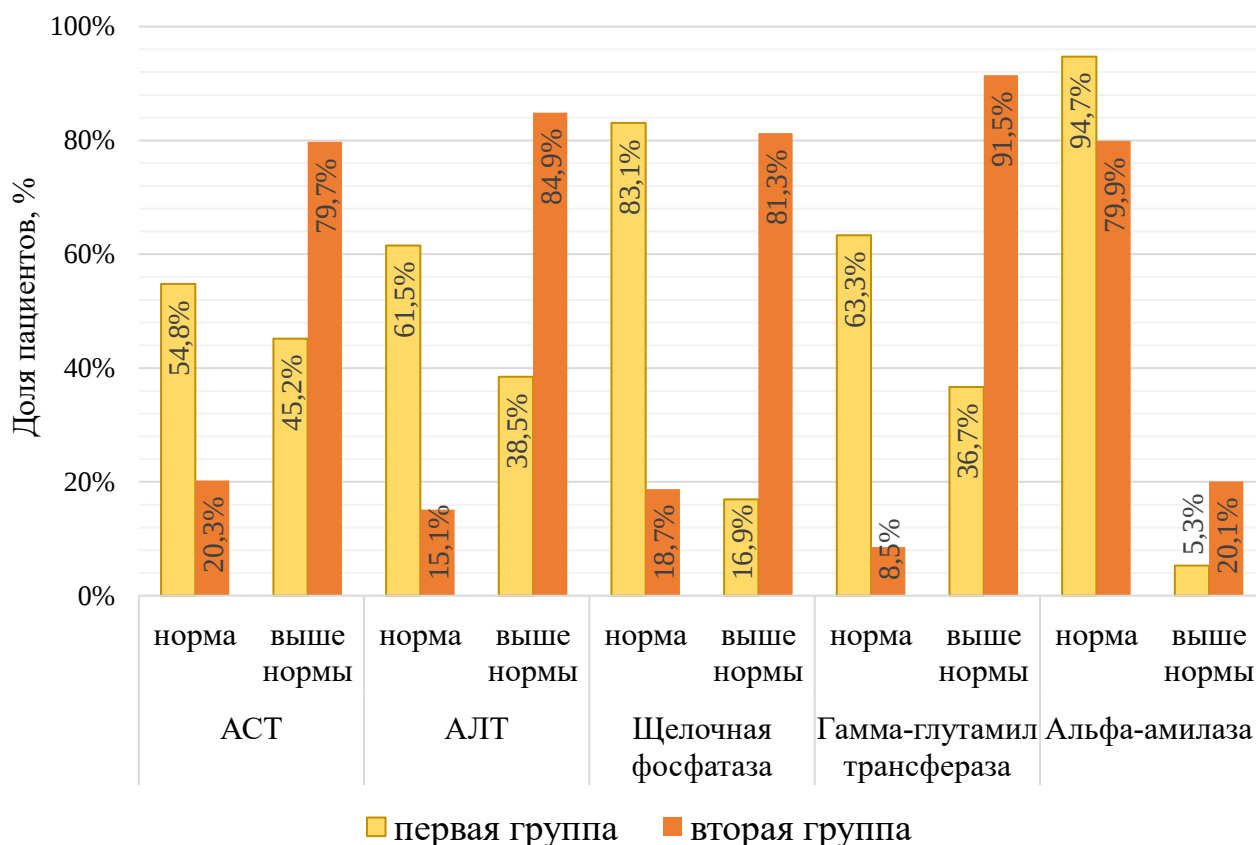


Рисунок 2.2 – Распределение пациентов первой (ЖКБ без холедохолитиаза) и второй (ЖКБ с холедохолитиазом) групп в зависимости от уровня биохимических показателей

Из приведенного анализа клинических и общих характеристик пациентов можно предварительно заключить, что выявленные отличия между группами по большинству параметров являются закономерными в связи с особенностями сравниваемых патологий (ЖКБ с холедохолитиазом и без такового). Однако по возрасту и частоте встречаемости сопутствующих заболеваний эти группы сопоставимы, что сделало возможным проведение дальнейшего исследования в целях выявления особенностей, касающихся диагностической и лечебной тактики пациентов с холедохолитиазом.

2.3 Инструментально-лабораторные методы диагностики

Всем пациентам при поступлении в приемный покой проводили стандартное клинико-лабораторное и лучевое обследование.

Первичное обследование заключалось в сборе жалоб, анамнеза заболевания и жизни, а также в объективном осмотре. Среди этих показателей фиксировали время с момента обострения и до обращения в стационар, наличие холецистэктомии или хирургических вмешательств на желчных протоках в анамнезе (как лапароскопических, так и эндоскопических), наличие эпизодов желтухи. Физикальный осмотр подразумевал оценку кожных покровов и видимых слизистых оболочек, регистрацию основных гемодинамических показателей, частоты дыхательных движений и температуры тела.

Лабораторное исследование включало в себя общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением уровня показателей функции печени (билирубина и его фракций, АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ), альфа-амилазы, глюкозы, мочевины, креатинина, резус-фактора, коагулограммы.

Биохимический и общий анализ крови, а также лабораторно-инструментальные исследования проводили в динамике: при поступлении, в первые 12 часов после литоэкстракции, за 12-18 часов перед каждой последующей литоэкстракцией, перед выпиской, а также по показаниям.

Биохимический анализ крови выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU 2700 (Japan) и Dimension® Xpand® Plus Integrated Chemistry System (Siemens Healthineers, Germany), Olympus AU 640 (Olympus, Japan). За референсные значения были приняты следующие: общий билирубин - 5-21 мкмоль/л, АСТ - 0-35 Ед/л, АЛТ - 0-45 Ед/л, альфа-амилаза - 28-100 Ед/л, гамма-глутамил трансфераза - 0-55 Ед/л, щелочная фосфатаза - 30-120 Ед/л.

Лучевые методы (модальности) дооперационной диагностики холедохолитиаза и контроля состояния пациента в послеоперационном периоде включали в себя трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию, эндоскопическую ультрасонографию, антеградную холангиографию, гепатобилисцинтиграфию, компьютерную томографию. Необходимо отметить, что под антеградной холангиографией в нашем исследовании мы подразумевали контрастирование желчных протоков или желчных протоков и желчного пузыря

через дренажные трубки, установленные чрескожно в желчном пузыре (холецистостома) или в желчных протоках (холангиостома), а также через назобилиарную дренажную трубку, установленную в желчных протоках эндоскопически через большой сосочек двенадцатиперстной кишки.

В том случае, если у пациента было несколько эндоскопических вмешательств, следующую после предыдущей литоэкстракции лучевую модальность мы расценивали как предоперационную, а послеоперационными считали те исследования, которые выполняли после единственной или после последней за данную госпитализацию литоэкстракции. В таблице 2.5 представлено количество выполненных лучевых исследований пациентам первой и второй групп. Стоит отметить, что у большинства пациентов первой группы отсутствовали клиничко-лабораторные подозрения на наличие холедохолитиаза, в связи с чем количество назначаемых дополнительных лучевых исследований в сомнительных случаях было минимально необходимым.

Таблица 2.5 – Выполненные лучевые исследования у пациентов первой (ЖКБ без холедохолитиаза) и второй (ЖКБ с холедохолитиазом) групп

	ТАУЗИ	АХГ	МРХПГ	ГБСГ	КТ	ЭУС	ЭРХГ
Первая группа (330 пациентов)	221 (67%)	249 (75,5%)	43 (13%)	65 (19,7%)	61 (18,5%)	23 (7%)	-
Вторая группа – предоперационная диагностика (885*)	791 (89,4%)	86 (9,7%)	109 (12,32%)	281 (31,75%)	91 (10,28%)	208 (23,5%)	877 (99,1%)
Вторая группа – послеоперационная диагностика (885*)	417 (47,1%)	70 (7,9%)	16 (1,8%)	24 (2,7%)	95 (10,7%)	6 (0,7%)	-
Примечание: * - проведенные лучевые исследования учитывали перед каждой выполненной холедохолитоэкстракцией, поскольку в выборке были пациенты с повторными вмешательствами в рамках одной госпитализации							

Из таблицы 2.5 видно, что у пациентов первой группы чаще всего применяли ТАУЗИ и АХГ, реже – МРХПГ, ГБСГ и КТ, и очень редко – ЭУС. Это обусловлено как особенностью патологии, так и самой выборкой (пациенты без клиническо-лабораторных подозрений на холедохолитиаз).

Актуальный алгоритм предоперационной лучевой диагностики при подозрении на холедохолитиаз на первом этапе предполагает скрининговое

трансабдоминальное ультразвуковое исследование. При выявлении достоверных признаков холедохолитиаза по ТАУЗИ – назначают ЭУС. В случае подтверждения первоначального диагноза показана эндоскопическая ретроградная холедохолитоэкстракция. При опровержении – холецистэктомия. При неоднозначных или отрицательных результатах ТАУЗИ – выполняют МРХП или АХГ (при наличии холецисто- или холангиостомы). Выявленный холедохолитиаз по результатам МРХПГ/АХГ является показанием к проведению литоэкстракции, при отсутствии холедохолитиаза – сразу рекомендуется приступать к холецистэктомии. При неоднозначных результатах МРХГ/АХГ – рекомендовано проведение ЭУС.

Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости проводили по стандартной методике - натошак в положении пациента лежа на спине и на левом боку. Для этого использовали прибор LOGIQ S8, с конвексным датчиком 3,5 МГц и линейным датчиком 7,5 МГц, LOGIQ P6 (GE Healthcare, USA) и ультразвуковую систему Acuson X300 (Siemens Healthineers, Germany) с такими же датчиками.

При осмотре гепато-билиарной зоны отмечали состояние паренхимы печени, внутрипеченочной сосудистой и билиарной сети, воротной вены. Просвет общего желчного протока измеряли в наиболее широкой зоне, как правило, на равномерном участке супрадуоденального сегмента, на 1,5-2,5 см ниже точки впадения пузырного протока. При обнаружении гиперэхогенного включения фиксировали его продольные и поперечные размеры, положение и наличие акустической тени. Также оценивали толщину стенок желчных протоков, состояние окружающих мягких тканей. При сканировании желчного пузыря обращали внимание на его положение, размеры и форму, содержимое, состояние стенок и прилегающих тканей. Дополнительно отмечали состояние поджелудочной железы. Стоит отметить, что у большинства пациентов первичное ультразвуковое сканирование брюшной полости проводили сразу при поступлении в приёмном отделении и повторное - после госпитализации в условиях стационара. В таком случае мы учитывали результаты повторного исследования, поскольку оно, как правило, было более диагностически информативным по причине

надлежащей подготовки больного. При наличии только однократного ТАУЗИ – включали в анализ имеющиеся результаты.

Магнитно-резонансную томографию выполняли на системе Philips Ingenia Ambition S 1.5T (Philips, Netherlands) с внедренной техникой ускоренного сканирования Compressed SENSE по стандартной методике. Изображения желчных протоков получали по протоколу MRCP-последовательности, с задержкой дыхания (*single shot approach*) и синхронизацией с дыханием (*respiratory triggering*). На основе T2-взвешенной последовательности по протоколу *single-shot turbo spin echo* (SSH-TSE) получали тонкие срезы (3-4 мм) по трёхмерной (3D) технологии, а по протоколу TSE получали толстые срезы (до 4 см) в коронарной плоскости. 3D технология позволяла выводить близко-изотропные воксели, используемые в постпроцессинговой реконструкции изображений по программам *maximum intensity projection* (MIP), *multi-planar reconstruction* (MPR) и *volume rendering*, которые строили трехмерные изображения протоков с подавлением сигнала от окружающих тканей без применения контрастного препарата.

Для выполнения ЭУС использовали конвексный (линейный) эхоэндоскоп фирмы Olympus GF TYPE UCT140-AL5 (Olympus Medical Systems Corp., Japan) и ультразвуковой модуль фирмы Olympus EU-ME1 (Olympus Medical Systems Corp., Japan). Исследование проводили по стандартной методике в положении пациента на левом боку и местной анестезией ротовой полости и глотки *sol. Lidocaini*. Начинали со сканирования внутрипеченочной билиарной сети и области ворот печени, после чего переходили к желчному пузырю, пузырному и внепеченочным желчным протокам на всем протяжении до области большого сосочка двенадцатиперстной кишки. В процессе исследования измеряли диаметр протоков и оценивали наличие содержимого в просвете (сладж, конкременты). Затем проверяли состояние паренхимы поджелудочной железы.

Рентгенологическое исследование желчных протоков выполняли с целью оценки состояния желчного пузыря, желчных протоков, положения и функционирования дренажной трубки. Процедуру проводили на рентгеновской системе с дистанционным управлением SonialVision (Shimadzu, Japan) или Raffine

(Toshiba, Japan). Перед контрастированием протоков выполняли обзорную рентгенографию органов брюшной полости. Она позволяла выявить наличие рентген-контрастных конкрементов в просвете желчного пузыря или протоков, аэробилию или иную патологию, оценить положение дренажных трубок, в том числе назобилиарной, и билиодуоденальных или панкреатодуоденальных стентов. Снимки брюшной полости выполняли в положении пациента стоя с захватом куполов диафрагмы, и лежа, в передне-задней проекции. При невозможности произвести снимки стоя, делали латерограммы на правом и на левом боку или боковые латерограммы.

Антеградное контрастирование желчных протоков проводили через предварительно установленную дренажную трубку в желчном пузыре (холецистостому) или в желчных протоках (микрохолангиостому, назобилиарную дренажную трубку или дренажную трубку Кера) по стандартной методике [4, 28]. Во всех случаях использовали водорастворимый рентгенконтрастный препарат йопромид (Ultravist®370, Bayer, Germany) или йогексол (Omnipaque™350, GE HealthCare Ireland Limited, Cork, Ireland) в разведении 1:3 с физиологическим раствором (эквивалентно концентрации 33,3%). Под контролем рентгеноскопии полученным раствором препарата туго заполняли желчный пузырь и/или желчные протоки и дожидались сброса в просвет двенадцатиперстной кишки, при условии отсутствия блока на каком-либо уровне. Снимки выполняли в переднезадней проекции в положении пациента лежа на спине с небольшим поворотом на правый бок на максимально тугом наполнении и после полной аспирации. На рентгенограммах измеряли диаметр просвета вне- и внутрипеченочных желчных протоков. Диаметр общего желчного протока, измеряли в наиболее широком месте, как правило, в верхней трети общего желчного протока. Конкременты, как в желчном пузыре, так и в желчных протоках, визуализировались как дефекты наполнения. При обнаружении регистрировали их количество, форму и место нахождения, продольный и поперечный диаметры. Важными параметрами были определение наличия сброса контрастного вещества в просвет двенадцатиперстной кишки и оценка степени аспирации введенного контрастного препарата из

желчного пузыря по дренажной трубке. Причиной отсутствия или резкого замедления сброса контрастного вещества в просвет тонкой кишки у пациентов с холедохолитиазом чаще всего являлось вклинение конкремента в протоке, что на рентгенограммах давало патогномичный симптом «глубокого мениска». Также отмечали состояние желчного пузыря (форма и положение), тень просвета, контуры, наличие затекания контрастного вещества за пределы пузыря.

Для проведения динамической гепатобилисцинтиграфии использовали радиофармпрепарат (РФП) ^{99m}Tc -бромезида (внутривенно, 1МБк/1кг массы тела). Исследование выполняли на гибридном аппарате однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/компьютерной томографии Discovery NM/CT 670 (GE HealthCare, USA), а также на двухдетекторной ротационной гамма-камере без источников радиоизлучений InfiniaTM II (GE HealthCare, USA). Введение РФП проводили внутривенно, болюсно, непосредственно под детектором гамма-камеры одновременно с началом компьютерной записи. Сигналы регистрировали в режиме динамической записи. Стойкая очаговая задержка РФП или отсутствие поступления индикатора в общий желчный проток при нормальном уровне билирубина крови являлись показанием для введения 2,0 мл раствора но-шпы на сороковой минуте исследования для исключения спазма сфинктера Одди. При выраженном нарушении желчевыделения, которое наблюдалось при механической желтухе или холангите, проводили досмотр в более поздние сроки (через 1-3 часа и т.д.) с записью статических сцинтиграмм. Оценку результатов исследования проводили по визуальным данным и анализу сцинтиграмм, в частности, для общего желчного протока учитывали время появления в нем РФП, проходимость, наличие диффузной или очаговой задержки.

Компьютерную томографию проводили на томографе Aquilion SXL (Toshiba, Japan) с 64-рядным детектором и Aquilion Prime (Toshiba, Japan) с 80-рядным детектором по протоколу стандартного трехфазного исследования органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием водорастворимым рентгенконтрастным препаратом йопромид (Ultravist®370, Bayer, Germany) или йогексол (OmnipaqueTM 350, GE HealthCare, USA).

Исследование выполняли по программе непрерывного спирального сканирования с коллимацией слоя 1 мм и интервалом реконструкции 0,5-5 мм. Введение контрастного препарата проводили через инжектор в локтевую вену или в центральный венозный катетер. Полученные изображения анализировали в аксиальной и коронарной плоскостях.

На рисунке 2.3 представлено схематичное отображение желчного дерева. На схеме кругом обведена зона измерения диаметра общего желчного протока в типичном месте – в его верхней трети (сразу после впадения пузырного протока).

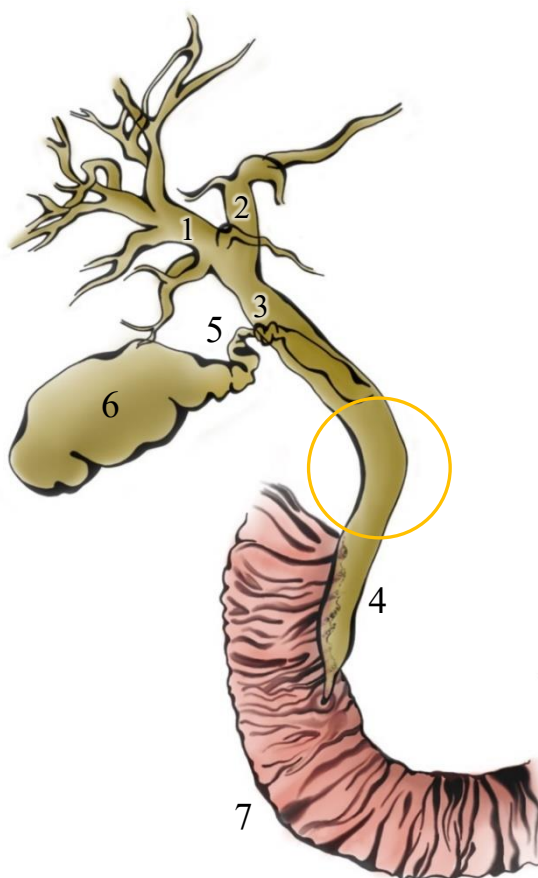


Рисунок 2.3 – Схематичное изображение желчных протоков

Цифрами на рисунке обозначены: 1 – правый долевой проток; 2 – левый долевой проток; 3 – общий печеночный проток; 4 – общий желчный проток; 5 – пузырный проток; 6 – желчный пузырь; 7 – двенадцатиперстная кишка.

Зона типичного измерения общего желчного протока обведена кругом.

Поскольку ЭРХГ как отдельная диагностическая процедура не применяется, она рассмотрена ниже, как один из этапов эндоскопического лечения холедохолитиаза.

2.4 Эндоскопические методы лечения холедохолитиаза

Накануне планируемого транспапиллярного вмешательства всем пациентам проводили обязательную гастродуоденоскопию с осмотром зоны большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК). Эндохирургические вмешательства выполняли с использованием видеодуоденоскопов фирмы Olympus TJF-Q180V (Olympus Medical Systems Corp., Japan) с диаметром рабочего канала 4,2 мм и наружным диаметром дистального сегмента 13,7 мм в сочетании с видеоэндоскопической системой EVIS EXERA III (Olympus Medical Systems Corp., Japan). С целью седации применяли комбинированный эндотрахеальный наркоз или внутривенный наркоз препаратом «Пропофол» с премедикацией раствором атропина. Пациент находился в положении на спине или на левом боку. Канюляцию большого дуоденального сосочка проводили под рентген-контролем с помощью струны-проводника диаметром 0,035", в сложных случаях – применяли атипичную эндоскопическую папилосфинктеротомию (ЭПСТ) игольчатым папиллотомом и/или канюляцию по методике «двух проводников». Затем выполняли первичное контрастирование желчных протоков также под рентген-контролем с выполнением холангиограмм. Анализ данных ЭРХГ являлся ключевым моментом, определяющим способ формирования адекватного доступа (стандартная ЭПСТ или ЭПСТ с баллонной дилатацией), выбор метода литоэкстракции (стандартная без литотрипсии или с применением предварительной внутрипротоковой литотрипсии) и выбор инструмента для извлечения содержимого протоков (литоэкстракционный баллон/литоэкстракционная корзина/сочетанное применение корзины и баллона). После проведения ЭРХГ, если БСДК был интактным или с недостаточно широким рассечением, приступали к ЭПСТ с использованием электрохирургической системы Olympus ESG-300 (Olympus Medical Systems Corp., Japan). Для расширения зоны ЭПСТ при необходимости, использовали катетер с дилатационным баллоном (CRE; Boston Scientific Corp., USA) диаметром 12-18 мм. Для удаления содержимого из протоков служили литоэкстракционные баллоны и корзины фирмы Cook Medical LLC, USA. При наличии показаний к

внутрипротоковому дроблению конкремента прибегали к механической, лазерной или электрогидравлической литотрипсии.

Механическую литотрипсию выполняли с помощью специализированной корзиной Trapezoid™ RX (Boston Scientific Corp., USA) или LithoCrush V (Olympus Medical Systems Corp., Japan). В случае необходимости литотрипсии при вклинении литоэкстракционный корзины вместе с захваченным конкрементом в ампуле, прибегали к использованию экстренного литотриптера Soehendra® (Cook Medical LLC, USA), который состоял из механической рукоятки с металлическим кожухом и подразумевал срезание дистального конца застрявшей корзины.

Для двух других видов литотрипсии дуоденоскоп меняли на систему прямой внутрипротоковой визуализации SpyGlass® (Boston Scientific Corp., USA) и под ее контролем воздействовали на конкременты с помощью гольмиевой лазерной системы серии TRIPLE (Irradia, Sweden) или системы для биполярной электрогидравлической литотрипсии Autolith Touch (Boston Scientific Corp., USA).

В случае невозможности одномоментной санации в целях декомпрессии желчных протоков больному устанавливали либо пластиковый билиодуоденальный стент (7-10 French) либо назобилираную дренажную трубку, и через несколько дней проводили повторную попытку литоэкстракции.

Также для извлечения «сложных» конкрементов возможно применять разработанные нами устройства для удаления конкрементов/инородных тел из желчных протоков, являющиеся модифицированными литоэкстракционными корзинами Дормиа - патенты на полезную модель № RU 203393⁽¹³⁾U1 [31] и № RU 205366⁽¹³⁾U1 [32].

Рентгеновское сопровождение вмешательств проходило на рентгенхирургических аппаратах, оснащенных «С-дугой» - Ziehm Vision FD (Ziehm Imaging GmbH, Nuremberg, Germany), Siemens Arcadis Varic (Siemens Healthineers, Germany), OEC Elite (GE OEC Medical Systems, USA). Под рентген-контролем в желчные протоки после канюляции БСДК по струне-проводнику заводили катетер до уровня зоны конfluence. Затем, через катетер подавали раствор рентгенконтрастного вещества йопромид (Ultravist®370, Bayer, Germany) или

йогексол (OmnipaqueTM350, GE HealthCare Ireland Limited, Cork, Ireland) в концентрации 33,3%, предварительно удалив воздух из просвета катетера. На максимально возможном тугом заполнении оценивали диаметр и тень просвета вне- и внутрипеченочных желчных протоков, желчного пузыря (при условии его заполнения), скорость сброса контрастного вещества в просвет двенадцатиперстной кишки. Также обращали внимание на состояние стенок желчных протоков (наличие или отсутствие затекания контрастного вещества за контуры протоков) и на состояние окружающих мягких тканей (наличие газа забрюшинно). При выявлении дефектов наполнения в просвете протоков описывали их форму, размеры, количество, местоположение и контуры.

В целях характеристики и анализа взаимоотношений поперечного размера дефекта наполнения и диаметра общего желчного протока на разных уровнях по данным ЭРХГ, были введены следующие понятия: поперечный размер дефекта наполнения (D_s), диаметр общего желчного протока проксимальнее самого крупного дефекта наполнения (D_1), диаметр общего желчного протока на уровне самого крупного дефекта наполнения (D_2), диаметр общего желчного протока на уровне дистальной трети на 1 см выше уровня сфинктера Одди (D_3).

Для описания контуров дефектов наполнения использовали следующие определения: четкость/нечеткость и ровность/неровность контура. Нечеткость контура подразумевала под собой наличие относительно мягкого конкремента или конкремента, окруженного сладжем, который может быть удален без применения специальных методов. Четкий контур, наоборот, говорил больше в пользу относительной твердости конкремента. В литературе встречались упоминания о связи плотности конкрементов, преимущественно мочевых, с контурами их дефектов наполнения. Так, например, Аляев Ю.Г. с соавт. отметили, что конкременты низкой плотности 472 единиц Хаунсфилда (HU) неоднородного строения имели нечеткие контуры и были разрушены с помощью дистанционной литотрипсии с первого раза в 90-100% случаев, а конкременты средней (903 HU) и высокой плотности (более 1240 HU) имели четкие контуры и требовали повторных сеансов дистанционной литотрипсии в 30-60% случаев [2, 125]. Дефекты

наполнения с ровными контурами мы также считали более твердыми, чем конкременты с неровными. Более детально приведенная характеристика контуров дефекта наполнения будет рассмотрена в главе IV.

Калибровку изображений осуществляли, основываясь на известном диаметре дистальной части используемого дуоденоскопа.

При необходимости дифференциальной диагностики конкрементов от аэробилии оценивали динамику перемещения дефектов наполнения в просвете протоков: пузырьки воздуха, как правило, двигались быстро и не смещались при соприкосновении со струной-проводником или иными инструментами.

После проведения литоэкстракции в обязательном порядке выполняли контрольные холангиограммы на предмет оценки радикальности эндоскопического лечения и для исключения ятрогенных повреждений стенок желчных протоков или двенадцатиперстной кишки.

После извлечения содержимого протоков в просвет двенадцатиперстной кишки оценивали и фиксировали его характер: гной, сладж, конкременты, фрагменты конкрементов или их различные сочетания.

2.5 Послеоперационные осложнения

Среди пациентов первой группы встречались следующие осложнения (после выполнения чрескожной чреспеченочной холецистостомии): частичная или полная дислокация дренажной трубки и нагноенное послеоперационной раны по ходу дренажной трубки. Полную дислокацию подтверждали преимущественно при рентгенологическом исследовании: при введении водорастворимого контрастного вещества в дренажную трубку сразу отмечалось его поступление в свободную брюшную полость с распространением подпеченочно, надпеченочно и/или межпечельно без контрастирования желчного пузыря. В таком случае пациента направляли на повторное дренирование под УЗИ-контролем. При частичной дислокации холецистостомы скрученный конец дренажной трубки частично выстоял за пределы желчного пузыря или находился в пределах 2-3 см от него с

контрастированием хода дренажной трубки к желчному пузырю. У таких больных производили коррекцию положения дренажной трубки под рентген-контролем.

Больных с нагноением по ходу дренажного канала вели консервативно, с назначением инфузионной и антибактериальной терапии.

Среди пациентов второй группы были выявлены следующие осложнения после проведенной эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции: острый послеоперационный панкреатит, острый холангит, острый обтурационный холецистит, перфорация, острооченное кровотечение из папиллотомной зоны, а также состояние транзиторной бессимптомной гиперамилаземии.

Диагноз острого послеоперационного панкреатита выставляли согласно пересмотренной классификации Атланты в случае, если присутствовали как минимум два из трех критериев: 1) острая вновь возникшая или резко усилившаяся боль в эпигастрии в послеоперационном периоде, 2) повышение уровня амилазы более чем в три раза от верхней границы нормы и 3) характерные лучевые изменения по данным КТ, ТАУЗИ или МРТ, которых не было до операции.

Диагноз острого послеоперационного холангита выставляли при наличии следующих признаков: вновь возникшая в послеоперационном периоде лихорадка (температура более 38°) при исключении иных воспалительных заболеваний (пневмония, холецистит и так далее.), холестаз (повышение прямого билирубина и расширение общего желчного протока по лучевым данным), а также, в случае повторного эндоскопического вмешательства, визуализация характерного гнойного содержимого из общего желчного протока [117]. Степень тяжести определяли в зависимости от наличия полиорганной недостаточности: легкая степень – отсутствие полиорганной недостаточности, средняя степень – транзиторная полиорганная недостаточность в течении не более 48 часов, тяжелая степень – полиорганная дисфункция более 48 часов. Объем некроза оценивали как мелкоочаговый панкреонекроз (поражение менее 30%), среднеочаговый (объем пораженной паренхимы 30-50%) и крупноочаговый (объем поражения более 50%).

Диагноз острого обтурационного холецистита ставили на основании наличия болевого симптома в правом верхней квадранте живота, подъема температуры и

уровня лейкоцитов крови, а также появления характерных лучевых признаков острого холецистита, отсутствовавших до вмешательства.

При возникновении перфорации выявляли газ забрюшинно (косвенный признак), и/или экставазацию контрастного вещества (прямой признак). Типы перфораций определяли согласно классификации по M. Stapfer [156]: I тип - повреждение латеральной или медиальной стенки двенадцатиперстной кишки дуоденоскопом (как правило обширные и отдалены от зоны БДС), II тип – периапулярная травма после сфинктеротомии обычным или игольчатым папиллотомом, III тип – повреждение дистальных отделов общего желчного протока корзиной вблизи конкремента или струной-проводником капсулы печени или ткани поджелудочной железы, IV тип – наличие только ретроперитонеального газа (микроперфорация).

Отсроченное кровотечение из папиллотомной зоны определяли как кровотечение, возникавшее в послеоперационном периоде (вплоть до 14 дней после проведения ЭПСТ), и требовавшее переливания крови.

Транзиторную гиперамилазимию определяли как повышение уровня альфа-амилазы крови (более 100 Ед/л), которое не сопровождалось клиническими проявлениями и не требовало специфического лечения (осложнение 1 степени по Clavien-Dindo [105] и AGREE [166]).

2.6 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программной среды вычислений RStudio IDE (Posit PBS, Boston, USA) и программного пакета Statistica (Statsoft, USA). Проверку выборки количественных данных на нормальное распределение Гаусса проводили критерием Шапиро-Уилка. При нормальном распределении вычисляли среднее значение со стандартным отклонением, для определения достоверности различий применяли t-test Стьюдента. При отсутствии нормального распределения - вычисляли медиану с 1 и 3 квартилями, для выявления достоверности различий использовали критерий Манна-Уитни.

Для качественных величин вычисляли отношения шансов (OR – odds ratio) с доверительным интервалом (95% CI – confidence interval), которое отображало вероятность некоего исхода в случае наличия определенного фактора в сравнении с вероятностью исхода при отсутствии этого фактора. Для сопоставления качественных показателей применяли критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера, в зависимости от числа групп сравнения.

Оценку диагностической эффективности прогностических моделей проводили по следующим пяти показателям: чувствительность, специфичность, общая точность, прогностическая положительная ценность и прогностическая отрицательная ценность. Перечисленные показатели вычисляли по стандартной матрице ошибок (Таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Стандартная матрица ошибок и критерии оценки диагностической эффективности модели

Фактически	Предсказание модели			Диагностическая эффективность
	Исход	Присутствует	Отсутствует	Чувствительность: $\frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}}$
	Присутствует	ИП	ЛП	
	Отсутствует	ЛО	ИО	Специфичность: $\frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}}$
Диагностическая эффективность		ППЦ: $\frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛП}}$	ОПЦ: $\frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛО}}$	Точность: $\frac{\text{ИО} + \text{ИП}}{\text{ИО} + \text{ЛО} + \text{ИП} + \text{ЛП}}$
Примечание: ИП - истинно-положительный результат, ЛП - ложно-положительный результат, ЛО - ложно-отрицательный результат, ИО - истинно-отрицательный результат, ППЦ - положительная прогностическая ценность, ОПЦ - отрицательная прогностическая ценность				

Истинно положительный случай (ИП) – предсказанный положительный исход соответствует фактическому положительному исходу. Истинно отрицательный случай (ИО) – предсказанный отрицательный исход соответствует фактическому отрицательному исходу. Ложно положительный случай (ЛП) – предсказанный положительный исход при фактически отрицательном. Ложно отрицательный случай (ЛО) – предсказанный отрицательный исход при фактически положительном

Чувствительность – вероятность того, что тест покажет положительный результат при фактическом наличии искомого исхода.

Специфичность – вероятность того, что тест покажет отрицательный результат при отсутствии искомого исхода

Положительная прогностическая ценность (ППЦ) – вероятность того, что положительный результат теста действительно окажется положительным.

Отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) – это вероятность того, что отрицательный тест действительно окажется отрицательным.

ROC-анализ использовали для оценки точности предсказания моделей, а также для выявления значений отсечения. Данный алгоритм представлен графиком ROC-кривой, отображающей зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров.

Результаты всех вычислений считали статистически значимыми, если p-value составлял менее 0,05. Степень достоверности интерпретировали следующим образом: $p\text{-value} \leq 0,05 > 0,01$ – низкая статистическая значимость, $p\text{-value} \leq 0,01 > 0,001$ – статистическая значимость средней силы, $p\text{-value} \leq 0,001$ – высокая статистическая значимость.

При определении коэффициента корреляции Спирмена или Пирсона (r), мы использовали следующую градацию [56]: $r = 0$ – корреляция отсутствует, $r = 0,10\text{--}0,29$ – очень слабая корреляция, $r = 0,30\text{--}0,60$ – слабая корреляция, $r = 0,61\text{--}0,80$ – умеренная корреляция, $r > 0,81$ – сильная корреляция.

Линейный регрессионный анализ выполняли для определения степени влияния определенных факторов на тот или иной исход с вычислением стандартизированного коэффициента корреляции, стандартной ошибки, скорректированного и множественного R квадрата.

Для вычисления референсные значений диаметра общего желчного протока у пациентов с ЖКБ без холедохолитиаза была проведена описательная статистика с определением среднего значения со стандартным отклонением, медианы, первого и третьего квартиля и построением диаграммы размаха измерений по полу и

возрасту для каждого лучевого метода. Для выявления изменений диаметра общего желчного протока между возрастными группами применены критерий Манна-Уитни и коэффициент корреляции Пирсона. При сравнении значений диаметра общего желчного протока по ТАУЗИ и по АХГ, и при сравнении величин диаметров общего желчного протока между мужчинами и женщинами был использован односторонний U-критерий Манна-Уитни. Критерий Краскела-Уоллиса использовали для определения разницы диаметра общего желчного протока по полу внутри возрастных групп.

Для оценки кумулятивного эффекта предикторов на вероятность развития осложнения для каждой группы пациентов была построена пошаговая многофакторная логистическая регрессия от параметров, достоверно имеющих влияние на развитие осложнения. Пошаговым методом с минимизацией критерия Акаике были выявлены сочетания этих параметров, в наибольшей мере повышающие риск развития осложнений и получена наилучшая модель многофакторной регрессии. На её основе было получено скорректированное отношение шансов (СОШ) для каждого фактора, который отображает степень влияния риск-фактора на конечный неблагоприятный исход в составе других факторов. При сочетании нескольких факторов для получения степени риска неблагоприятного исхода значения СОШ перемножали между собой.

Для определения оптимальной последовательности действий при выявлении дефектов наполнения на ретроградных холангиограммах был построен алгоритм на основе элементов машинного обучения. Первичный статистический анализ выявил несколько достоверно отличающихся признаков. Эти признаки были включены в дальнейшую статистическую обработку, заключающуюся в построении дерева принятия решений и формулировки уравнения. Для выведения формулы мы применяли анализ весов доказательств (*weight of evidence*, WoE) и модели регрессионного анализа. Для определения коэффициентов в уравнении был применен метод логистической регрессии с минимизацией функции отрицательного правдоподобия.

ГЛАВА 3. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ДИАМЕТРА ОБЩЕГО ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПО ДАННЫМ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

3.1 Определение диаметра общего желчного протока у пациентов с желчекаменной болезнью без холедохолитиаза (первая группа)

Первую группу составили пациенты с желчекаменной болезнью (ЖКБ) без холедохолитиаза и явных клинических и/или лабораторно-инструментальных признаков нарушения динамики желчеоттока (N=330).

Анализ первой группы пациентов был проведен для определения верхних (максимально допустимых) пороговых значений нормального диаметра общего желчного протока, а также с целью определения возможности сопоставления (экстраполяции) результатов измерения диаметра общего желчного протока между рассматриваемыми лучевыми исследованиями. Из опубликованных работ известно, что диаметр общего желчного протока в норме варьирует (от 4 до 10 мм) и может зависеть от пола и возраста [20, 33, 73, 78, 127, 157]. В связи с этим, мы объединили пациентов с учетом гендерно-возрастных характеристик. По гендерному признаку распределение оказалось практически одинаковым: женщин - 161 (48,8%), мужчин - 169 (51,2%). По возрасту пациенты сгруппированы согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по пересмотру от 2015 года: 18-44 лет (молодой возраст) – 59 больных (17,9%), 45-59 лет (средний возраст) – 73 пациента (22,1%), 60-74 лет (пожилой возраст) – 140 больных (42,4%), >75 лет (старческий возраст и долгожители) – 58 больных (17,6%). В целом, возраст находился в пределах от 20 до 95 лет, в среднем, составил $61,7 \pm 15,1$ лет.

При проведении лучевых исследований диаметр общего желчного протока измеряли в типичном месте – как правило, в наиболее широком участке на 0,5-2,5 см ниже зоны впадения пузырного протока. На рисунке 3.1 приведены результаты визуализации общего желчного протока в типичном месте его измерения, полученные различными лучевыми методами (по данным ГБСГ измерения холедоха не проводили).

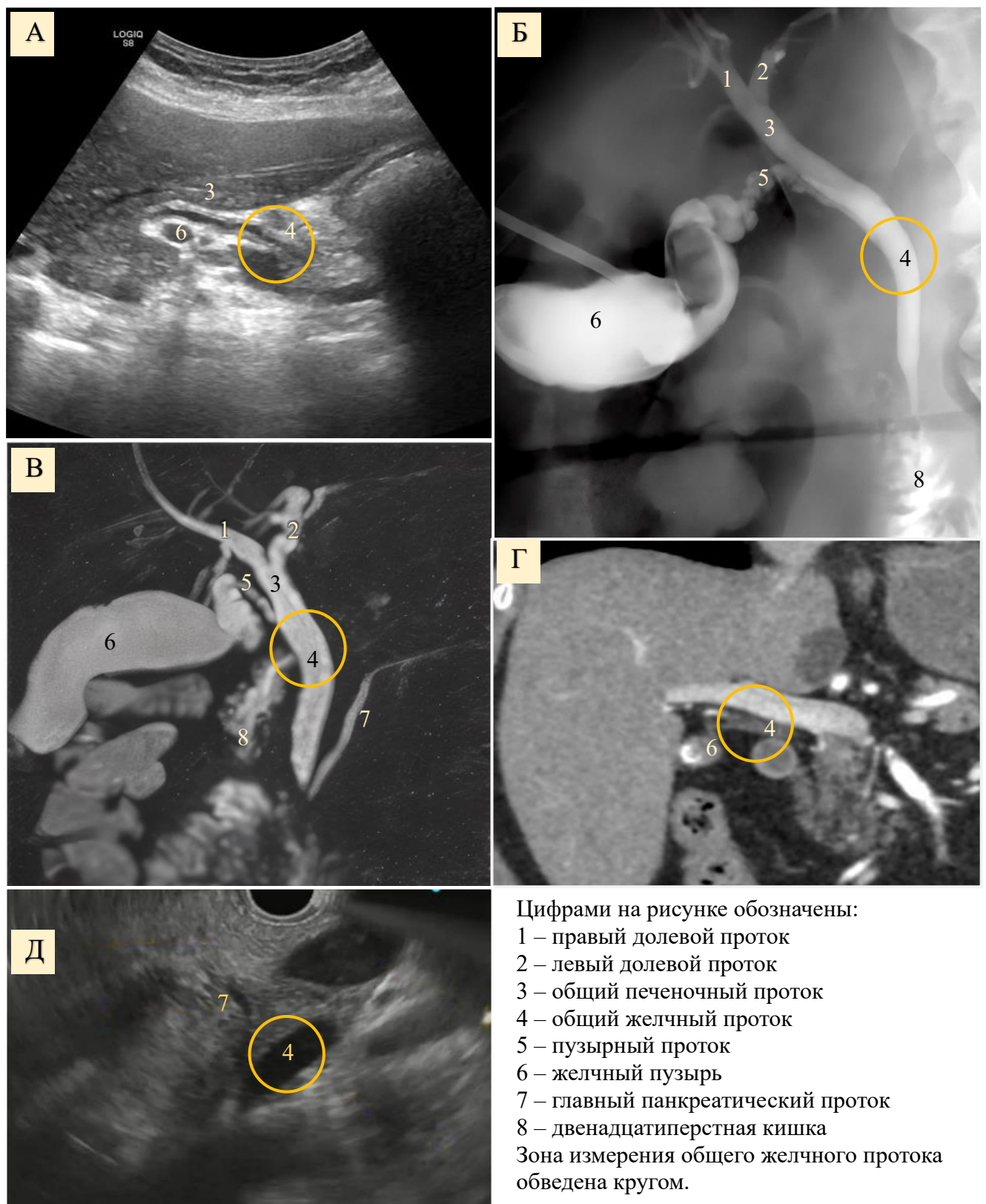


Рисунок 3.1 – Визуализация гепато-билиарной зоны по различным лучевым модальностям.

А – трансабдоминальная сонограмма, Б – антеградная холангиограмма,

В – магнитно-резонансная холангиопанкреатограмма,

Г – компьютерная томограмма, артериальная фаза контрастирования,

Д – эндосонограмма

Среди 330 пациентов первой группы измерения общего желчного протока по данным АХГ выполнены у 249 больных (75,5%), по данным трансабдоминального ультразвукового исследования – у 221 (67%), по данным МРХПГ – у 43 больных (13%), по данным ЭУС – у 23 больных (7%), по данным КТ – у 61 больного (18,5%). Такое количество исследований не является показателем частоты использования того или иного метода, поскольку выборка в первую группу произведена таким образом, чтобы было включено хотя бы одно из перечисленных лучевых исследований. Кроме того, существующая патология у пациентов не предполагала использование расширенного спектра лучевых методов диагностики.

В таблице 3.1 отображен средний диаметр общего желчного протока со среднеквадратичным отклонением по результатам измерений всеми перечисленными лучевыми методами в зависимости от пола и возраста.

Таблица 3.1 – Среднее значение диаметра общего желчного протока при измерении различными лучевыми методами среди пациентов с ЖКБ без холедохолитиаза (первой группы)

Пациенты по полу и возрастным группам ВОЗ	Среднее значение, лет (N)	Средний диаметр общего желчного протока (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение), мм				
		ТАУЗИ (N)	АХГ (N)	МРХПГ (N)	КТ (N)	ЭУС (N)
Все пациенты	62,5 $\pm$ 14,3 (330)	4,99 $\pm$ 1,17 (221)	6,49 $\pm$ 1,52 (249)	5,46 $\pm$ 1,47 (43)	6,04 $\pm$ 1,2 (61)	5,44 $\pm$ 1,24 (23)
мужчины	61,8 $\pm$ 15,1 (169)	4,9 $\pm$ 1,4 (101)	6,37 $\pm$ 1,55 (126)	5,26 $\pm$ 1,47 (25)	5,96 $\pm$ 1,2 (32)	5,33 $\pm$ 1,3 (14)
женщины	61,7 $\pm$ 15,1 (161)	5,3 $\pm$ 1,4 (120)	6,6 $\pm$ 1,55 (123)	5,7 $\pm$ 1,47 (18)	6,13 $\pm$ 1,2 (29)	5,47 $\pm$ 0,71 (9)
Молодой возраст (18-44 лет)	38,0 $\pm$ 6,2 (59)	4,51 $\pm$ 0,89 (37)	5,82 $\pm$ 1,52 (35)	4,65 $\pm$ 1,39 (13)	6,03 $\pm$ 1,2 (13)	5,0 (2)
Средний возраст (45-59 лет)	53,5 $\pm$ 4,4 (73)	5,0 $\pm$ 1,23 (50)	6,0 $\pm$ 1,45 (62)	6,14 $\pm$ 1,48 (5)	6,23 $\pm$ 1,25 (11)	5,92 $\pm$ 1,16 (5)
Пожилой возраст (60-74 лет)	66,7 $\pm$ 4,1 (140)	5,4 $\pm$ 1,14 (98)	6,7 $\pm$ 1,44 (106)	5,57 $\pm$ 1,47 (19)	5,71 $\pm$ 1,2 (25)	5,32 $\pm$ 1,2 (12)
Старческий возраст (>75 лет)	80,6 $\pm$ 4,5 (58)	5,0 $\pm$ 1,17 (36)	7,17 $\pm$ 1,52 (46)	6,28 $\pm$ 1,5 (6)	6,57 $\pm$ 1,24 (12)	5,1 $\pm$ 0,14 (4)
Примечание: N – количество измерений						

Как видно из таблицы 3.1, средний диаметр общего желчного протока несколько преобладал у женщин по каждому из лучевых методов. Также, несмотря

на колебания, отмечалось постепенное увеличение диаметра общего желчного протока с увеличением возраста пациента.

Значения диаметра общего желчного протока в приведенных группах не имели нормального распределения (по тесту Шапиро-Уилка), поэтому для выявления достоверности отмеченных различий диаметра общего желчного протока было проведено сравнение гендерно-возрастных групп между собой по тесту Манна-Уитни (u-test), результаты которого приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Отличие значений диаметра общего желчного протока по полу и возрасту у пациентов первой группы (с ЖКБ без холедохолитиаза) по критерию Манна-Уитни

Пациенты по возрасту ВОЗ и полу	p-value					
	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст
	ТАУЗИ			АХГ		
Средний возраст	0,03406*			0,5508		
Пожилой возраст	7,81×10 ⁻⁵ *	0,1228		0,005*	0,0042*	
Старческий возраст	0,0677	0,9616	0,1581	0,00021*	0,00013*	0,7439
	Мужской пол			Мужской пол		
Женский пол	0,03556*			0,749		
	МРХПГ			ЭУС		
Средний возраст	0,1543			0,2812		
Пожилой возраст	0,0747	0,55		0,3317	0,483	
Старческий возраст	0,0067*	0,8791	0,156	0,128	0,743	0,439
	Мужской пол			Мужской пол		
Женский пол	0,3137			0,6884		
	КТ					
Средний возраст	0,6969					
Пожилой возраст	0,3837	0,266				
Старческий возраст	0,3079	0,5602	0,8562			
	Мужской пол					
Женский пол	0,6231					
Примечание: * - достоверное отличие между возрастными группами						

По данным ТАУЗИ, достоверные отличия диаметра общего желчного протока были выявлены между пациентами молодого и среднего, молодого и пожилого возрастов, а также между мужчинами и женщинами.

По данным АХГ, достоверные различия обнаружены между пациентами молодого и пожилого, молодого и старческого, среднего и пожилого, пожилого и старческого возрастов. Между диаметром общего желчного протока у молодых и

средних, а также у пожилых и старческих пациентов достоверной разницы нет. Это позволило объединить пациентов смежных возрастов, у которых диаметр общего желчного протока достоверно отличался между собой: молодой возраст со средним (<60 лет) и пожилой возраст со старческим (≥ 60 лет). Различий в диаметре просвета общего желчного протока по полу не отмечено.

По данным МРХПГ, достоверные отличия диаметра общего желчного протока выявлены только между молодыми пациентами и пациентами старческого возраста. Достоверной разницы диаметров общего желчного протока по полу не было.

По данным ЭУС и КТ - значимых различий диаметра общего желчного протока у пациентов первой группы ни по полу, ни по возрасту не выявлено.

Таким образом, из представленного сравнительного анализа диаметра общего желчного протока у пациентов разного пола и возраста, только по результатам АХГ возможно провести возрастную границу (60 лет), которая будет указывать на достоверные отличия диаметров общего желчного протока среди пациентов первой группы возрастом ≥ 60 ($6,84 \pm 1,48$ мм) и < 60 лет ($5,98 \pm 1,47$ мм), и которая не зависит от пола.

Что касается остальных методов лучевой диагностики, то для более точного определения максимального допустимого диаметра общего желчного протока в зависимости от пола и возраста, мы объединили пациентов мужского и женского пола в ранее обозначенные четыре возраста по ВОЗ и аналогично проанализировали их.

В таблицах 3.3 - 3.7 представлены описательные статистические данные пациентов различных возрастов в зависимости от пола по всем рассматриваемым лучевым методам. На одноименных рисунках 3.2 - 3.6 отображены соответствующие каждой таблице графики динамики изменения диаметра общего желчного протока в зависимости от возраста у мужчин и у женщин согласно результатам измерений по изучаемым лучевым модальностям.

Таблица 3.3 – Статистические параметры результатов измерений диаметра общего желчного протока по данным ТАУЗИ у пациентов с ЖКБ без холедохолитиаза

Лучевой метод	Пол	Возрастная группа ВОЗ	N	Средний диаметр общего желчного протока (мм)	Q1	Медиана	Q3
ТАУЗИ	Женский	Молодой возраст	16	4,63±0,81	4,0	4,31	5,0
		Средний возраст	27	5,1±1,11	4,0	5,0	5,55
		Пожилой возраст	54	5,6±1,74	4,0	5,0	6,0
		Старческий возраст	23	5,31±1,46	4,0	5,0	6,0
	Мужской	Молодой возраст	21	4,43±1,08	4,0	4,0	5,0
		Средний возраст	23	4,99±1,57	4,0	4,6	5,0
		Пожилой возраст	44	5,21±1,18	4,75	5,0	5,05
		Старческий возраст	13	4,54±1,06	4,0	4,5	5,0
Примечание: Q1 - первый квартиль, Q3 – третий квартиль, N – количество измерений							

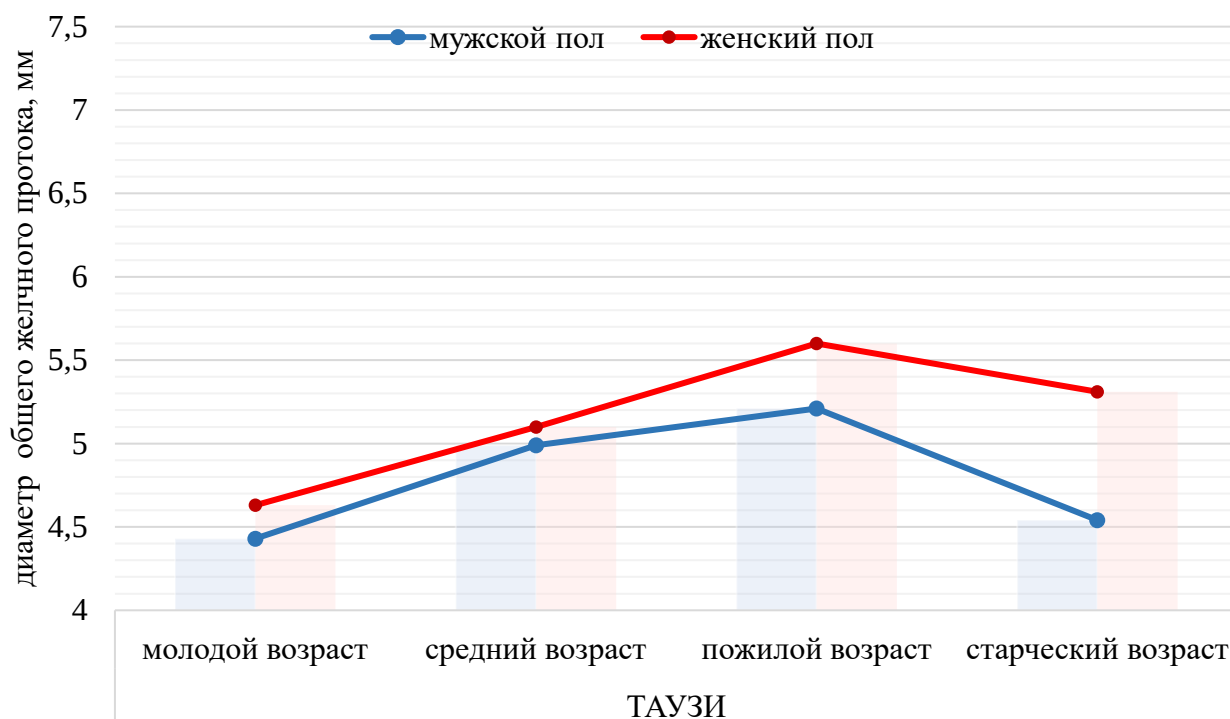


Рисунок 3.2 – Динамика изменения диаметра общего желчного протока в зависимости от возрастных групп среди мужчин и женщин по данным ТАУЗИ

Из таблицы 3.3 и рисунка 3.2 видно, что средние значения диаметра общего желчного протока, измеренного по данным ТАУЗИ, у женщин преобладали над средними значениями диаметра общего желчного протока у мужчин во всех возрастах, при этом минимальная разница была в среднем возрасте, а максимальная – в старческом.

Таблица 3.4 – Статистические параметры результатов измерений диаметра общего желчного протока по данным АХГ у пациентов с ЖКБ без холедохолитиаза

Лучевой метод	Пол	Возрастная группа ВОЗ	N	Средний диаметр общего желчного протока (мм)	Q1	Медиана	Q3
АХГ	Женский	Молодой возраст	10	5,53±1,23	4,85	5,2	5,95
		Средний возраст	28	6,22±1,62	5,00	6,0	7,10
		Пожилой возраст	47	6,66±1,41	5,20	7,0	8,00
		Старческий возраст	38	7,16±1,55	6,15	7,0	7,65
	Мужской	Молодой возраст	24	6,00±1,63	5,00	6,0	6,80
		Средний возраст	34	5,89±1,31	5,00	6,0	6,75
		Пожилой возраст	51	6,76±1,47	5,75	6,5	8,00
		Старческий возраст	17	6,72±1,43	6,0	6,0	8,00
Примечание: Q1 - первый квартиль, Q3 – третий квартиль, N – количество измерений							

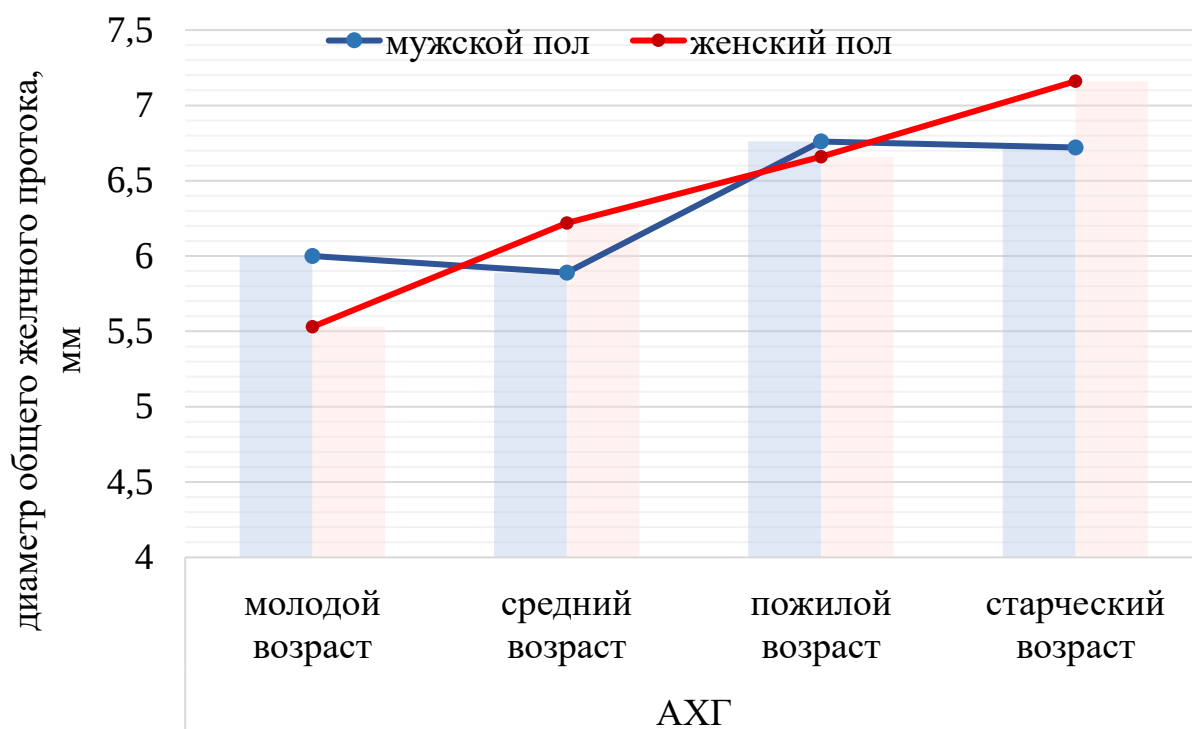


Рисунок 3.3 – Динамика изменения диаметра общего желчного протока в зависимости от возрастных групп среди мужчин и женщин по данным АХГ

Из таблицы 3.4 и рисунка 3.3 видно, что усредненный диаметр общего желчного протока, измеренный по данным АХГ, у женщин преобладал только в среднем и старческом возрасте. Минимальная разница в диаметре общего желчного протока между мужчинами и женщинами была в пожилом возрасте, максимальная – в старческом и молодом возрастах.

Таблица 3.5 – Статистические параметры результатов измерений диаметра общего желчного протока по данным МРХПГ у пациентов с ЖКБ без холедохолитиаза

Лучевой метод	Пол	Возрастная группа ВОЗ	N	Средний диаметр общего желчного протока (мм)	Q1	Медиана	Q3
МРХПГ	Женский	Молодой возраст	5	5,42±1,93	4,00	5,00	5,4
		Средний возраст	3	6,07±2,61	4,75	6,00	8,43
		Пожилой возраст	8	5,57±1,6	4,75	5,5	7,0
		Старческий возраст	2	6,75±0,36	6,63	6,75	6,88
	Мужской	Молодой возраст	8	4,17±0,71	3,9	4,0	4,78
		Средний возраст	2	6,25±0,36	6,13	6,25	6,38
		Пожилой возраст	11	5,59±1,29	5,0	5,0	6,75
		Старческий возраст	4	6,05±0,99	5,68	6,25	6,63

Примечание: Q1 - первый квартиль, Q3 – третий квартиль, N – количество измерений

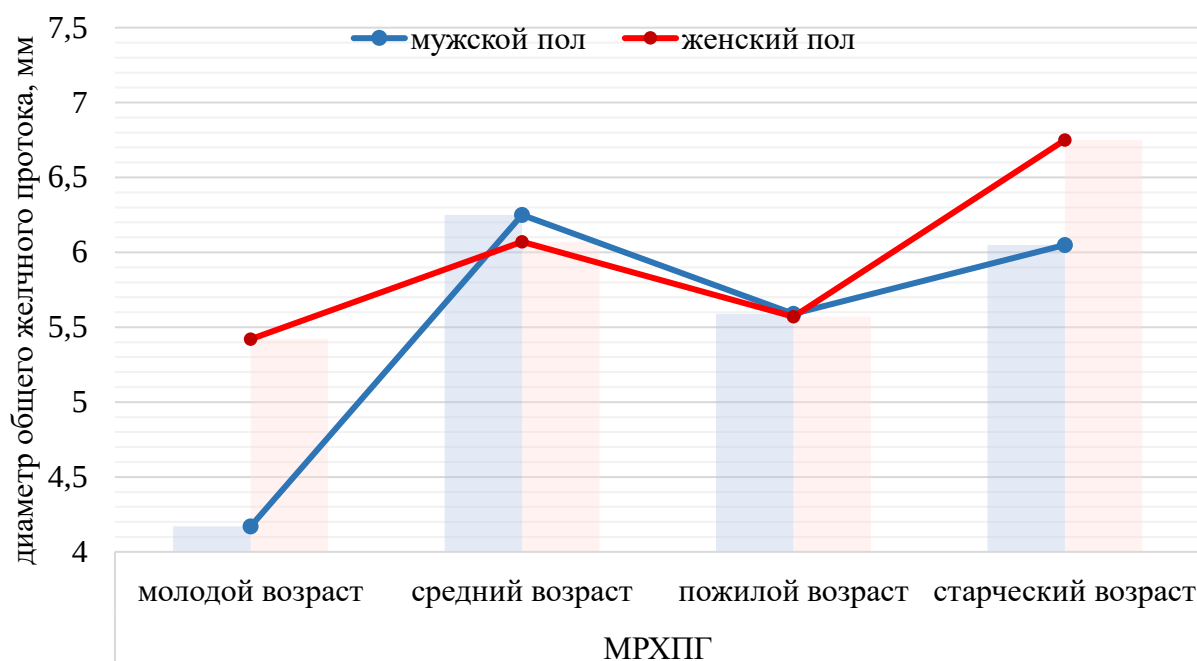


Рисунок 3.4 – Динамика изменения диаметра общего желчного протока в зависимости от возрастных групп среди мужчин и женщин по данным МРХПГ

Из таблицы 3.5 и рисунка 3.4 видно, что усредненный диаметр общего желчного протока, измеренный по данным МРХПГ, преобладал у женщин в молодом и старческом возрасте. При этом в пожилом возрасте диаметры общего желчного протока у мужчин и женщин практически сравнялись, а в молодом возрасте отмечалось максимальное расхождение.

Таблица 3.6 – Статистические параметры результатов измерений диаметра общего желчного протока по данным ЭУС у пациентов с ЖКБ без холедохолитиаза

Лучевой метод	Пол	Возрастная группа ВОЗ	N	Средний диаметр общего желчного протока (мм)	Q1	Медиана	Q3
ЭУС	Женский	Молодой возраст	2	5	-	-	-
		Средний возраст	3	6,5±0,71	6,25	6,5	6,75
		Пожилой возраст	3	5,25±0,5	5,0	5,0	5,25
		Старческий возраст	2	5,1±0,14	5,5	5,1	5,15
	Мужской	Молодой возраст	1	5	-	-	-
		Средний возраст	3	5,54±2,16	4,3	4,6	6,3
		Пожилой возраст	7	5,35±1,32	4,95	5,0	6,25
		Старческий возраст	2	5,1±0,57	4,9	5,1	5,3
Примечание: Q1 - первый квартиль, Q3 – третий квартиль, N – количество измерений							

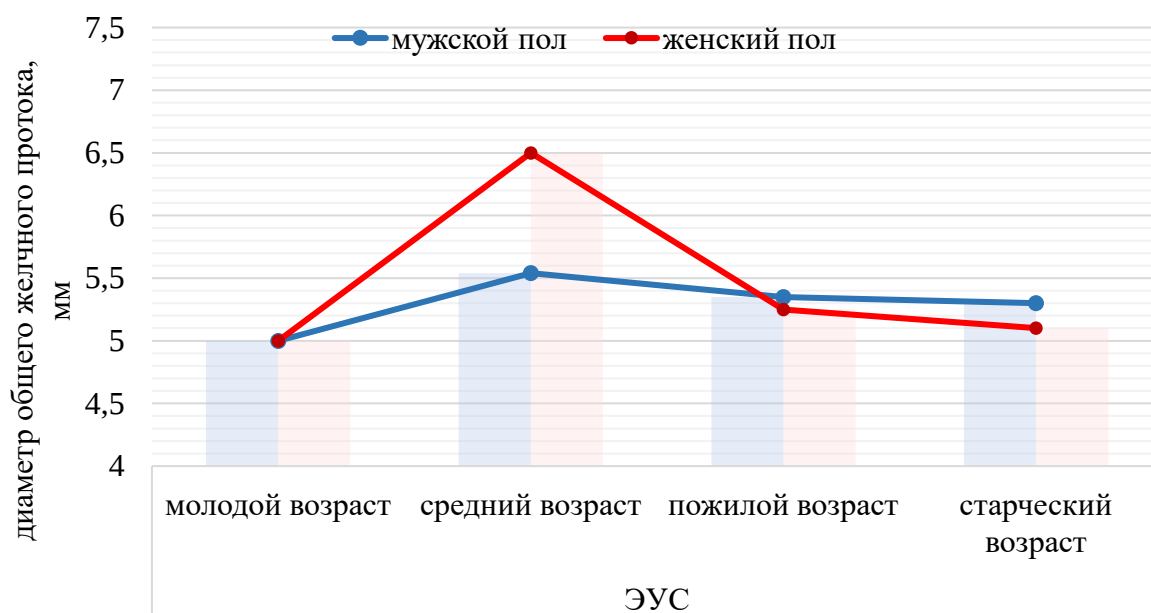


Рисунок 3.5 – Динамика изменения диаметра общего желчного протока в зависимости от возрастных групп среди мужчин и женщин по данным ЭУС

Из таблицы 3.6 и рисунка 3.5 видно, что усредненный диаметр общего желчного протока, измеренный по данным ЭУС, преобладал у женщин только в среднем возрасте. Для этого же возраста отмечалось наиболее заметное гендерное расхождение значений диаметра общего желчного протока. В молодом возрасте диаметр общего желчного протока у мужчин и женщин совпадал, в пожилом и старческом возрасте отмечалась минимальная разница в пользу диаметра общего желчного протока у мужчин.

Таблица 3.7 – Статистические параметры результатов измерений диаметра общего желчного протока по данным КТ у пациентов с ЖКБ без холедохолитиаза

Лучевой метод	Пол	Возрастная группа ВОЗ	N	Средний диаметр общего желчного протока (мм)	Q1	Медиана	Q3
КТ	Женский	Молодой возраст	7	6,5±1,08	6,05	6,1	7,25
		Средний возраст	6	6,84±1,44	6,0	6,7	8,0
		Пожилой возраст	11	5,3±0,59	5,00	5,20	5,65
		Старческий возраст	5	6,74±1,79	6,70	7,00	7,00
	Мужской	Молодой возраст	5	5,38±0,42	5,0	5,4	5,5
		Средний возраст	6	5,72±1,04	4,85	5,65	6,53
		Пожилой возраст	14	6,04±1,26	5,05	5,75	6,38
		Старческий возраст	7	6,45±1,29	6,00	6,80	7,15
Примечание: Q1 - первый квартиль, Q3 – третий квартиль, N – количество измерений							

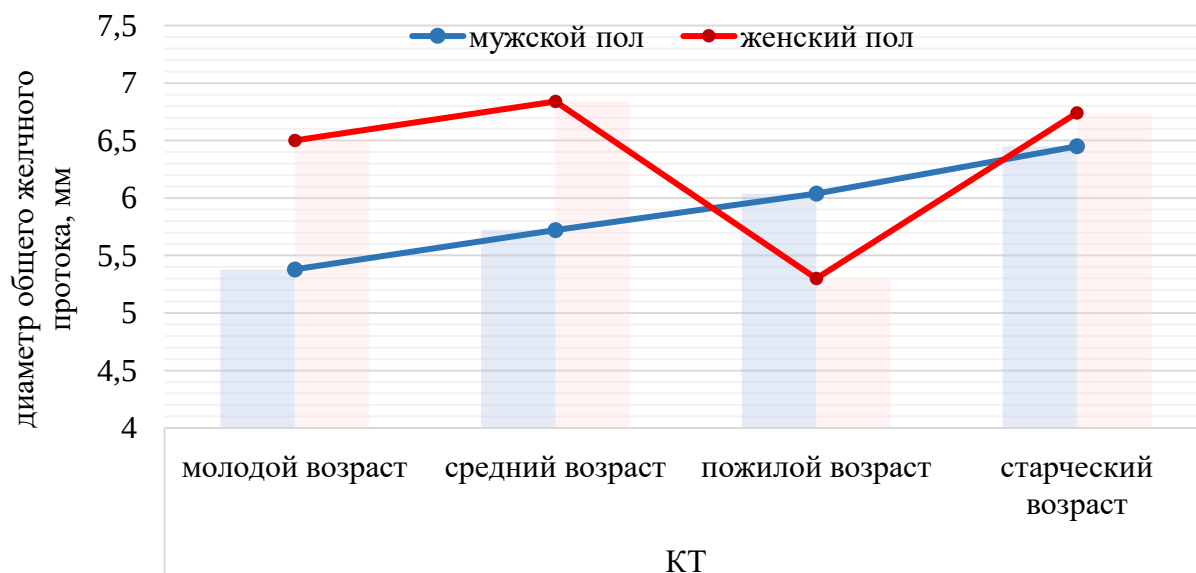


Рисунок 3.6 – Динамика изменения диаметра общего желчного протока в зависимости от возрастных групп среди мужчин и женщин по данным КТ

Из таблицы 3.7 и рисунка 3.6 видно, что усредненный диаметр общего желчного протока, измеренный по данным КТ, преобладал у женщин во всех возрастах, кроме пожилого. Наибольшая гендерная разница в диаметрах общего желчного протока отмечена у пациентов молодого и среднего возраста, наименьшая – у пациентов старческого возраста.

Несмотря на обозначенные различия, по проанализированным лучевым методам, как среди мужчин, так и среди женщин в целом, отмечалась схожая динамика увеличения диаметра общего желчного протока с возрастом, при том у женщин несколько более выраженная. Расширение диаметра общего желчного

протока с возрастом может быть связано с общим старением организма, потерей тканями тургора, возрастными изменениями внутрипротокового давления. Более выраженное расширение общего желчного протока у женщин - может являться как следствием полового диморфизма, так и следствием наличия определённых генетических факторов (например, аномального гена *Lith* [122]). Однако в нашей работе причины таких изменений не были исследованы.

Для осуществления дальнейшего статистического анализа, массив данных был проверен на нормальность распределения тестом Шапиро-Уилка (Таблица 3.8), который показал, что значения диаметра общего желчного протока, полученные по КТ и МРХПГ имели нормальное распределение, поэтому для их сравнения использовали Welch t-test, остальные показатели ввиду наличия групп с ненормальным распределением были сравнены методом Манна-Уитни.

Таблица 3.8 – Проверка исследуемых групп на нормальное распределение по тесту Шапиро-Уилка среди показателей диаметра холедоха у пациентов с ЖКБ без холедохолитиаза

пол	Возраст по ВОЗ	ТАУЗИ	АХГ	МРХПГ	ЭУС	КТ
Вся выборка		$1,42 \times 10^{-12}$	$4,649 \times 10^{-5}$	0,09394*	0,02619	0,02932
муж	Молодой возраст	0,03566	0,6089*	0,4041*	-	0,3903*
	Средний возраст	0,0001648	0,07653*	-	0,2665*	0,2328*
	Пожилой возраст	$1,305 \times 10^{-6}$	0,01485	0,3816*	0,2783*	0,06353*
	Старческий возраст	0,08368*	0,1311*	0,6843*	-	0,4733*
жен	Молодой возраст	0,0001773	0,4932*	0,08196*	-	0,7572*
	Средний возраст	0,0004727	0,009169	0,9576*	-	0,8137*
	Пожилой возраст	$6,722 \times 10^{-8}$	0,0105	0,5987*	0,001241	0,3358*
	Старческий возраст	0,04447	0,0005968	-	-	0,4334*
Примечание: « - » означает недостаточное количество значений, *- нормальное распределение						

В таблицах 3.9 - 3.13 представлены результаты сравнения диаметра общего желчного протока среди мужчин и женщин в зависимости от возрастной группы по каждому из рассматриваемых лучевых методов.

Таблица 3.9 – Оценка различий диаметра общего желчного протока между мужчинами и женщинами различных возрастов по данным ТАУЗИ в первой группе (больные ЖКБ без холедохолитиаза)

Пациенты		ТАУЗИ p-value (Mann-Whitney u-test)						
Возраст по ВОЗ	ПОЛ	Молодой возраст		Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст
		М	Ж	М	Ж	М	Ж	М
Молодой возраст	М	-						
	Ж	0,4913	-					
Средний возраст	М	0,295	0,7588	-				
	Ж	0,04609*	0,1482	0,336	-			
Пожилой возраст	М	0,01078*	0,0442*	0,1336	0,7026	-		
	Ж	0,0022*	0,0146*	0,0472*	0,2068	0,2662	-	
Старческий возраст	М	0,7392	0,8507	0,5805	0,1929	0,0946	0,755	-
	Ж	0,098	0,1294	0,85654	0,6852	0,028*	0,5393	0,1433
Примечание: * - достоверное отличие								

Из таблицы 3.9 видно, что при измерении диаметра общего желчного протока с помощью ТАУЗИ – как среди мужчин, так и среди женщин достоверная разница диаметров отмечалась только между пациентами молодого и пожилого возрастов. При сравнении диаметра общего желчного протока между мужчинами и женщинами в разных возрастных категориях – значимые отличия обнаружены между полами по всем возрастам, кроме мужчин старческого возраста.

Таблица 3.10 – Оценка различий диаметра общего желчного протока между мужчинами и женщинами различных возрастов по данным АХГ в первой группе (больные ЖКБ без холедохолитиаза)

Пациенты		АХГ p-value (Mann-Whitney u-test)						
Возраст по ВОЗ	ПОЛ	Молодой возраст		Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст
		М	Ж	М	Ж	М	Ж	М
Молодой возраст	М	-						
	Ж	0,4405	-					
Средний возраст	М	0,9753		-				
	Ж	0,8357	0,3292	0,7847	-			
Пожилой возраст	М	0,05171	0,7291	0,0128*	0,8745	-		
	Ж	0,04385*	0,0254*	0,0159*	0,0687	0,9163	-	
Старческий возраст	М	0,1275	0,3893	0,06253	0,9	0,7785	0,8637	-
	Ж	0,00147*	0,0009*	0,0001*	0,0022*	0,0815	0,1769	0,3359
Примечание: * - достоверное отличие								

Из таблицы 3.10 видно, что при измерении диаметра общего желчного протока с помощью АХГ - среди мужской составляющей в нашей выборке достоверная разница отмечалась только между средним и пожилым возрастными. Среди женской части – между молодой и пожилой, молодой и старческой, а также

средней и старческой возрастными группами. Диаметры общего желчного протока мужчин молодого и среднего возраста достоверно отличались от диаметра общего желчного протока у противоположного пола пожилого и старческого возраста.

Таблица 3.11 – Оценка различий диаметра общего желчного протока между мужчинами и женщинами различных возрастов по данным МРХПГ в первой группе (больные ЖКБ без холедохолитиаза)

Пациенты		MPXПГ p-value (Mann-Whitney u-test)						
Возраст по ВОЗ		Молодой возраст		Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст
	ПОЛ	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М
Молодой возраст	М	-						
	Ж	0,1502	-					
Средний возраст	М	0,0064*	0,3286	-				
	Ж	0,3528	0,7313	0,9	-			
Пожилой возраст	М	0,0071*	0,122	0,189	0,97	-		
	Ж	0,06171	0,8939	0,7921	0,7768	0,9664	-	
Старческий возраст	М	0,0218*	0,876	0,7364	0,722	0,4802	0,766	-
	Ж	0,04673*	0,2051	0,4142	0,6954	0,3135	0,090	0,4745

Примечание: * - достоверное отличие

Из таблицы 3.11 видно, что при измерении диаметра общего желчного протока по данным МРХПГ – среди мужчин достоверное различие диаметра отмечалось между пациентами молодого возраста и более старшими пациентами. Среди женщин – достоверной разницы между разными возрастными группами не выявлено. При сравнении между мужчинами и женщинами – достоверная разница результатов измерений была обнаружена только между молодыми мужчинами и женщинами старческого возраста.

Таблица 3.12 – Оценка различий диаметра общего желчного протока между мужчинами и женщинами различных возрастов по данным ЭУС в первой группе (больные ЖКБ без холедохолитиаза)

Пациенты		ЭУС p-value (Mann-Whitney u-test)						
Возраст по ВОЗ		Молодой возраст		Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст
	ПОЛ	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М
Молодой возраст	М	-						
	Ж	NA	-					
Средний возраст	М	0,9	0,9	-				
	Ж	0,6667	0,667	0,8	-			
Пожилой возраст	М	0,9	0,9	0,7568	0,2823	-		
	Ж	0,9	0,9	0,5821	0,1336	0,876	-	
Старческий возраст	М	0,9	0,9	0,8	0,9	0,6908	0,9	-
	Ж	0,9	0,9	0,8	0,333	0,9	0,9	0,9

Примечание: NA – недостаточное количество измерений

Из таблицы 3.12 видно, что при измерении диаметра общего желчного протока по данным ЭУС – достоверных различий диаметра общего желчного протока между гендерно-возрастными группами не выявлено. Это может быть связано с недостаточным количеством анализируемых измерений.

Таблица 3.13 – Оценка различий диаметра общего желчного протока между мужчинами и женщинами различных возрастов по данным КТ в первой группе (больные ЖКБ без холедохолитиаза)

Пациенты		КТ p-value (Mann-Whitney u-test)						
Возраст по ВОЗ	ПОЛ	Молодой возраст		Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст
		М	Ж	М	Ж	М	Ж	М
Молодой возраст	М	-						
	Ж	0,06045	-					
Средний возраст	М	0,4904	0,3511	-				
	Ж	0,1116	0,6676	0,2002	-			
Пожилой возраст	М	0,1046	0,2937	0,5655		-		
	Ж	1	0,026*	0,6855	0,0726	0,2128	-	
Старческий возраст	М	0,0774	0,8975	0,2842	0,76	0,9247	0,1433	-
	Ж	0,1412	0,7977	0,231	0,504	0,2849	0,1466	0,8055
Примечание: * - достоверное отличие								

Из таблицы 3.13 видно, что при измерении диаметра общего желчного протока по данным КТ – среди мужчин и между мужчинами и женщинами достоверной разницы диаметра не выявлено. Среди женщин – достоверная разница выявлена только между молодыми и пожилыми пациентками.

Таким образом, для каждого из лучевых методов при сравнении диаметра общего желчного протока по возрасту ВОЗ в целом и возрасту в зависимости от пола, можно определить следующие гендерно-возрастные границы:

1) по ТАУЗИ - 44 года, потому как диаметр общего желчного протока пациентов молодого возраста чаще всего достоверно отличался от всех остальных возрастов, как среди мужчин и среди женщин, так и между ними;

2) по МРХПГ – 44 года среди мужчин, поскольку диаметр общего желчного протока у молодых мужчин достоверно отличался по сравнению со всеми мужчинами старше. Среди женщин достоверной разницы диаметра общего желчного протока по возрастам не выявлено;

3) по АХГ – 60 лет вне зависимости от пола, поскольку диаметр общего желчного протока у пациентов младше 60 лет (молодой + средний возраст)

достоверно отличался от диаметра общего желчного протока у пациентов старше 60 лет (пожилой + старческий возраст). При сравнении по половому признаку и возрасту – определены схожие отличия (диаметр общего желчного протока у мужчин молодого и среднего возрастов достоверно отличался от диаметра общего желчного протока у женщин старческого и пожилого возрастов, у женщин молодого и среднего возраста диаметр общего желчного протока достоверно отличался от диаметра у женщин пожилого и старческого возраста).

По КТ и ЭУС – пороговых границ возраста или отличий по полу не получено.

Для определения верхнего порогового значения диаметра общего желчного протока для каждого из рассмотренных лучевых исследований с учетом обозначенных границ, мы ориентировались на 95-й процентиль значений измерений (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Определение верхнего порогового значения диаметра общего желчного протока по различным лучевым методам среди пациентов первой группы (больные ЖКБ без холедохолитиаза)

Лучевой метод	Пол	Возрастная граница	N	Диаметр общего желчного протока, мм			p-value
				Средний ± ст. откл.	Медиана [Q1; Q3]	95-й процентиль	
ТАУЗИ	Любой пол	≤44 лет	37	4±1,0	4,0 [4,0; 5,0]	6,2	0,000374*
		>44 лет	184	5,24±1,44	5,0 [4,0; 6,0]	8	
АХГ	Любой пол	< 60 лет	97	5,9±1,5	6,0 [5,0; 7,0]	8,08	6,89×10 ⁻⁶ *
		≥ 60 лет	152	6,84±1,48	7,0 [6; 8]	9	
МРХПГ	Женский	Любой возраст	18	5,74±1,71	5,7 [4,25; 70]	8,7	-
	Мужской	≤44 лет	8	4,17±0,71	4,0 [3,9; 4,78]	5,0	0,00029*
		>44 лет	17	5,78±1,14	6,0 [5,0; 6,5]	7,08	
ЭУС	Вся выборка		19	5,44±1,24	5,0 [5,0; 6,0]	7,0	-
КТ	Вся выборка		60	6,04±1,2	6,0 [5,0; 6,85]	8,12	-
Примечание: Q1 - первый квартиль; Q3 – третий квартиль; ст. откл. – стандартное отклонение, * - статистически достоверное отличие, N – количество измерений диаметра протока							

По ТАУЗИ, вне зависимости от пола, для пациентов молодого возраста (≤ 44 лет) согласно 95-тому процентилю верхнее пороговое значение было вычислено как 6,0 мм, для пациентов старше 44 лет – 8,0 мм со статистически достоверной разницей между этими двумя группами [39]. Стоит отметить, что у всех исследуемых пациентов первой группы имелся желчный пузырь. Дополнительно,

чтобы определить степень влияния наличия обтурационного холецистита (только по данным ТАУЗИ) на диаметр общего желчного протока мы провели статистическое сравнение с помощью u-test измеренных диаметров общего желчного протока между пациентами с обтурационным холециститом и без такового. Несмотря на то, что средний диаметр общего желчного протока у пациентов с обтурационным холециститом был на 0,5 см больше, чем у пациентов без обтурации желчного пузыря ($5,45 \pm 1,93$ мм и $5,00 \pm 1,05$ мм соответственно), разница оказалась статистически недостоверной (p-value 0,232213). В связи с этим, мы предполагаем, что такой перепад в пороговых значения диаметра общего желчного протока по ТАУЗИ у пациентов младше и старше 44 лет может быть связан с особенностями заболевания и вероятностью того, что в выборку попали пациенты со спонтанной бессимптомной миграцией конкремента, вызвавшей минимальную желчную дилатацию.

По МРХПГ – для женского пола вне зависимости от возраста, предлагается принять за верхнее пороговое значение диаметра нормального общего желчного протока 8,7 мм. Для молодых мужчин (в возрасте до 44 лет включительно) – за пороговое значение диаметра общего желчного протока рекомендуем принять 5 мм, старше 44 лет – 7 мм (различие достоверно) [39].

По данным АХГ - вне зависимости от гендерного фактора – для пациентов молодого и среднего возрастов (младше 60 лет) – верхнее пороговое значение диаметра общего желчного протока установлено как 8 мм, для пациентов пожилого и старческого возрастов (60 лет и старше) – 9 мм. Различие диаметра общего желчного протока достоверно [39].

По данным ЭУС – для пациентов вне зависимости от пола и возраста установлено верхнее пороговое значение диаметра общего желчного протока в 7 мм [39].

По данным КТ - для пациентов вне зависимости от пола и возраста установлено верхнее пороговое значение диаметра общего желчного протока в 8 мм [39].

Как уже было упомянуто ранее, между измерениями диаметра общего желчного протока, выполненными по ряду рассматриваемых лучевых исследований, отмечается некоторое отличие диаметров общего желчного протока. Для визуального сравнения – на рисунке 3.7 представлена диаграмма размаха диаметра общего желчного протока в зависимости от применяемого лучевого метода измерения по всей выборке в целом.

Как видно, наибольшие значения диаметра были получены при выполнении АХГ, наименьшие – при выполнении ТАУЗИ. Наиболее близкие значения имели АХГ и КТ, а также МРХПГ и ЭУС.

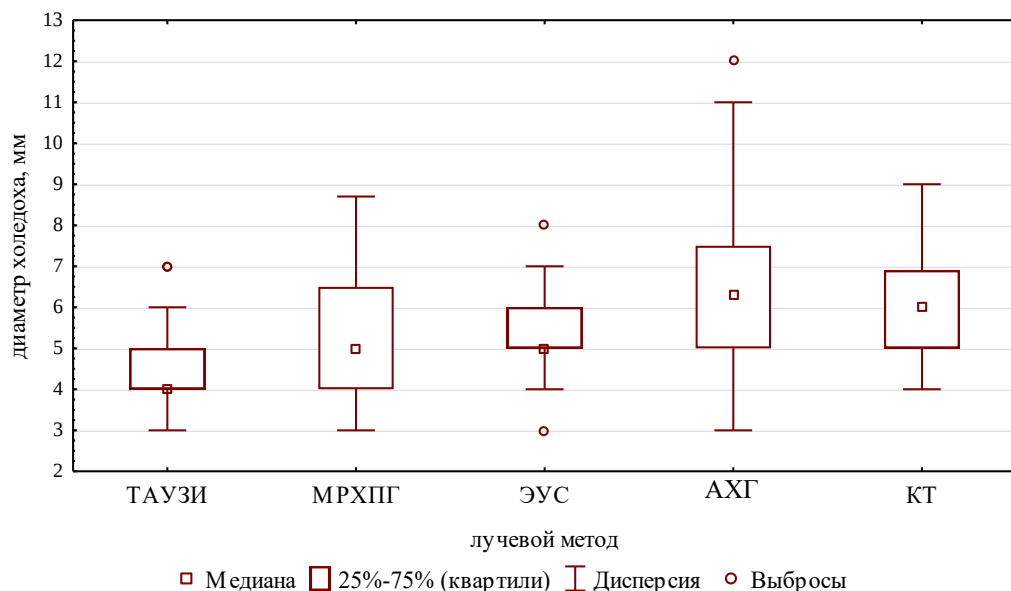


Рисунок 3.7 – Размах значений диаметра общего желчного протока в зависимости от лучевого метода его измерения среди пациентов первой группы (больные ЖКБ без холедохолитиаза)

В случае необходимости замены одного лучевого метода другим (например, при невозможности применения какого-либо из них) или потребности сравнения результатов нескольких лучевых исследований – следует принимать во внимание существующий разброс диаметра общего желчного протока в зависимости от применяемого лучевого метода. Поэтому, в целях определения того, по каким модальностям можно соотносить результаты измерений диаметра общего желчного протока друг с другом, а по каким – нет, мы провели u-test Манна-Уитни и корреляционный анализ Пирсона, результаты которых отображены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Сравнение диаметров общего желчного протока между лучевыми модальностями среди пациентов первой группы (больные ЖКБ без холедохолитиаза)

Сравниваемые лучевые методы		p-value (u-test)	коэффициент корреляции Пирсона	p-value корреляции	95%CI
МРХПГ	ТАУЗИ	0,09361	0,5608296	0,001031*	0,2578; 0,764
	КТ	0,03385*	0,8544349	0,03024*	0,1398; 0,984
	АХГ	0,0001483*	недостаточное количество наблюдений (N=3)		
	ЭУС	0,9619	0,9058466	0,03419*	0,117; 0,994
ТАУЗИ	КТ	$6,646 \times 10^{-9*}$	0,5975698	0,000119*	0,335; 0,774
	АХГ	$2,2 \times 10^{-16*}$	0,2316634	0,002298*	0,085; 0,369
	ЭУС	0,9619	0,2627527	0,4352	-0,400; 0,745
АХГ	ЭУС	0,0005402*	0,2352246	0,5424	-0,508; 0,778
	КТ	0,0489*	-0,0872821	0,7144	-0,510; 0,37
КТ	ЭУС	0,01778*	-0,3015113	0,5614	-0,894; 0,675
Примечание: * - достоверное значение p-value. Цветом выделены строки, где диаметры общего желчного протока по сравниваемым методам значимо не отличаются друг от друга ($p > 0,05$)					

В целом, достоверные различия в измеряемых диаметрах по u-test Манна-Уитни отмечены между методами, использующими ионизирующее излучение (АХГ и КТ) и всеми остальными методами. ТАУЗИ, МРХПГ и ЭУС не показали достоверной разницы измерений диаметра общего желчного протока между собой.

Степень взаимосвязи результатов измерений диаметра общего желчного протока между перечисленными лучевыми методами отображена коэффициентом корреляции Пирсона (r). Как видно из таблицы 15, корреляция средней и высокой степени наблюдалась между МРХПГ-ТАУЗИ, МРХПГ-КТ, МРХПГ-ЭУС, ТАУЗИ-КТ. Однако пары МРХПГ-КТ, ТАУЗИ-КТ имели достоверное отличие диаметров по тесту Манна-Уитни, что, несмотря на достаточный уровень корреляции, исключило возможность их близкого сопоставления. В то же время, такая сила корреляции свидетельствует о том, что в случае обнаружения расширения или сужения общего желчного протока одним из методов, второй будет регистрировать аналогичные изменения.

Из трех пар сравниваемых лучевых методов, имеющих схожие значения диаметров по тесту Манна-Уитни (МРХПГ и ТАУЗИ, МРХПГ и ЭУС, ТАУЗИ и ЭУС), только пара МРХПГ-ЭУС показала достоверно высокий уровень корреляции ($r=0,9619$, $p=0,03419$). Между ТАУЗИ и ЭУС корреляция была слабой и незначимой

($r=0,263$, $p=0,4352$) между МРХПГ и ТАУЗИ - статистически значимой, но только средней силы ($r= 0,5608$, $p=0,001$).

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлено, что у пациентов с ЖКБ без холедохолитиаза только значения измерений диаметра общего желчного протока по МРХПГ и ЭУС могут быть соотнесены друг с другом (экстраполированы), поскольку достоверно не отличаются и достоверно коррелируют в сильной степени. Диаметр общего желчного протока, измеренный по ТАУЗИ, в целом тоже достоверно не отличался от диаметра, измеренного по МРХПГ и ЭУС, но имел среднюю степень корреляции с МРХПГ и слабую корреляцию с ЭУС, что не позволяет утверждать, что диаметр по ТАУЗИ в полной мере будет соответствовать диаметрам по МРХПГ и ЭУС. Значения измерений общего желчного протока по данным АХГ и КТ нельзя приравнять ни друг другу, ни к иным рассмотренным лучевым методам.

3.2 Изменения диаметра общего желчного протока у пациентов с желчекаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом (вторая группа)

Вторую группу составили пациенты с диагнозом «желчекаменная болезнь, осложненная холедохолитиазом» ($N=761$). Анализ данной группы пациентов был проведен с целью определения отличий диаметра общего желчного протока между пациентами первой и второй групп, определения порогового значения диаметра общего желчного протока для каждого лучевого метода как диагностического критерия холедохолитиаза, выявления возможных причин, влияющих на развитие дилатации желчных протоков, возможности соотношения результатов измерений общего желчного протока по различным модальностям между собой, а также для выявления достоверных изменений диаметра общего желчного протока в раннем послеоперационном периоде.

Для осуществления вышеперечисленного, проведен статистический анализ диаметра общего желчного протока среди пациентов второй группы по данным ТАУЗИ, АХГ, МРХПГ, ЭУС, КТ, ЭРХГ (ЭРХГ D_1 - диаметр просвета протока в самом широком месте, как правило, над конкрементом, ЭРХГ D_2 - диаметр общего

желчного протока на уровне единственного или самого крупного конкремента среди нескольких) на разных этапах лечения (до-, интра- и послеоперационном) в каждом случае ретроградной эндоскопической холедохолитоэкстракции (N=885). Среди этого числа, мужчин было 306 (34,6%), женщин 579 (65,4%), пациентов молодого возраста – 147 (16,6%), среднего возраста – 156 (17,6%), пожилого возраста – 333 (37,6%), старческого возраста – 249 (28,1%). Количество результатов измерений диаметра общего желчного протока по данным ТАУЗИ было получено 658 (74,35%), по данным АХГ – 64 (7,2%), по данным МРХПГ – 97 (11,0%), по данным КТ – 78 (8,8%), по данным ЭУС – 201 (22,7%), по данным ЭРХГ: D₁ – 878 (99,21%), D₂ – 761 (85,99%). В Таблице 3.16 приведены средние значения диаметра общего желчного протока среди пациентов с холедохолитиазом в зависимости от модальности измерений, пола и возрастной группы по ВОЗ.

Таблица 3.16 – Среднее значение измерений диаметра общего желчного протока пациентов второй группы (ЖКБ с холедохолитиазом) по данным различных лучевых модальностей

[illegible]

В целом, диаметр общего желчного протока у женщин несколько превышал диаметр общего желчного протока у мужчин практически по всем рассмотренным модальностям. С возрастом у больных с холедохолитиазом, так же, как и у пациентов без холедохолитиаза, отмечалось увеличение диаметра протока. В дополнение, присутствовали колебания результатов измерений по различным лучевым методам, с максимальными значениями по данным ЭРХГ и с минимальными – по данным ТАУЗИ. На рисунке 3.8 с помощью линейных диаграмм отображены колебания диаметра общего желчного протока в зависимости от возраста и лучевого способа измерений.

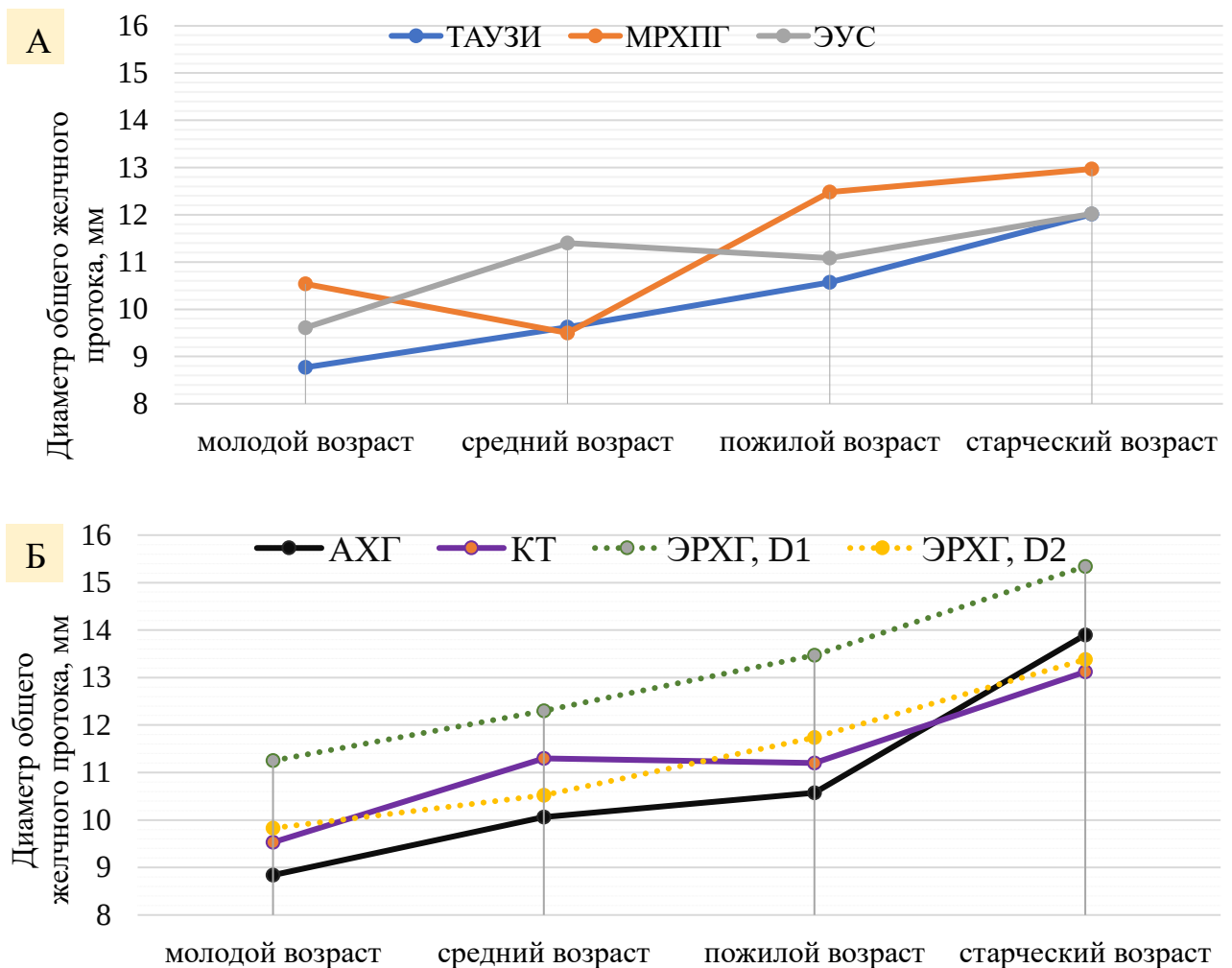


Рисунок 3.8 – Динамика изменений среднего диаметра общего желчного протока у пациентов второй группы (ЖКБ с холедохолитиазом) в зависимости от возраста по данным различных лучевых методов.

А – линейные графики средних диаметров общего желчного протока по данным ТАУЗИ, МРХПГ и ЭУС. Б - линейные графики средних диаметров общего желчного протока по данным АХГ, КТ и ЭРХГ D₁, ЭРХГ D₂

В целом, по всем модальностям отмечается увеличение диаметра общего желчного протока с увеличением возраста, аналогичное первой группе.

Для определения достоверной разницы колебаний диаметра общего желчного протока в зависимости от пола и возраста, мы провели статистический анализ по тесту Манна-Уитни (u-test) между больными, объединенными по возрасту (ранее упомянутая градация по ВОЗ) в пределах одной и той же лучевой модальности. Результаты сравнения представлены в таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Оценка гендерно-возрастных различий диаметра общего желчного протока по лучевым данным (Mann-Whitney u-test) у пациентов второй группы (ЖКБ с холедохолитиазом)

	p-value					
Пациенты (пол и возраст по ВОЗ)	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст
	ТАУЗИ			АХГ		
Средний возраст	0,05314			0,2813		
Пожилой возраст	5,2×10 ^{-5*}	0,03154*		0,06182	0,6358	
Старческий возраст	5,58 × 10 ^{-11*}	1,26×10 ^{-6*}	9,3×10 ^{-4*}	7,75× 10 ^{-4*}	0,02033*	0,0064*
	Мужской пол			Мужской пол		
Женский пол	0,6345			0,07798		
	МРХПГ			ЭУС		
Средний возраст	0,4539			0,03221*		
Пожилой возраст	0,2932	0,008922*		0,051	0,6668	
Старческий возраст	0,1342	0,006827*	0,6548	0,0176*	0,5858	0,3263
	Мужской пол			Мужской пол		
Женский пол	0,2766			0,5512		
	КТ					
Средний возраст	0,7501					
Пожилой возраст	0,3043	0,592				
Старческий возраст	0,04391	0,1605	0,2499			
	Мужской пол					
Женский пол	0,218					
	ЭРХГ D ₁			ЭРХГ D ₂		
Средний возраст	0,01672*			0,1916		
Пожилой возраст	1,55×10 ^{-8*}	0,00111*		1,41×10 ^{-5*}	4,29×10 ^{-3*}	
Старческий возраст	2,2×10 ^{-16*}	1,54×10 ^{-10*}	1,47×10 ^{-5*}	5,46×10 ^{-13*}	4,32×10 ^{-9*}	6,63×10 ^{-5*}
	Мужской пол			Мужской пол		
Женский пол	0,005862*			0,1045		
Примечание: * - достоверное отличие между возрастными группами						

Из таблицы 3.17 видны полученные достоверные отличия: 1) по ТАУЗИ - между пациентами молодого и пожилого, молодого и старческого, среднего и пожилого, среднего и старческого возрастов; 2) по АХГ – между пациентами

старческого возраста и пациентами всех остальных возрастов; 3) по МРХПГ - между пациентами среднего и пожилого, а также среднего и старческого возрастов;- по ЭУС - между пациентами молодого и среднего, а также молодого и пожилого возрастами; 4) по ЭРХГ D₁ – между пациентами всех возрастов и по полу, по ЭРХГ D₂ – между всеми возрастами, кроме молодого и среднего. По данным КТ статистически достоверных отличий диаметра общего желчного протока по возрасту не выявлено.

Таким образом, установить возрастную границу, которая бы указывала на достоверные отличия диаметра общего желчного протока по данным ТАУЗИ и МРХПГ можно в 60 лет, по АХГ – в 74 года, по ЭУС – в 44 года.

Диаметр общего желчного протока у пациентов второй группы значительно расширен по сравнению с пациентами первой. Для определения достоверности этих различий, мы провели сравнение тестом Манна-Уитни между пациентами первой и второй групп по всей выборке. Результаты сравнения представлены в таблице 3.18.

Таблица 3.18 – Оценка различий диаметра общего желчного протока между первой (ЖКБ без холедохолитиаза) и второй (ЖКБ с холедохолитиазом) группами пациентов (Mann-Whitney u-test)

метод	пол	возраст	Диаметр общего желчного протока, мм (N)		p-value	95%CI	
			Первая группа	Вторая группа			
ТАУЗИ	Вся выборка		5,06±1,26 (221)	10,52±4 (658)	<2,2×10 ⁻¹⁶	-5,8; -5,11	
	Любой пол	≤ 44 лет	4,51±0,96 (38)	8,77±3 (108)	<2,2×10 ⁻¹⁶	-4,90; -3,60	
		>44 лет	5,17±1,2 (183)	10,9±4,1 (550)	<2,2×10 ⁻¹⁶	-6,08; -5,31	
АХГ	Вся выборка		6,49±1,6 (249)	11,48±3,8 (64)	1,035×10 ⁻¹⁵	-5,95; -4,03	
	Любой пол	< 60 лет	5,94±1,5 (97)	9,38±1,9 (18)	3,712×10 ⁻⁷	-4,43; -2,46	
		≥ 60 лет	6,84±1,5 (152)	12,3±4 (46)	4,772×10 ⁻¹²	-6,68; -4,26	
МРХПГ	Вся выборка		5,46±1,5 (43)	11,93±4,3 (97)	<2,2×10 ⁻¹⁶	-7,45 -5,50	
	женщины	любой возраст	5,74±1,7 (18)	12,48±4,9 (57)	5,056×10 ⁻¹³	-8,28; -5,22	
			≤44 лет	4,16±0,7 (8)	11,63±1,1 (4)	0,000177	-9,11; -5,81
			>44 лет	5,77±1,14 (17)	11,09±3,3 (36)	1,793×10 ⁻¹¹	-6,55; -4,09
КТ	Вся выборка		6,04±1,2 (60)	11,37±4,5 (78)	<2,2×10 ⁻¹⁶	-6,37; -4,28	
ЭУС	Вся выборка		5,38±1,1 (23)	11,1±4,2 (201)	<2,2×10 ⁻¹⁶	-6,44; -4,97	

Из таблицы 3.18 видно, что разница между диаметром общего желчного протока у пациентов первой и второй группы достоверна по всем проанализированным группам. При этом, у пациентов второй группы старше 44 лет отмечена более выраженная дилатация общего желчного протока. Поскольку разница значений между первой и второй группами пациентов статистически значимая и достаточно большая (в 2 и более раз), то можно вычислить пороговые значения диаметра общего желчного протока для каждого из методов, которые бы служили достоверными диагностическими критериями риска наличия или отсутствия холедохолитиаза у пациентов с ЖКБ.

Для этого применён ROC-анализ с определением чувствительности, специфичности, площади под кривой (*area under the curve*, AUC) среди всей выборки пациентов первой и второй групп (таблица 3.19). Дополнительно, в целях определения более точных пороговых значений диаметра общего желчного протока, пациенты были проанализированы в соответствии с ранее обозначенными возрастными границами (см. таблицу 3.17).

Таблица 3.19 – ROC-анализ и определение верхнего порогового значения диаметра общего желчного протока для лучевых исследований среди пациентов второй группы (ЖКБ с холедохолитиазом)

Лучевые методы и группы пациентов		Порог отсечения, мм	Чувствительность	Специфичность	AUC	95%-ный процентиль
ТАУЗИ	Вся выборка	6,25	86,5%	87,3%	92,8%	8
	<60лет	5,25	89%	82%	92,5%	
	≥60лет	7,5	83,8%	91,8%	93,3%	
АХГ	Вся выборка	8,7	79,7%	91,2%	93,1%	9
	≤74 лет	7,65	87,5%	77,8%	91,3%	-
	>74 лет	8,75	91,7%	87,0%	96,3%	
МРХП	Вся выборка	7,75	85,6%	95,3%	95,3%	-
	<60лет	6,15	84,6%	83,3%	91,0%	
	≥60лет	7,75	90,1%	100%	97,9%	
ЭУС	Вся выборка	7,4	84,1%	95,7%	94,5%	7,0
	≤44 лет	5,5	97,2%	100%	98,6%	
	> 44 лет	7,4	85,5%	95,2%	94,5%	
КТ	Вся выборка	8,8	69,2%	98,3%	89,3%	8,12

Примечание: AUC – площадь под кривой

Для каждого из лучевых методов при анализе построены ROC-кривые, представленные на рисунке 3.9 (А-Д), где точкой на кривой отмечен уровень оптимального отсечения диаметра общего желчного протока (пороговое значение) с указанием специфичности и чувствительности (в скобках).

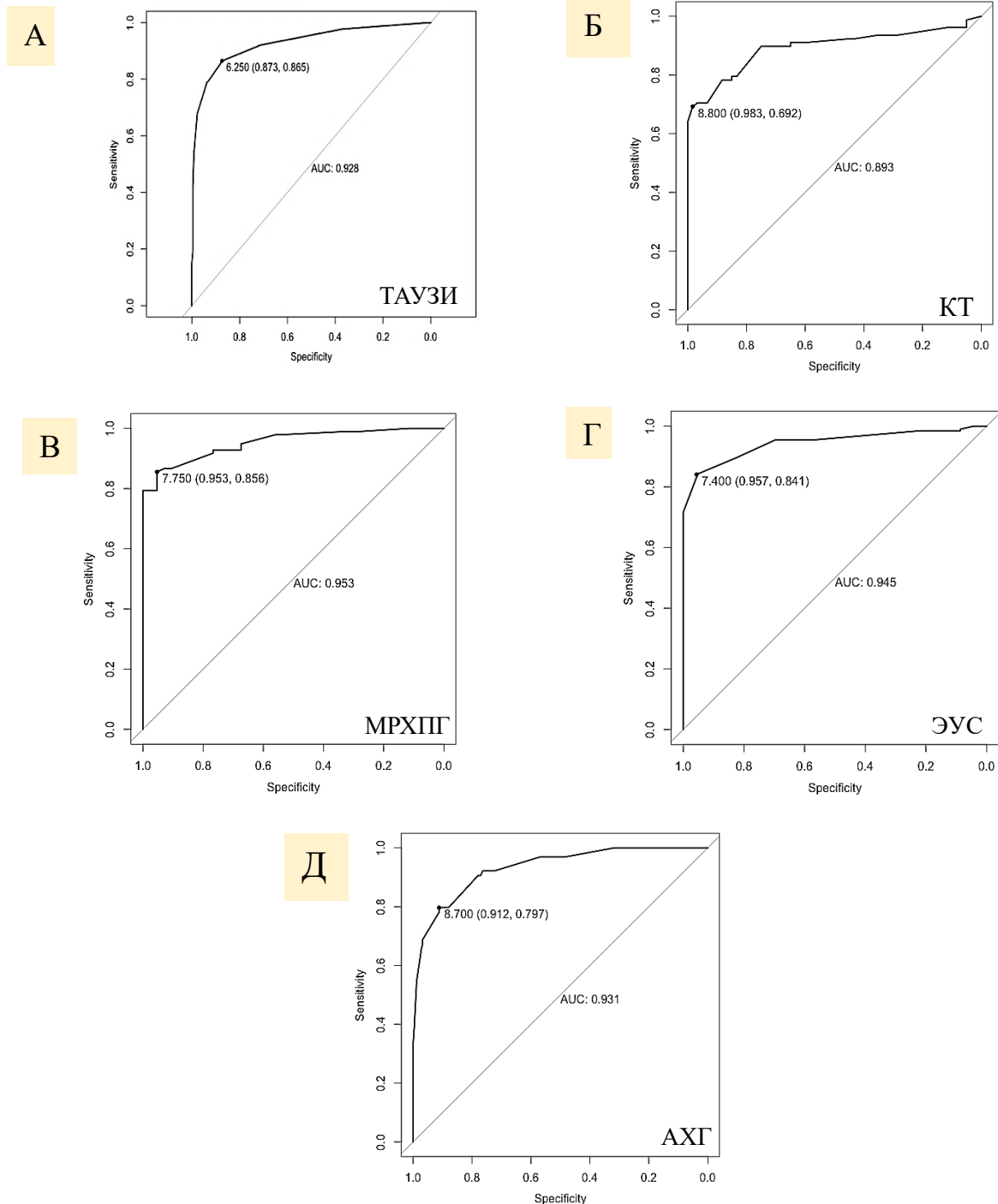


Рисунок 3.9 – ROC-кривые диаметра общего желчного протока по различным лучевым методам. А – по данным ультразвукового исследования, Б – по данным компьютерной томографии, В – по данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, Г – по данным эндоскопической ультрасонографии, Д – по данным антеградной холангиографии

Как видно, пороговое значение для каждого из изученных лучевых методов заметно колеблется (от 6,25 до 8,8 мм). Это подтверждает ранее сделанное замечание о том, что показатели диаметра общего желчного протока могут меняться в зависимости от выбранного лучевого метода. Такую вариабельность диаметра необходимо иметь в виду в связи с тем, что во многих случаях назначаемые лучевые методы диагностики дополняют друг друга (например, при неясной картине результатов АХГ можно дополнительно рекомендовать выполнение МРХПГ), а в некоторых случаях и заменяют друг друга (например, МРХПГ вместо ЭУС или наоборот). Поэтому для оптимального планирования лечебно-диагностических процедур важно понимать, как корректно сопоставлять данные различных лучевых исследований между собой.

На рисунке 3.10 представлена диаграмма размаха диаметров общего желчного протока пациентов второй группы, измеренных разными лучевыми методами. По представленным данным можно сказать, что межквартильные размахи значений диаметра общего желчного протока почти нигде не совпадают, а наибольшие измерения получены на ЭРХГ D₁.

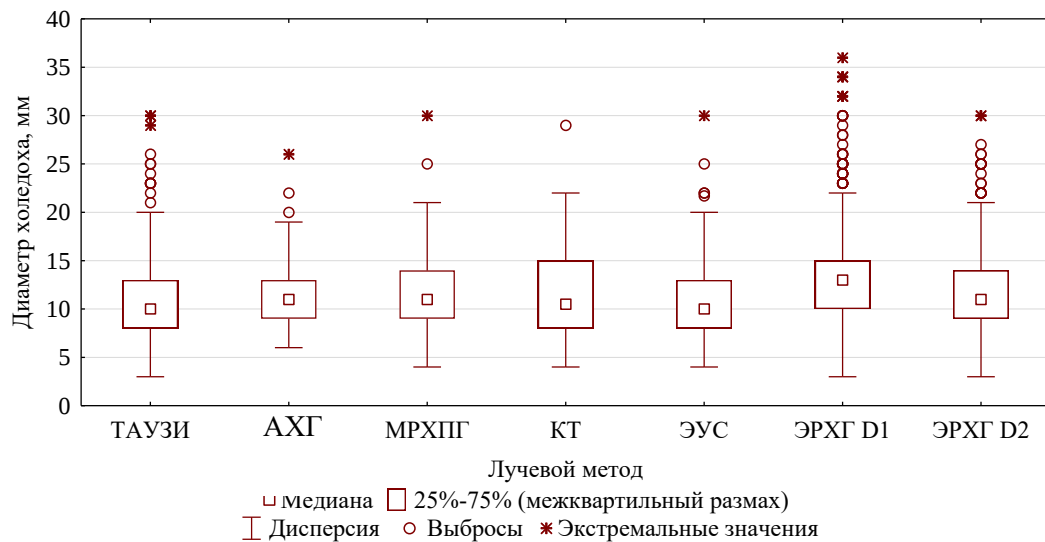


Рисунок 3.10 – Размах значений диаметра общего желчного протока в зависимости от лучевого метода его измерения у пациентов второй группы

В целях определения того, по каким лучевым методам диаметры общего желчного протока могут быть сопоставлены (экстраполированы) с высокой точностью, а по каким – достоверно отличаются, мы применили U-критерий Манна-Уитни и корреляционный анализ Пирсона. В таблице 3.20 представлены результаты сравнения измерений по тесту Манна-Уитни.

Таблица 3.20 – Сравнение измерений диаметра общего желчного протока, полученных при диагностике различными лучевыми модальностями пациентов второй группы (с холедохолитиазом)

Лучевой метод	ЭУС	МРХПГ	АХГ	КТ	ЭРХГ D ₁	ЭРХГ D ₂
	p-value (u-test)					
ТАУЗИ	0,08033	0,0007496*	0,03329*	0,08430	2,2×10⁻¹⁶*	2,1×10⁻⁷*
ЭУС	-		0,3614		1,274×10⁻¹²*	0,08118
МРХПГ	0,06039	-	0,4479		0,001686*	0,3861
АХГ	0,3614	0,4479	-	0,867247	0,000206*	0,8994
КТ	0,5681	0,4025	0,8451	-	0,000179*	0,6327
Примечание: * - достоверная разница						

Из таблицы 3.20 видно, что ЭРХГ D₁ достоверно отличается от диаметров общего желчного протока, измеренных всеми другими лучевыми методами, поэтому из дальнейшего анализа этот параметр исключен. Измерения по ТАУЗИ не отличаются только от измерений по ЭУС и по КТ. Остальные методы дают схожие измерения диаметра, для которых мы определили силу и направление корреляции.

В таблице 3.21 приведены результаты корреляционного анализа Пирсона, куда для удобства сравнения был включен и U-критерий Манна-Уитни из таблицы 20. Выявлена корреляция сильной степени между диаметром общего желчного протока, измеренным по МРХПГ и ЭРХПГ D₁, МРХПГ и ЭУС, АХГ и КТ, АХГ и ЭРХПГ D₁. Положительная слабая корреляция отмечена между диаметром общего желчного протока по ТАУЗИ и КТ. Остальные модальности при сравнении показали корреляцию умеренной силы (от 0,7086 до 0,7823). Статистическая достоверность была получена для всех сравнений, кроме АХГ - ЭУС.

Таблица 3.21 – Корреляция между лучевыми модальностями

Лучевая модальность		u-test	коэффициент корреляции Пирсона	p-value корреляции	95%CI
Основная	Сравниваемая				
МРХПГ	ТАУЗИ	0,0007496*	0,7401427	$1,855 \times 10^{-12}$	0,606; 0,833
	КТ	0,4025	0,6890475	0,02753	0,105; 0,92
	АХГ	0,4479	Недостаточное количество измерений		
	ЭУС	0,06039	0,9303596	0,02183	0,27; 0,995
	ЭРХГ D ₁	0,001686*	0,8153829	$< 2,2 \times 10^{-16}$	0,736; 0,873
	ЭРХГ D ₂	0,3861	0,7506571	$< 2,2 \times 10^{-16}$	0,645; 0,828
ТАУЗИ	КТ	0,08430	0,5461395	$5,937 \times 10^{-5}$	0,31; 0,719
	АХГ	0,03329*	0,7784446	$3,686 \times 10^{-8}$	0,601; 0,883
	ЭУС	0,08033	0,6964585	$< 2,2 \times 10^{-16}$	0,6; 0,77
	ЭРХГ D ₁	$2,2 \times 10^{-16}$ *	0,6673854	$< 2,2 \times 10^{-16}$	0,623; 0,708
	ЭРХГ D ₂	$2,1 \times 10^{-7}$ *	0,6065461	$< 2,2 \times 10^{-16}$	0,552; 0,656
АХГ	ЭУС	0,3614	0,7823354	0,06591	-0,08; 0,975
	КТ	0,8451	0,9581403	0,0006732	0,736; 0,99
	ЭРХГ D ₁	0,000206*	0,8258673	$< 2,2 \times 10^{-16}$	0,728; 0,891
	ЭРХГ D ₂	0,6327	0,7132723	$7,765 \times 10^{-11}$	0,564; 0,817
КТ	ЭУС	0,5681	0,678672	$7,192 \times 10^{-5}$	0,409; 0,839
	ЭРХГ D ₁	0,000179*	0,6115254	$2,726 \times 10^{-9}$	0,45; 0,734
	ЭРХГ D ₂	0,6327	0,6526904	$1,672 \times 10^{-10}$	0,50; 0,766
ЭУС	ЭРХГ D ₁	$1,274 \times 10^{-12}$ *	0,7086026	$< 2,2 \times 10^{-16}$	0,63; 0,77
	ЭРХГ D ₂	0,08118	0,7121952	$< 2,2 \times 10^{-16}$	0,63; 0,78

Примечание: 95%CI – доверительный интервал. Цветом выделены строки, где нет достоверной разницы между измерениями диаметра общего желчного протока ($p > 0,05$)

Принимая во внимание оба критерия (U-test и коэффициент корреляции Пирсона), мы выбрали наиболее оптимальные значения коэффициента корреляции ($>0,70$) и U-критерия Манна-Уитни ($>0,05$) и для каждого лучевого метода определили те модальности, которые с высокой достоверностью могут быть экстраполированы друг на друга: 1) на ЭРХГ D₂: МРХПГ, АХГ и ЭУС; 2) на МРХПГ: ЭУС, ЭРГХ D₂; 3) на АХГ: КТ и ЭРХГ D₂; 4) на ЭУС: ЭРХГ D₂, МРХПГ; 5) на КТ: АХГ.

Эти соотношения графически отображены на рисунке 3.11 в виде график-радаров, где по оси ординат отмечена шкала коэффициента корреляции (от 0 до 1). Как видно, наиболее сильная корреляция отмечена между МРХПГ и ЭУС, а также между КТ и АХГ.

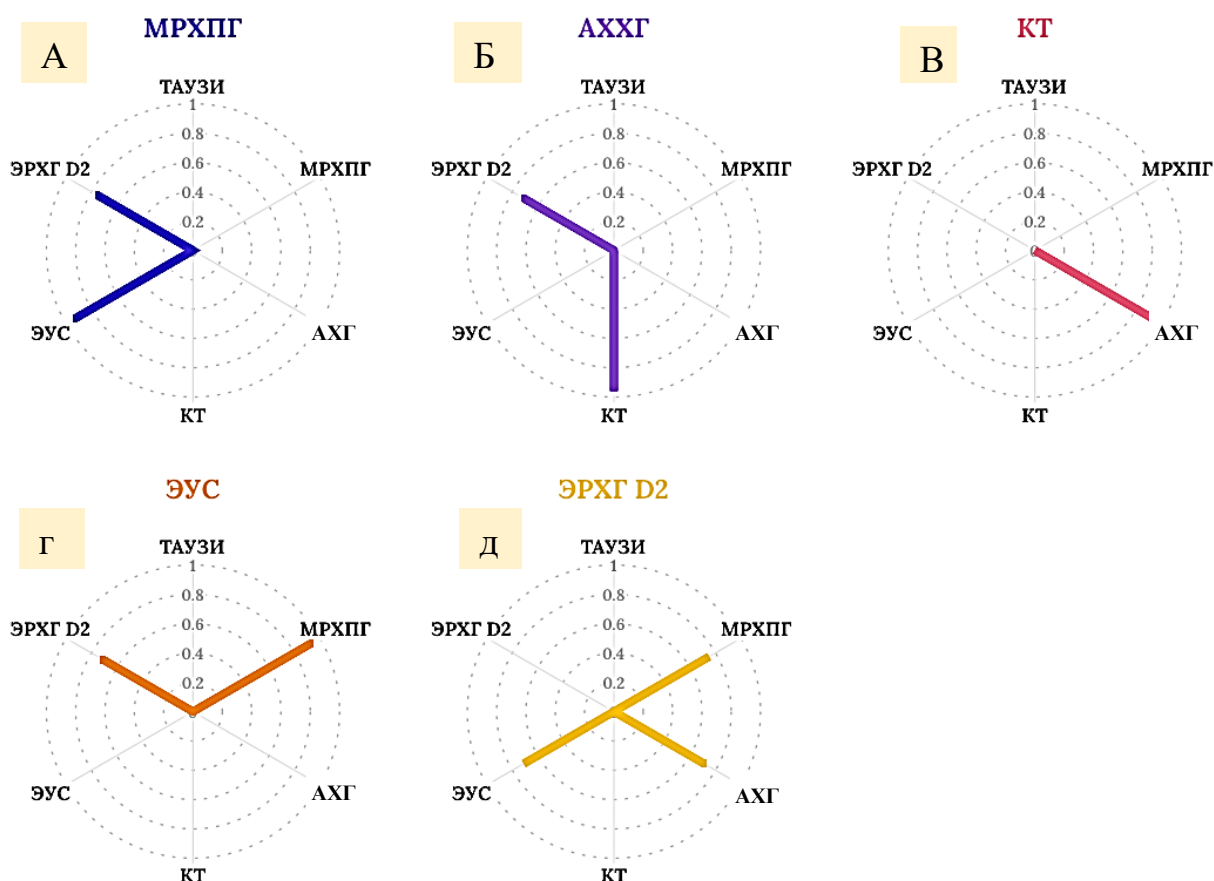


Рисунок 3.11 – График-радар возможности экстраполяции данных измерений диаметра общего желчного протока с одного лучевого метода на другой.
А – с МРХПГ, Б – с АХГ, В – с КТ, Г – с ЭУС, Д – с ЭРХГ

Таким образом, мы получили, что у пациентов второй группы соотносимы между собой результаты большего количества лучевых методов, чем у пациентов первой группы, где достоверно экстраполировать возможно только результаты измерений общего желчного протока по ЭУС и МРХПГ. Вероятно, это объясняется некоторыми ограничениями технического характера, а именно, разрешающей возможностью современной аппаратуры, которая позволяет измерять расширенный общий желчный проток с большей точностью, чем узкий.

С целью определения того, какие факторы, или их сочетания, влияют на диаметр общего желчного протока у пациентов с холедохолитиазом, мы выбрали ряд параметров (таблица 3.22), на основании которых провели многофакторный линейный регрессионный анализ. В качестве зависимых аргументов были приняты диаметр общего желчного протока, измеренный по ЭРХГ на уровне локализации

конкремента (ЭРХГ D₂) и по ТАУЗИ. Такой выбор мы обосновали тем, что ЭРХГ D₂ может быть экстраполирован на все рассмотренные лучевые методы, кроме ТАУЗИ. Результаты анализа представлены в таблице 3.22.

Таблица 3.22 – Линейный регрессионный анализ влияния некоторых факторов на диаметр общего желчного протока, измеренный по ЭРХГ и ТАУЗИ

Факторы		Лучевой метод измерения диаметра общего желчного протока					
		ЭРХГ D ₂			ТАУЗИ		
		b	p-value	95%CI	b	p-value	95%CI
Пол		0,0457	0,4193	-6,48; 1,46	0,1627	0,1512	-2,08; 1,95
Возраст		0,0521	0,4478	-1,95; 466	-0,0072	0,946	-0,014; 8,9
ХЭ в анамнезе		0,0793	0,1987	-4,87; 1,81	0,3807	0,003*	1,1; 5,66
ЭПСТ в анамнезе		0,1277	0,04805*	1,35; 3,09	-0,0231	0,849	-2,84; 2,71
Биохимические показатели крови дооперационно	ОБ	-0,0487	0,43104	-0,0102; 4,405×10 ⁻³	0,1686	0,1868	-0,005; 0,0261
	АЛТ	0,0202	0,82618	-0,0025; 3,14×10 ⁻³	-0,0924	0,6272	-0,0056; 3,427×10 ⁻³
	АСТ	3,4×10 ⁻⁴	0,99695	-3,87×10 ⁻³ ; 3,88×10 ⁻³	0,1938	0,3062	-2,85×10 ⁻³ ; 8,935×10 ⁻³
	ЩФ	0,1967	0,00451*	1,078×10 ⁻³ ; 5,758×10 ⁻³	0,0230	0,8716	4,5×10 ⁻³ ; 0,0053
	ГГТ	-0,1064	0,1337	-2,007×10 ⁻³ ; 2,700×10 ⁻⁴	-0,0282	0,8404	-0,00208; 0,0017
	Амилаза	0,0250	0,6691	-5,47×10 ⁻⁴ ; 8,489×10 ⁻⁴	-0,0803	0,4355	-1,45×10 ⁻³ ; 6,33×10 ⁻⁴
Извлечено из протока	Сладж	-0,1577	0,3577	-8,9; 3,28	0,009	0,974	-7,19; 7,43
	Конкременты	-0,5977	0,0812	-1,095; 1,44	-0,0549	0,900	-7,23; 6,37
	Сладж и конкременты	-0,5381	0,11910	-1,1; 9,14	0,0414	0,9222	-6,44; 7,11
Диаметр конкремента		0,7162	2,1×10 ⁻¹⁶ *	0,606; 8,6	0,5346	6,3×10 ⁻⁶ *	0,28; 0,65
Парапапиллярный дивертикул		0,0418	0,469	-1,03; 1,76	0,1408	0,1689	-0,7; 3,9
Multiple R ²		0,6052			0,4803		
Adjusted R ²		0,5596			0,3459		
Примечание: b - стандартизированный коэффициент корреляции, 95%CI - доверительный интервал, * - достоверное значение p-value. Цветом выделены значения, имевшие достоверное влияние на диаметр общего желчного протока, R ² - коэффициент детерминации, ХЭ – холецистэктомия, ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия							

Как видно из таблицы 3.22, диаметр общего желчного протока в точке D₂ (диаметр общего желчного протока на уровне самого крупного конкремента), измеренный по данным ретроградной холангиографии, среди всех перечисленных факторов достоверно прямопропорционально зависел только от диаметра конкремента, наличия ЭПСТ в анамнезе и уровня щелочной фосфатазы. Однако

корреляция с уровнем щелочной фосфатазы и наличием ЭПСТ очень низкая, и ей можно пренебречь. Для диаметра общего желчного протока, измеренного по ТАУЗИ, отмечалась достоверная зависимость только от размера конкремента.

В дополнение, вычислен коэффициент детерминации (R^2), который указывал на то, что рассмотренная модель зависимости диаметра общего желчного протока по данным ЭРХГ в точке D₂ от указанных переменных на 60% может быть объяснена переменными, для которых получены достоверные значения (диаметр конкремента общего желчного протока, уровень щелочной фосфатазы и наличие ЭПСТ в анамнезе). По аналогичной модели для ТАУЗИ – расширение диаметра общего желчного протока зависело от диаметра конкремента на 48%.

Вне зависимости от наличия каких-либо дополнительных факторов, которые наряду с конкрементом вызывают дилатацию желчного дерева, после полной холедохолитоэкстракции диаметр общего желчного протока уменьшается, как правило, благодаря разрешившейся обтурации. Однако в случае развития повторного холедохолитиаза или послеоперационного холангита диаметр может быть увеличен из-за выросшего снова внутрипротокового давления.

Для того, чтобы определить, могут ли результаты измерения диаметра общего желчного протока в раннем послеоперационном периоде (1-5 сутки после литоэкстракции) по данным различных лучевых методов служить достоверным показателем вероятного наличия резидуального холедохолитиаза, мы сравнили между собой диаметр общего желчного протока, измеренный на разных этапах лечения у пациентов с однократным вмешательством в течение госпитализации с диаметром общего желчного протока у пациентов, которым потребовалась повторная литоэкстракция в связи с обнаруженным (резидуальным) холедохолитиазом в раннем послеоперационном периоде. В данной работе под резидуальным холедохолитиазом мы понимали выявление конкрементов и/или слада в просвете желчных протоков после ранее проведенной ретроградной эндоскопической холедохолитоэкстракции, на момент окончания которой протоки были гомогенным по данным ЭРХГ и/или по данным прямой визуализации просвета желчных протоков при помощи системы SpyGlass®.

Пациентов с однократным вмешательством было 659 (количество литоэкстракций 659, соответственно), пациентов с повторными вмешательствами - 102 (количество литоэкстракций – 226). В дальнейший анализ вошли результаты измерения диаметра общего желчного протока всех пациентов с однократной литоэкстракцией и 87 пациентов с повторными вмешательствами (15 пациентов исключены, поскольку у них конкременты были оставлены в протоках по причине отсутствия технической возможности их удаления с первого раза).

У пациентов с однократной литоэкстракцией было проанализированы результаты измерения диаметра общего желчного протока по данным ТАУЗИ, АХГ, МРХПГ, КТ и ЭУС на предоперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде (на 1-5 сутки). У пациентов с повторными литоэкстракциями анализировали результаты измерения диаметра общего желчного протока теми же лучевыми методами до первой литоэкстракции, после первой (перед повторной) и перед выпиской, после всех литоэкстракций (таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Среднее значение диаметра общего желчного протока у пациентов с холедохолитиазом на до- и послеоперационном этапах

Лучевой метод	Однократная литоэкстракция (всего 659 ЛЭ)		Повторная литоэкстракция (всего 226 ЛЭ)		
	До ЛЭ	После ЛЭ	До первой ЛЭ	Перед повторной ЛЭ	После всех ЛЭ
	Диаметр общего желчного протока, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, мм (N)				
ТАУЗИ	10,31 $\pm$ 3,91(551)	6,74 $\pm$ 2,36(332)	12,15 $\pm$ 4,84(64)	10,82 $\pm$ 3,95(43)	7,45 $\pm$ 2,59 (40)
АХГ	11,04 $\pm$ 3,47 (48)	10,93 $\pm$ 4,68(48)	17 $\pm$ 4,25 (2)	12,22 $\pm$ 4,23 (14)	12,41 $\pm$ 5,36(12)
МРХПГ	11,92 $\pm$ 4,42 (86)	8,47 $\pm$ 4,54 (14)	11,58 $\pm$ 4,54 (4)	12,4 $\pm$ 3,32 (7)	- (0)
КТ	11,19 $\pm$ 4,61 (63)	9,15 $\pm$ 3,39 (54)	13 $\pm$ 3,65 (9)	10,82 $\pm$ 3,91 (6)	10,56 $\pm$ 5,6 (14)
ЭУС	10,87 $\pm$ 4,02(179)	8 $\pm$ 3,68 (5)	12,39 $\pm$ 3,09(18)	15,25 $\pm$ 10,25 (4)	9 (1)
Примечание: ЛЭ – эндоскопическая литоэкстракция, N – количество измерений					

Как видно, вне зависимости от кратности вмешательств, диаметр общего желчного протока перед выпиской значительно уменьшался по сравнению с его дооперационным уровнем. Однако диаметр общего желчного протока после первой литоэкстракции (перед повторной литоэкстракцией) по некоторым модальностям (ТАУЗИ, МРХПГ, ЭУС) несколько превышал дооперационный диаметр общего

желчного протока и был заметно больше, чем послеоперационный диаметр общего желчного протока у пациентов с однократными вмешательствами.

В таблице 3.24 отображены результаты сравнения по u-test Манна-Уитни между диаметрами общего желчного протока на разных этапах ведения пациента, а также дополнительно – сравнения диаметра общего желчного протока в послеоперационном периоде с диаметром общего желчного протока, измеренного у пациентов первой группы (без холедохолитиаза, условная норма).

Таблица 3.24 – Оценка разницы измерений диаметра общего желчного протока на пред- и послеоперационном периодах разными лучевыми методами

Сравнение	ТАУЗИ	АХГ	МРХПГ	КТ	ЭУС
Однократная литоэкстракция, p-value (u-test)					
До ЛЭ/после ЛЭ	$< 2,2 \times 10^{-16}$	0,425	0,001543*	0,007598*	0,1237
После ЛЭ/ <i>норма</i>	$< 2,2 \times 10^{-16}$	$4,773 \times 10^{-14}$*	0,09875	$1,34 \times 10^{-9}$*	0,1482
Повторная литоэкстракция, p-value (u-test)					
До первой ЛЭ/ перед повторной ЛЭ	0,1561	0,1739	0,7738	0,442	0,9
До первой ЛЭ/ после всех ЛЭ	$4,465 \times 10^{-9}$*	0,4622	-	0,1745	0,3125
Перед повторной/ после всех ЛЭ	$1,034 \times 10^{-5}$*	0,9588	-	0,7722	0,8
После всех ЛЭ/ <i>норма</i>	$3,751 \times 10^{-10}$*	$9,758 \times 10^{-5}$*	-	0,0002298*	0,1048
Однократная/повторная литоэкстракция, p-value (u-test)					
До ЛЭ/до первой ЛЭ	0,004322*	0,04651*	0,9608	0,1282	0,03753*
После ЛЭ/ после всех ЛЭ	0,07151	0,5224	-	0,4887	0,9
После ЛЭ/ перед повторной ЛЭ	$2,793 \times 10^{-13}$*	0,2501	0,03647*	0,2451	0,1743
Примечание: ЛЭ – эндоскопическая литоэкстракция, * - достоверная разница, норма – диаметр общего желчного протока у пациентов с ЖКБ без холедохолитиаза (первая группа)					

Как видно, у пациентов с однократной литоэкстракцией диаметр общего желчного протока по всем лучевым методам в послеоперационном периоде был заметно меньше, чем на предоперационном. Однако при сравнении результатов измерений, достоверная разница значений получена только для ТАУЗИ (с 10,3 до 6,74 мм), МРХПГ (с 11,9 до 8,47 мм) и КТ (с 11,19 до 9,15 мм). Остальные лучевые методы (АХГ и ЭУС) не отображали статистически значимой разницы диаметра общего желчного протока на до- и послеоперационном периоде. Вероятно, для ЭУС это связано недостаточным количеством измерений (N=5), а для АХГ – с

неполностью восстановленной функцией гладкомышечного слоя желчных протоков, из-за чего при нагнетании в просвет протоков контрастного препарата происходило более сильное, чем обычно, растяжение стенок, возвращая диаметр общего желчного протока к дооперационному состоянию.

У пациентов с повторными литоэкстракциями прослеживалась аналогичная картина: в среднем, диаметр общего желчного протока на предоперационном этапе был больше, чем после последней литоэкстракции, однако статистически значимая разница получена только для результатов измерений по ТАУЗИ. По данным МРХПГ и ЭУС – недостаточное количество измерений. Из таблицы 3.23 видно, что у пациентов с повторными литоэкстракциями диаметр общего желчного протока перед первой литоэкстракцией был несколько больше, чем перед повторной, однако достоверных различий (таблица 3.24) не получено.

У пациентов с однократным вмешательством по данным ТАУЗИ, АХГ и ЭУС предоперационный (перед первой литоэкстракцией) диаметр общего желчного протока достоверно меньше, чем у пациентов с повторными вмешательствами. Диаметр общего желчного протока у пациентов с однократной литоэкстракцией, измеренный в послеоперационном периоде, достоверно не отличался от диаметра общего желчного протока у пациентов с повторными литоэкстракциями, измеренного после всех проведенных литоэкстракций.

Выявлено, что по данным ТАУЗИ и МРХПГ у пациентов с повторными вмешательствами диаметр общего желчного протока, измеренный до повторной литоэкстракции (после предыдущей), достоверно больше, чем диаметр общего желчного протока у пациентов с однократными литоэкстракциями послеоперационно. На основании этого наблюдения, проведен ROC-анализ и определено пороговое значение диаметра общего желчного протока по ТАУЗИ и МРХПГ, которое может служить дополнительным диагностическим критерием вероятного рецидива (Рисунок 3.12). Пороговое значение диаметра общего желчного протока по данным ТАУЗИ составило 7,8 мм с чувствительностью 90%, специфичностью 70% и AUC 86,3%. По МРХПГ – 9,75 мм (чувствительность 85,7%, специфичность 78,6%). Результаты измерения диаметра общего желчного

протока, превышающие эти значения, указывали на повышенный риск развития повторного холедохолитиаза.

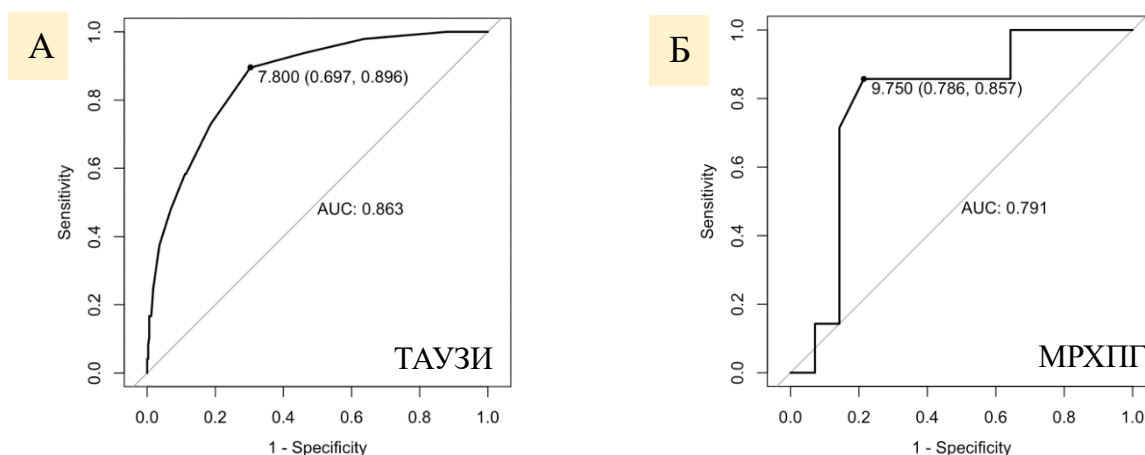


Рисунок 3.12 – ROC-кривая диаметра общего желчного протока в послеоперационном периоде.

А - измерения по ТАУЗИ, Б – измерения по МРХПГ

Проанализированы результаты измерения диаметра общего желчного протока у больных первой группы (ЖКБ без холедохолитиаза) и у больных второй группы (ЖКБ с холедохолитиазом) по данным ТАУЗИ, АХГ, МРХПГ, ЭУС, КТ и ЭРХГ. У пациентов без холедохолитиаза были выявлены достоверные отличия диаметра в зависимости от возраста: по данным ТАУЗИ у пациентов старше 44 лет, а по данным АХГ – у пациентов старше 60 лет диаметр общего желчного протока был достоверно больше, чем у более молодых пациентов. По МРХПГ – в зависимости от пола и возраста: у женщин достоверных различий диаметра общего желчного протока между возрастными группами не получено, у мужчин старше 44 лет диаметр общего желчного протока был достоверно выше, у мужчин младше. По данным ЭУС и КТ достоверных отличий по полу и возрасту не получено.

У пациентов с холедохолитиазом выявлено статистически значимое расширение диаметра общего желчного протока по сравнению с пациентами без холедохолитиаза. Это позволило вычислить пороговое значение диаметра общего желчного протока, которое может служить одним из достоверных диагностических критериев наличия холедохолитиаза. Для измерений по ТАУЗИ это значение составило 6,25 мм, по ЭУС – 7,4 мм, по МРХПГ – 7,75 мм, по КТ и АХГ – 8,8 мм.

При анализе различных факторов, которые могли оказать влияние на степень расширения общего желчного протока, только диаметр внутрипротокового конкремента оказался достаточной силы и статистически значимым.

Выявлен выраженный разброс усредненных результатов измерений диаметра общего желчного протока по данным различных лучевых методов диагностики как у пациентов с ЖКБ и холедохолитиазом, так и у пациентов с ЖКБ без холедохолитиаза. Эту разницу необходимо учитывать в случаях сопоставления данных двух и более разных лучевых исследований. Для пациентов с ЖКБ без холедохолитиаза достоверно можно сопоставить результаты измерений по данным МРХПГ и ЭУС. Для пациентов с ЖКБ и холедохолитиазом на этапе предоперационной лучевой диагностики наиболее точная экстраполяция результатов измерений общего желчного протока возможна между МРХПГ-ЭУС и АХГ-КТ. Результаты измерений при интраоперационной диагностике (ЭРХГ D₂) достоверно соотносились с предоперационными данными МРХПГ, АХГ и ЭУС.

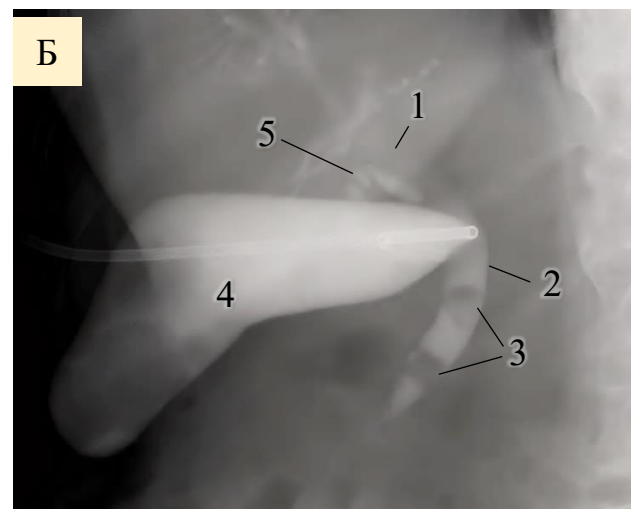
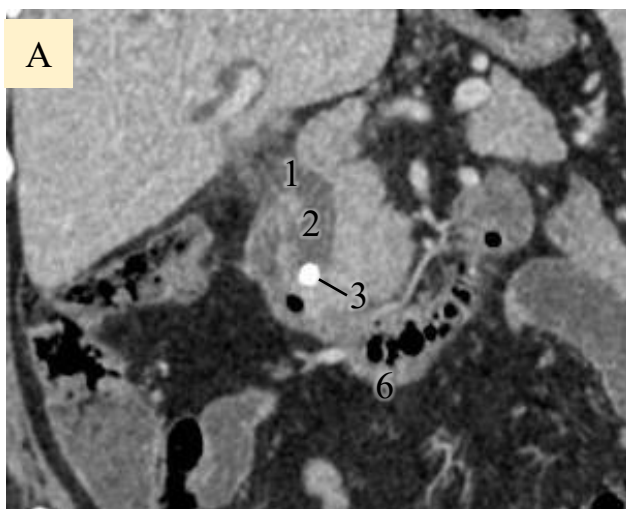
В раннем послеоперационном периоде диаметр общего желчного протока по данным ТАУЗИ и МРХПГ может быть использован в качестве дополнительного достоверного критерия наличия резидуального холедохолитиаза. Определены пороговые значения диаметра общего желчного протока в послеоперационном периоде, превышение которых означало увеличенные риски развития резидуального холедохолитиаза: 7,8 мм для ТАУЗИ (чувствительность 90%, специфичность 70%) и 9,75 мм для МРХПГ (чувствительность 85,7%, специфичность 78,6%). В раннем послеоперационном периоде (1-5 сутки) диаметр общего желчного протока к норме не приходил, достоверно превышая значения диаметра общего желчного протока у пациентов с ЖКБ без холедохолитиаза.

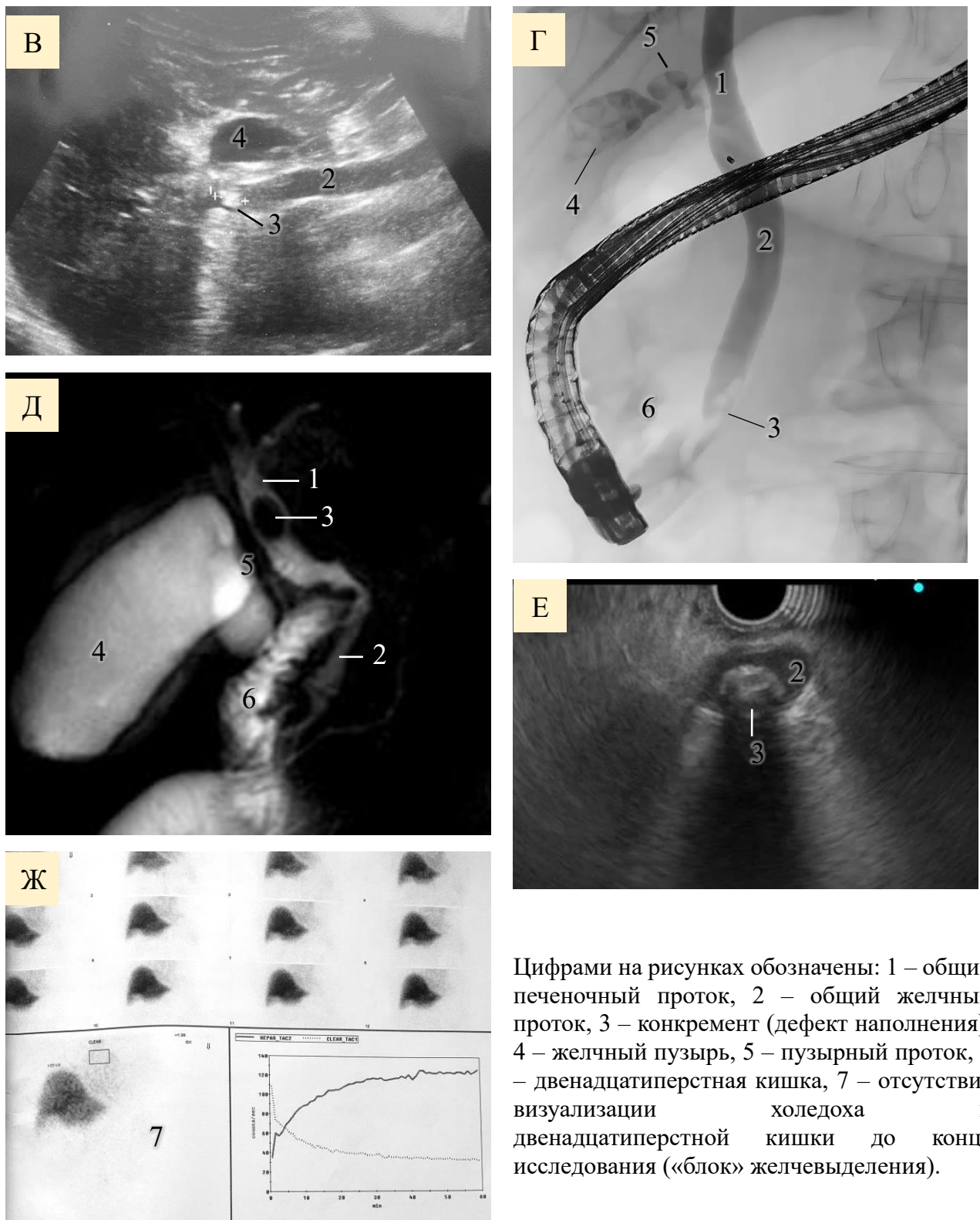
ГЛАВА 4. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР СПОСОБА ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ЛИТОЭКСТРАКЦИИ ИЗ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

4.1 Диагностическая эффективность лучевых методов в определении холедохолитиаза

Исследование было проведено с целью определения чувствительности и специфичности методов лучевой диагностики (как одиночных, так и в различных комбинациях) к холедохолитиазу.

Изучены результаты лучевых исследований гепато-билиарной зоны 330 пациентов первой группы, а также доступные результаты пред-, интра- и послеоперационной лучевой диагностики в каждом из случаев выполненной эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции пациентов второй группы. Всего было проанализировано 3147 результатов лучевых диагностических исследований, из них ТАУЗИ - 1114, ЭРХГ - 878, АХГ - 335, ГБСГ - 293, ЭУС - 228, МРХПГ - 152, КТ - 147 исследований. За положительный результат ТАУЗИ и КТ принимали визуализацию сладжа и/или конкрементов в просвете желчных протоков; АХГ, МРХПГ, ЭУС и ЭРХГ – наличие дефектов наполнения; ГБСГ – полный «блок» продвижения радиофармпрепарата или выраженную задержку его транзита по внепеченочным желчным протокам (Рисунок 4.1).





Цифрами на рисунках обозначены: 1 – общий печеночный проток, 2 – общий желчный проток, 3 – конкремент (дефект наполнения), 4 – желчный пузырь, 5 – пузырный проток, 6 – двенадцатиперстная кишка, 7 – отсутствие визуализации холедоха и двенадцатиперстной кишки до конца исследования («блок» желчевыделения).

Рисунок 4.1 – Визуализация конкрементов в желчных протоках по данным различных лучевых модальностей. А – компьютерная томограмма, нативный снимок, коронарная реконструкция; Б – антеградная холангиограмма;

В – трансабдоминальная сонограмма; Г – ретроградная холангиограмма; Д – магнитно-резонансная холангиопанкреатограмма, 3D; Е – эндосонограмма; Ж - сцинтиграмма

Основываясь на соответствии или не соответствии ответа диагностического теста результатам литоэкстракции, мы составили матрицу ошибок для каждого из этих методов (ТАУЗИ, АХГ, МРХПГ, КТ, ГБСГ, ЭУС и ЭРХГ), которая представлена в таблице 4.1. В 7 случаях холедохолитоэкстракций данные о результатах ЭРХГ отсутствовали, в связи с чем эти исследования были исключены из этого анализа.

Таблица 4.1 – Матрица ошибок лучевых методов при диагностике холедохолитиаза

	ТАУЗИ	АХГ	МРХПГ	КТ	ЭУС	ГБСГ	ЭРХГ
ИП	452	84	100	41	198	239	812
ИО	335	249	45	68	25	4	35
ЛП	26	0	5	0	1	34	5
ЛО	301	2	2	38	4	16	26
<i>всего</i>	<i>1114</i>	<i>335</i>	<i>152</i>	<i>147</i>	<i>228</i>	<i>293</i>	<i>878</i>
Примечание: ИП – истинно положительный результат, ИО – истинно отрицательный результат, ЛП – ложно положительный результат, ЛО – истинно отрицательный результат							

Далее, опираясь на полученные данные отрицательных и положительных результатов диагностических тестов в матрице ошибок, мы определили чувствительность, специфичность, общую точность, положительную прогностическую ценность (ППЦ) и отрицательную прогностическую ценность (ОПЦ) для каждого из перечисленных лучевых методов, которые представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Диагностическая эффективность лучевых методов при холедохолитиазе

	ТАУЗИ	АХГ	МРХПГ	КТ	ЭУС	ГБСГ	ЭРХГ
Чувст.	60,0%	97,7%	98,0%	51,9%	98,0%	93,7%	96,9%
Спец.	92,8%	100,0%	90,0%	100,0%	96,2%	10,5%	87,5%
ОПЦ	52,7%	99,2%	95,7%	64,2%	86,2%	20,0%	57,4%
ППЦ	94,6%	100,0%	95,2%	100,0%	99,5%	87,5%	99,4%
Точность	70,6%	99,4%	95,4%	74,1%	97,8%	82,9%	96,5%
Примечание: Чувст. – чувствительность, спец. – специфичность, ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность, ППЦ – положительная прогностическая ценность. Цветом выделены методы с точностью >90%							

Наибольшая точность (>90%) диагностики конкрементов желчных протоков выявлена у таких лучевых исследований как АХГ, МРХПГ, ЭУС и ЭРХГ с

сопоставимой чувствительностью и специфичностью между ними, что продемонстрировано на рисунке 4.2. При этом, общая точность ЭУС и АХГ несколько превышала точность ЭРХГ (99,4% и 97,8% vs. 96,5%, соответственно). Вероятно, это связано с тем, что во время ретроградного контрастирования в протоки может попадать некоторое количество пузырьков воздуха, отдифференцировать которые от дефектов наполнения, вызванных конкрементом, бывает затруднительно. Кроме того, качество визуализации мелких конкрементов и сладжа при помощи рентгенхирургического аппарата, оснащенного С-дугой, может быть снижено по сравнению с качеством визуализации, получаемой при помощи стационарных аппаратов.

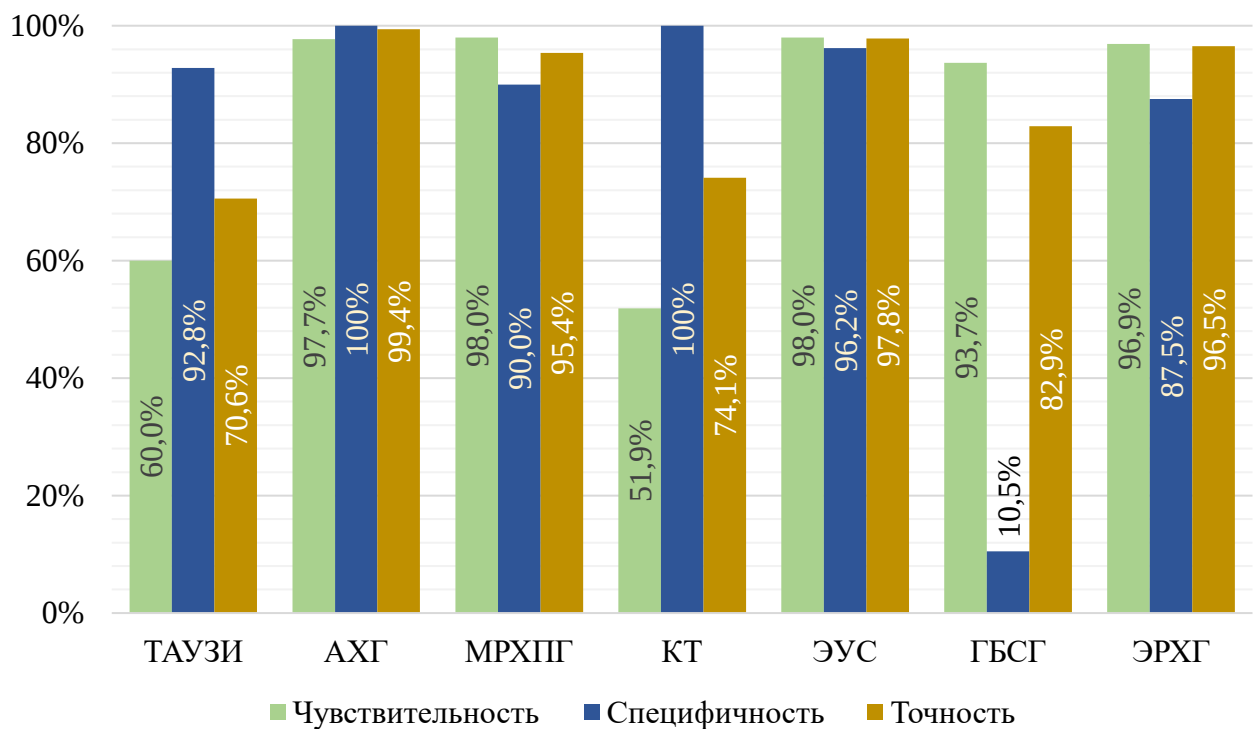


Рисунок 4.2 – Диагностическая эффективность лучевых методов в выявлении холедохолитиаза

Менее точными методами показали себя ТАУЗИ, КТ и ГБСГ (точность 70,6%, 74% и 83% соответственно). Гепатобилисцинтиграфия выделилась среди остальных методов очень низкой специфичностью (10,5%), что совпадает с данными Н.Е. Кудряшовой с соавт. [21, 36]. Относительно небольшая чувствительность выявлена для ТАУЗИ и КТ (60% и 52% соответственно), что

может быть связано с плохой визуализацией общего желчного протока из-за экранирования зоны интереса газом в толстой кишке по ТАУЗИ и трудностями диагностики рентгенонегативных конкрементов по данным КТ.

Поскольку многие авторы указывают, что лабораторный метод определения уровня билирубина крови обладает достаточно высокой чувствительностью (до 94%) к холедохолитиазу, особенно в сочетании с результатами лучевых исследований [73, 131, 151], мы дополнительно провели оценку диагностической точности лучевых методов с учетом уровня общего билирубина (более или менее 21 ммоль/л). В таком случае, положительным ответом пары «лучевой метод + уровень общего билирубина» мы считали обнаружение холедохолитиаза по лучевым данным и/или гипербилирубинемии >21 ммоль/л. Основываясь на такой оценке результата лабораторно-лучевой диагностики, мы составили матрицу ошибок, представленную в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Матрица ошибок лабораторно-лучевого метода диагностики холедохолитиаза

	ТАУЗИ+ОБ	АХГ+ОБ	МРХПГ+ОБ	КТ+ОБ	ЭУС+ОБ	ГБСГ+ОБ
ИП	689	85	102	65	200	249
ИО	323	250	44	66	23	3
ЛП	38	0	6	2	3	35
ЛО	64	1	0	14	2	6
<i>всего</i>	<i>1114</i>	<i>336</i>	<i>152</i>	<i>147</i>	<i>228</i>	<i>293</i>
Примечание: ИП – истинно положительный результат, ИО – истинно отрицательный результат, ЛП – ложно положительный результат, ЛО – истинно отрицательный результат, ОБ – общий билирубин						

Исходя из полученных данных отрицательных и положительных результатов диагностических тестов в матрице ошибок, мы определили чувствительность, специфичность, общую точность, положительную и отрицательную прогностическую ценность для каждой из пар «лучевой метод + уровень общего билирубина крови», которые представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Оценка эффективности лабораторно-лучевого метода диагностики холедохолитиаза

	ТАУЗИ+ОБ	АХГ+ОБ	МРХПГ+ОБ	КТ+ОБ	ЭУС+ОБ	ГБСГ+ОБ
Чувст.	91,5%	98,8%	100,0%	82,3%	99,0%	97,6%
Спец.	89,5%	100,0%	88,0%	97,1%	88,5%	7,9%
ОПЦ	83,5%	99,6%	100,0%	82,5%	92,0%	33,3%
ППЦ	94,8%	100,0%	94,4%	97,0%	98,5%	87,7%
Точность	90,8%	99,7%	96,1%	89,1%	97,8%	86,0%
Примечание: Чувст. – чувствительность, спец. – специфичность, ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность, ППЦ – положительная прогностическая ценность						

При сравнении данных диагностической эффективности лучевых методов, приведенных в таблице 4.2 и таблице 4.4 видно, что учет уровня билирубина существенно повысил чувствительность ТАУЗИ (с 60% до 91,5%) и КТ (с 51,9% до 82,3%). Эти результаты резонируют с результатами, полученными другими исследователями [20, 52, 127, 172], и могут быть использованы для более точной диагностики холедохолитиаза. На эффективность выявления холедохолитиаза такими методами, как АХГ, МРХПГ, ЭУС и ГБСГ уровень общего билирубина не оказал существенного влияния.

У каждого пациента первой группы (330) и перед каждым случаем холедохолитоэкстракции (885) у пациентов второй группы были применены либо единственный, либо сочетание от двух до пяти различных методов лучевой диагностики холедохолитиаза. У некоторых пациентов второй группы в силу различных обстоятельств отсутствовали данные о предоперационной лучевой диагностике (N=35) и, следовательно, не были включены в анализ. Таким образом, результаты комплексной лучевой диагностики холедохолитиаза проанализированы в 1180 случаях. Среди них, с единственным дооперационным диагностическим лучевым методом было 294 случая (24,9%), с двумя – 702 случая (59,5%), с тремя – 164 случая (13,9%), с 4 и 5 – 20 случаев (1,7%).

Для определения наиболее оптимального количества лучевых исследований, мы провели оценку диагностической эффективности в случаях, где было выполнено только одно диагностическое лучевое исследование, и в случаях, где был проведен комплекс из 2 и 3 лучевых исследований.

Случаи с 4 или 5 предоперационными лучевыми методами (N=20) мы детально не изучали, поскольку увеличение количества диагностических тестов в такой ситуации преимущественно было связано не с трудностями диагностики холедохолитиаза, а с необходимостью оценки сопутствующей патологии

Наличие пациентов в нашей выборке с единственным выполненным предоперационным лучевым диагностическим тестом можно объяснить тем, что у таких пациентов были достаточные клинические показания для выполнения эндоскопической холедохолитоэкстракции без необходимости назначения дополнительных методов диагностики либо, наоборот, отсутствовали какие-либо клиничко-лабораторные подозрения на наличие холедохолитиаза (у подавляющего большинства пациентов первой группы). В некоторых случаях больные поступали с ранее выполненными лучевыми обследованиями, подтверждающими наличие конкрементов в желчных протоках.

В тех случаях, где диагностика холедохолитиаза была представлена только одним лучевым методом (N=294), выполняли следующие исследования: ТАУЗИ (n=244, 83,0%), АХГ (n=26, 8,8%), МРХПГ (n=7, 2,4%), КТ (n=4, 1,4%), ЭУС (n=7, 2,4%) и ГБСГ (n=6, 2,0%). В таблице 4.5 отображены показатели диагностической эффективности каждого из перечисленных лучевых методов у таких пациентов.

Таблица 4.5 – Оценка диагностической эффективности единственного лучевого исследования у пациентов с холедохолитиазом

	ТАУЗИ	АХГ	МРХПГ	КТ	ЭУС	ГБСГ
Количество	244	26	7	4	7	6
Чувствительность	79,7%	100%	100%	50,0%	100%	100%
Специфичность	41,7%	100%	66,7%	-	100%	0,0%
ОПЦ	9,6%	100%	100%	0,0%	100%	-
ППЦ	96,4%	100%	80,0%	100%	100%	83,3%
Точность	77,9%	100%	85,7%	50,0%	100%	83,3%
Примечание: ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность, ППЦ – положительная прогностическая ценность						

Как видно из таблицы 4.5, ТАУЗИ, примененное самостоятельно при обследовании пациента с подозрением на диагноз «холедохолитиаз», обладало наименьшей диагностической эффективностью. Это может быть связано с тем, что

большую часть одиночных ультразвуковых исследований выполняли на этапе приемного отделения без должной подготовки пациента. Следовательно, в предоперационном диагностическом алгоритме ТАУЗИ должно быть обязательно дополнено другим лучевым методом.

Остальные методы продемонстрировали достаточно высокую точность, однако в данном анализе результат мог быть некорректным в связи с ошибкой репрезентативности, обусловленной очень малым количеством наблюдений для МРХПГ, КТ, ЭУС и ГБСГ.

Далее, проанализированы результаты диагностики холедохолитиаза в случаях, где выполнили два предоперационных лучевых исследования (N=702). Подавляющее большинство сочетаний составили ТАУЗИ с другими лучевыми исследованиями (ТАУЗИ+АХГ, ТАУЗИ+МРХПГ, ТАУЗИ+ЭУС, ТАУЗИ+КТ, ТАУЗИ+ГБСГ, n=687, 97,9%). Количество остальных сочетаний оказалось незначительным для получения достоверных результатов (АХГ+КТ (n=2), АХГ+ЭУС (n=2), АХГ+ГБСГ (n=1), МРХПГ+КТ (n=1), МРХПГ+ЭУС (n=1), МРХПГ+ГБСГ (n=2), КТ+ЭУС (n=1), КТ+ГБСГ (n=1), ЭУС+ГБСГ (n=2), АХГ+МРХПГ (n=2). Таким образом, в анализ вошли только 687 случаев.

Для оценки диагностической эффективности холедохолитиаза обозначенных пар была составлена матрица ошибок (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Матрица ошибок ответа сочетания двух лучевых исследований среди пациентов с холедохолитиазом

	ТАУЗИ+ АХГ	ТАУЗИ+ МРХПГ	ТАУЗИ+ КТ	ТАУЗИ+ ЭУС	ТАУЗИ+ ГБСГ
ИП	30	61	20	117	166
ИО	202	29	33	4	0
ЛП	2	3	0	0	16
ЛО	0	1	3	0	0
всего	234	94	56	121	182
Примечание: ИП – истинно положительный результат, ИО – истинно отрицательный результат, ЛП – ложно положительный результат, ЛО – истинно отрицательный результат					

За истинно положительный результат (ИП) принимали такой, при котором, как минимум, один тест из пары давал правильный положительный ответ; за ложно

отрицательный (ЛО) результат – результат, при котором ни один из двух лучевых методов не выявлял конкремента при его наличии; за истинно отрицательный результат (ИО) – при котором оба метода давали отрицательный ответ при отсутствии конкремента, за ложно положительный результат (ЛП) принимали положительный ответ одного или двух методов пары при отсутствии конкремента по данным эндоскопии.

На основе матрицы были рассчитаны показатели диагностической эффективности комбинации из двух лучевых методов для выявления холедохолитиаза (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Оценка диагностической эффективности сочетания двух лучевых исследований среди пациентов с холедохолитиазом

	ТАУЗИ+ АХГ	ТАУЗИ+ МРХПГ	ТАУЗИ+ КТ	ТАУЗИ+ ЭУС	ТАУЗИ+ ГБСГ
Чувствительность	100,0%	98,4%	87,0%	100,0%	100,0%
Специфичность	99,0%	90,6%	100,0%	100,0%	0,0%
ОПЦ	100,0%	96,7%	91,7%	100,0%	-
ППЦ	93,8%	95,3%	100,0%	100,0%	91,2%
Точность	99,1%	95,7%	94,6%	100,0%	91,2%
Примечание: ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность, ППЦ – положительная прогностическая ценность					

Представленная таблица 4.7 показывает, что все пары по своей диагностической эффективности превышали изолированное ТАУЗИ, чувствительность и специфичность которого составляла 80% и 42% соответственно (см. таблицу 4.5). Наиболее оптимальными сочетаниями с учетом всех показателей диагностической эффективности показали себя ТАУЗИ+АХГ, ТАУЗИ+МРХПГ и ТАУЗИ+ЭУС, что проиллюстрировано на рисунке 4.3. Однако для выполнения АХГ требуется предварительная установка чрескожной чреспеченочной холецистостомы, что несколько ограничивает применение данного метода.

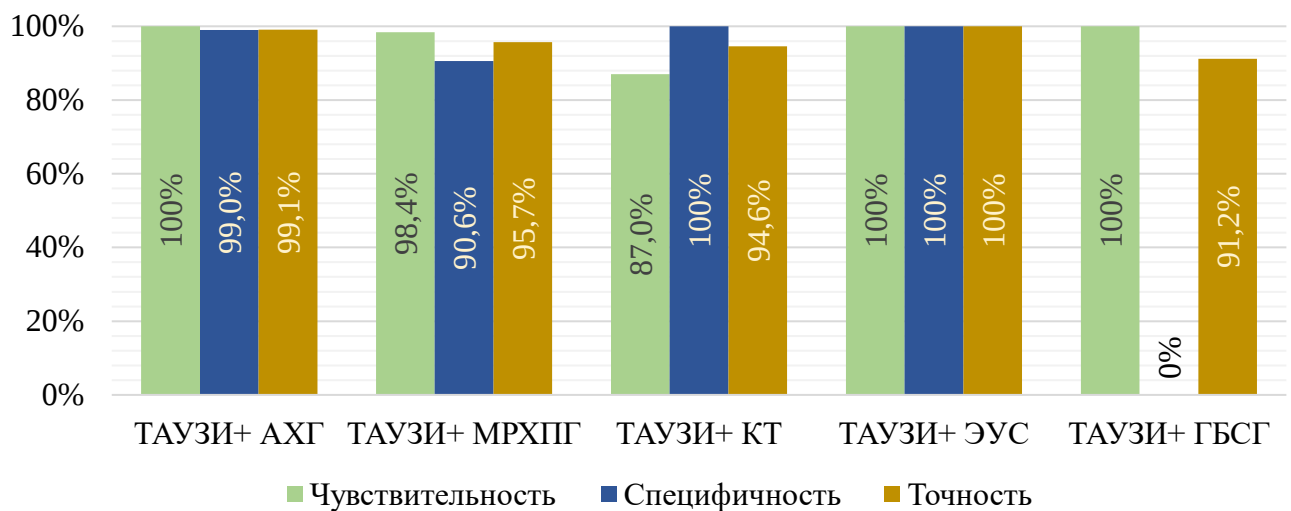


Рисунок 4.3 – Диагностическая эффективность различных сочетаний двух лучевых методов диагностики холедохолитиаза

При невозможности выполнения ни одного из трех перечисленных методов (АХГ, МРХГ, ЭУС) – также возможно опираться на данные КТ как на метод второго выбора. Сочетание ТАУЗИ+ГБСГ уступает в диагностической эффективности выявления холедохолитиаза остальным парам, что не позволяет рекомендовать это сочетание для диагностики холедохолитиаза при доступности других перечисленных методов. Однако высокая чувствительность ГБСГ (более 90%) делает возможным ее применение как дополнительного метода для подтверждения наличия конкремента в сомнительных ситуациях.

При применении двух лучевых исследований в случае несовпадения их ответов необходимо понимать, какое из них является решающим для постановки верного диагноза. Для определения этого исследования, мы составили матрицу ошибок дискретно для каждого лучевого метода внутри пары (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Матрица ошибок для каждого из методов, составляющих диагностическую пару, среди пациентов с холедохолитиазом

	ТАУЗИ+АХГ		ТАУЗИ+МРХПГ		ТАУЗИ+КТ		ТАУЗИ+ЭУС		ТАУЗИ+ГБСГ	
	ТАУЗИ	АХГ	ТАУЗИ	МРХПГ	ТАУЗИ	КТ	ТАУЗИ	ЭУС	ТАУЗИ	ГБСГ
ИП	13	30	28	61	7	18	55	116	118	160
ИО	202	204	29	31	33	33	4	4	5	2
ЛП	2	0	3	1	0	0	0	0	11	14
ЛО	17	0	34	1	16	5	62	1	48	6

Примечание: ИП – истинно положительный результат, ИО – истинно отрицательный результат, ЛП – ложно положительный результат, ЛО – истинно отрицательный результат

Далее, на основе полученной матрицы высчитаны чувствительность, специфичность, ОПЦ, ППЦ и общая точность диагностики холедохолитиаза для каждого из лучевых методов, составляющих пару (таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Оценка диагностической эффективности каждого из методов, составляющих диагностическую пару, среди пациентов с холедохолитиазом

	ТАУЗИ+АХГ		ТАУЗИ+МРХПГ		ТАУЗИ+КТ		ТАУЗИ+ЭУС		ТАУЗИ+ГБСГ	
	ТАУЗИ	АХГ	ТАУЗИ	МРХПГ	ТАУЗИ	КТ	ТАУЗИ	ЭУС	ТАУЗИ	ГБСГ
Чувст.	43,3%	100%	45,2%	98,4%	30,4%	78,3%	47,0%	99,1%	71,1%	96,4%
Спец.	99,0%	100%	90,6%	96,9%	100 %	100 %	100%	100%	31,3%	12,5%
ОПЦ	92,2%	100%	46,0%	96,9%	67,3%	86,8%	6,1%	80,0%	9,4%	25,0%
ППЦ	86,7%	100%	90,3%	98,4%	100 %	100%	100%	100%	91,5%	92,0%
Точность	91,9%	100%	60,6%	97,9%	71,4%	91,1%	48,8%	99,2%	67,6%	89,0%
Примечание: Чувст. – чувствительность, спец. – специфичность, ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность, ППЦ – положительная прогностическая ценность										

Представленная таблица 4.9 демонстрирует, что во всех парах (кроме ТАУЗИ+ГБСГ) чувствительность ТАУЗИ меньше 50%, а специфичность – практически 100%. Остальные методы (АХГ, МРХПГ и ЭУС) обладают сопоставимой высокой чувствительностью и специфичностью, превышающими 90%. Ожидается, что чувствительность КТ была снижена (78%), но при этом больше, чем у ТАУЗИ. Отсюда следует, что методом из пары (ТАУЗИ+АХГ, ТАУЗИ+МРХПГ и ТАУЗИ+ГБСГ), на который необходимо ориентироваться для постановки корректного диагноза, являются АХГ, МРХПГ или ЭУС.

В случаях, где диагностика холедохолитиаза была представлена сочетанием трех лучевых методов (N=164), чаще всего встречались следующие комбинации: ТАУЗИ+ГБСГ+ЭУС (N=32, 19,5%), ТАУЗИ+ЭУС+КТ (N=27, 16,5%), ТАУЗИ+ГБСГ+АХГ (N=26, 15,85%), ТАУЗИ+ГБСГ+МРХПГ (N=20, 12,2%), ТАУЗИ+ЭУС+МРХПГ (N=12, 7,3%). Остальные сочетания по причине их недостаточного количества к анализу приняты не были.

Для определения диагностической эффективности комплекса трех лучевых исследований, матрица ошибок рассчитана, исходя из сценария, что ответ двух или всех трех методов совпадал (таблица 4.10). Истинно положительный результат –

при действительном наличии конкремента 2 или 3 метода указывали на наличие конкремента в желчных протоках; ложно отрицательный результат – при действительном наличии конкремента 2 или 3 метода указывали на его отсутствие; истинно отрицательный результат – при действительном отсутствии конкремента 2 или 3 метода диагностировали его отсутствие; ложно положительный результат – при отсутствии конкремента 2 или 3 метода показывали его наличие.

Таблица 4.10 – Матрица ошибок комбинаций трех методов лучевой диагностики среди пациентов с холедохолитиазом

	ТАУЗИ+ +ГБСГ+ЭУС	ТАУЗИ+ +ГБСГ+АХГ	ТАУЗИ+ +ГБСГ+МРХПГ	ТАУЗИ+ +ЭУС+КТ	ТАУЗИ+ ЭУС+МРХПГ
ИП	29	11	17	11	7
ИО	1	11	1	4	4
ЛП	0	0	1	0	0
ЛО	2	4	1	12	1
<i>всего</i>	<i>32</i>	<i>26</i>	<i>20</i>	<i>27</i>	<i>12</i>
Примечание: ИП – истинно положительный результат, ИО – истинно отрицательный результат, ЛП – ложно положительный результат, ЛО – истинно отрицательный результат					

На основании матрицы ошибок были вычислены пять параметров диагностической эффективности сочетания трех лучевых методов, представленные в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Оценка диагностической эффективности наиболее часто встречающихся комбинаций трех методов лучевой диагностики среди пациентов с холедохолитиазом

	ТАУЗИ+ +ГБСГ+ЭУС	ТАУЗИ+ +ГБСГ+АХГ	ТАУЗИ+ +ГБСГ+МРХПГ	ТАУЗИ+ +ЭУС+КТ	ТАУЗИ+ ЭУС+МРХПГ
Чувст.	93,5%	73,3%	94,4%	47,8%	87,5%
Спец.	100,0%	100,0%	50,0%	100,0%	100,0%
ОПЦ	33,3%	73,3%	50,0%	25,0%	80,0%
ППЦ	100,0%	100,0%	94,4%	100,0%	100,0%
Точность	93,8%	84,6%	90,0%	55,6%	91,7%
Примечание: Чувст. – чувствительность, спец. – специфичность, ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность, ППЦ – положительная прогностическая ценность					

На рисунке 4.4 отображены чувствительность, специфичность и точность комплексной диагностики, состоящей из трех лучевых методов.

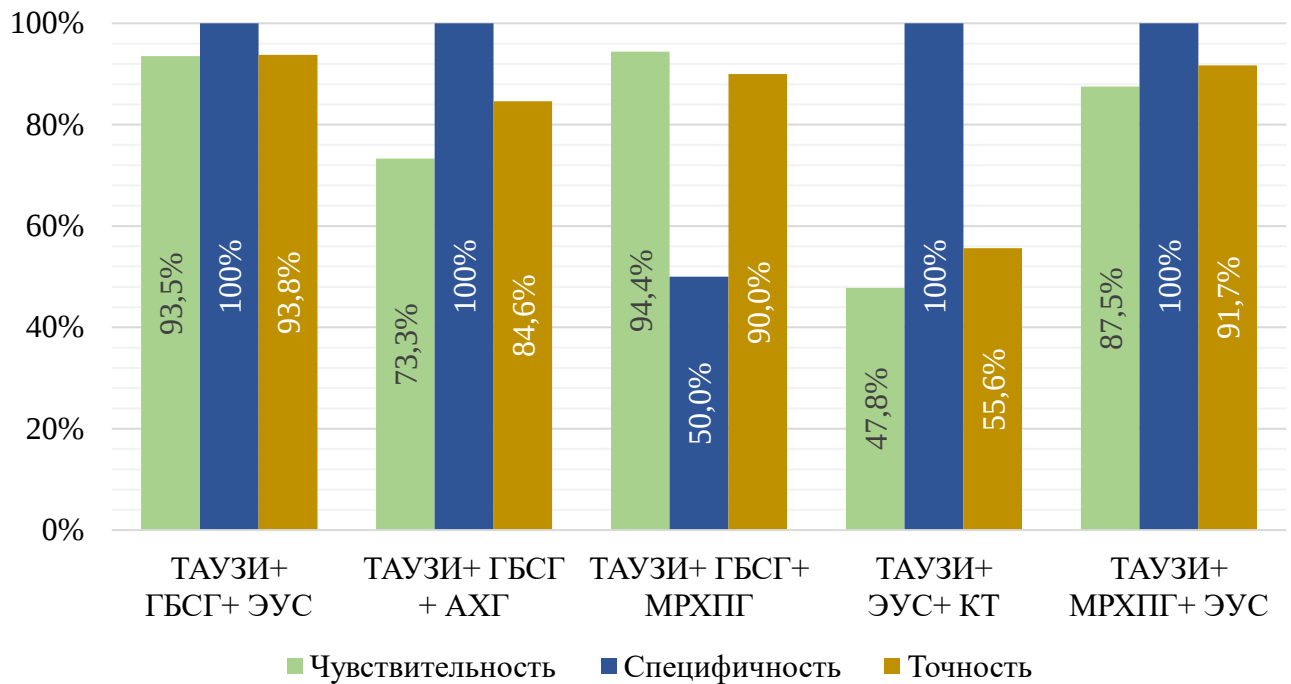


Рисунок 4.4 – Диагностическая эффективность различных сочетаний трех лучевых методов диагностики холедохолитиаза

Как видно, наиболее высокие значения чувствительности, специфичности и общей точности получены для сочетаний ТАУЗИ+ГБСГ+ЭУС и ТАУЗИ+МРХПГ+ЭУС. За их верный ответ необходимо считать совпадение 2 или 3 результатов каждого из исследований. Чувствительность комбинации таких методов, как ТАУЗИ+ГБСГ+АХГ и ТАУЗИ+ЭУС+КТ, снижена до 73% и 48% соответственно, поскольку в большом количестве случаев правильный ответ при наличии конкремента давал только один метод. Кроме того, сочетание ТАУЗИ+ЭУС+КТ (совпадение результатов двух или всех трех исследований) обладало наименьшей отрицательной прогностической ценностью из всех (25%), что говорит о том, что при отрицательном ответе данного сочетания существует максимальная вероятность ошибки. Поэтому, в случае применения ТАУЗИ+ГБСГ+АХГ или ТАУЗИ+ЭУС+КТ, необходимо ориентироваться преимущественно на результаты АХГ или ЭУС вне зависимости от ответа двух других методов. Специфичность и отрицательная прогностическая ценность комбинации ТАУЗИ+ГБСГ+МРХПГ резко снижена за счет недостаточного

количества наблюдений для ее точного расчета и, вероятнее всего, некорректна за счет ошибки репрезентативности.

Также нами отдельно проанализирована матрица ошибок, построенная исходя из того, что ответ в матрице (верный или неверный) всех трех методов совпадал. Несмотря на полученную высокую эффективность (чувствительность, специфичность и точность по 97%) такой результат (совпадение ответа всех трех методов в комплексе) был зарегистрирован только у 67 пациентов, что охватывало только 40,8% выборки и, соответственно, малоприменимо на практике.

В целом, добавление в предоперационный диагностический алгоритм третьего лучевого метода обусловлено неоднозначными результатами первых двух. Чаще всего такая ситуация возникала при назначении пары ТАУЗИ+ГБСГ, о чем говорит то, что практически половина ($N=78$, 47,56%) случаев с тремя лучевыми методами содержит эту пару, дополненную одним из высокоточных методов – ЭУС, МСКТ или АХГ. Эти результаты резонируют с ранее представленными, которые засвидетельствовали наименее оптимальную диагностическую эффективность ТАУЗИ+ГБСГ из всех проанализированных (см. таблицу 4.9). Что касается сочетания ТАУЗИ+ЭУС+КТ, то в нашей выборке КТ назначали преимущественно с целью диагностики сопутствующей патологии ($N=22$), для оценки холедохолитиаза непосредственно – только в 5 случаях (18,5%).

Пациентов с сочетанием ультразвукового исследования и сразу двух высокоточных методов (ТАУЗИ+МРХПГ+ЭУС) было небольшое количество ($N=12$), при этом у 4 из них МРХПГ выполнено амбулаторно, а непосредственно перед вмешательством диагноз был подтвержден при помощи ЭУС. У остальных 8 больных – МРХПГ дополнено ЭУС по причине сомнительного диагноза (мелкие/нечеткие сигналы выпадения или отсутствие выпадения сигнала при общей клинике холедохолитиаза). Это сочетание обладало наибольшей отрицательной прогностической ценностью (80%), то есть с наибольшей точностью исключало холедохолитиаз, когда его действительно не было.

Для определения оптимального сочетания количества и типов лучевых исследований, мы сравнили результаты вычисления всех критериев

диагностической эффективности между пациентами, которым выполняли одно, два или три лучевых исследования на дооперационном этапе. Поскольку среди пациентов с одним лучевым диагностическим методом подавляющему большинству выполняли ТАУЗИ (81,3%), то именно с ним были сравнены различные комбинации из 2 и 3 лучевых исследований.

На рисунке 4.5 объединены показатели чувствительности и специфичности различных сочетаний методов, которые были получены ранее.

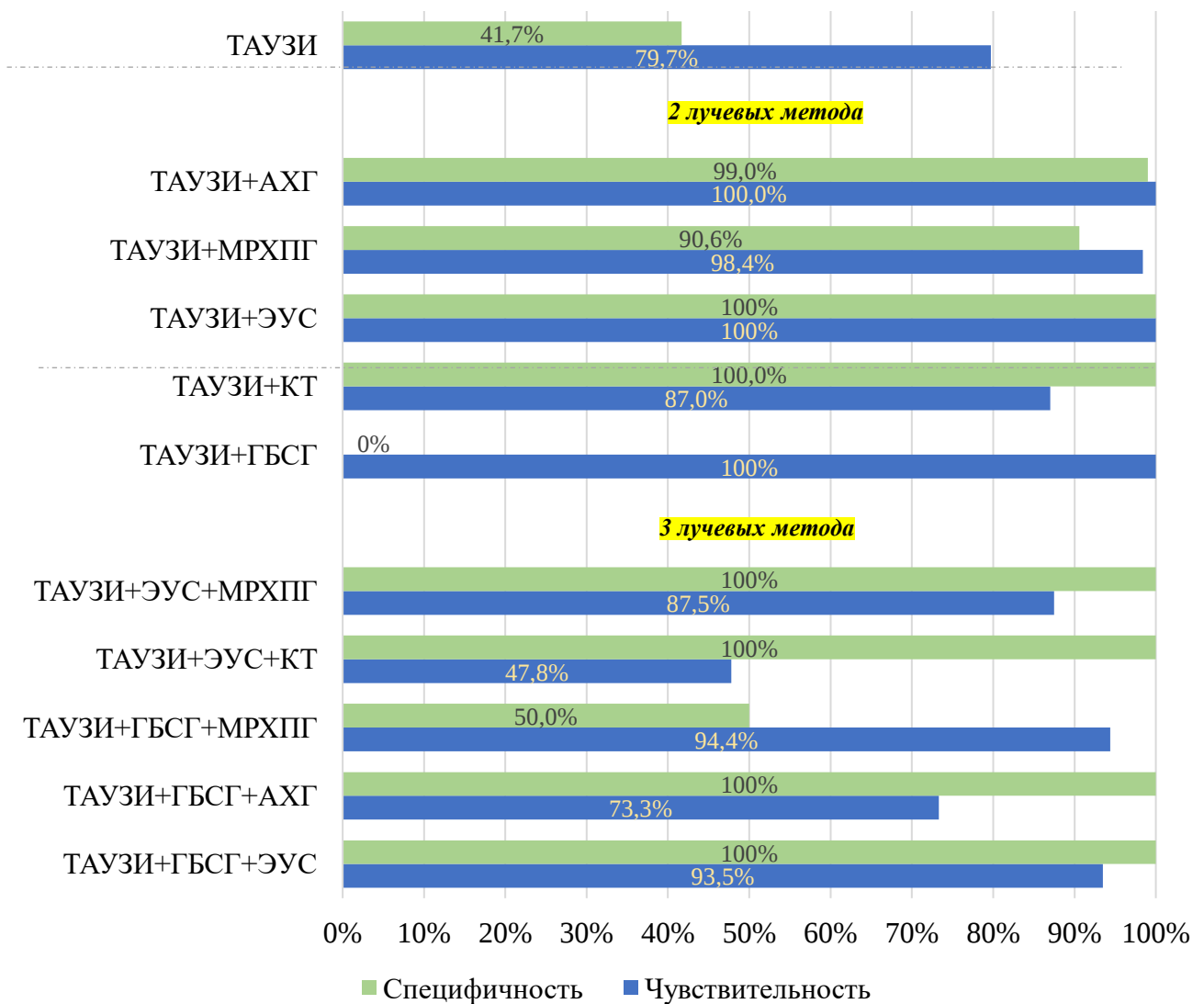


Рисунок 4.5 – Сравнение чувствительности и специфичности одного, двух и трех лучевых методов при диагностике холедохолитиаза

В целом, диагностическая точность любого сочетания методов эффективней, чем одиночное ТАУЗИ. При сравнении чувствительности и специфичности двух и

трех лучевых методов заметно, что сочетание двух методов представляется более эффективным в диагностике холедохолитиаза, чем сочетание трех. При сравнении диагностической эффективности различных сочетаний из двух лучевых исследований между собой, выявлено, что максимальной эффективностью обладали комбинации ТАУЗИ+АХГ, ТАУЗИ+ЭУС и ТАУЗИ+МРХПГ.

При сопоставлении диагностической эффективности различных сочетаний из трех лучевых исследований между собой, видно, что максимальной эффективностью обладали комбинации ТАУЗИ+ГБСГ+ЭУС и ТАУЗИ+ЭУС+МРХПГ.

Таким образом, на первом месте по диагностической точности выявления холедохолитиаза стояли такие методы как АХГ (чувствительность 97,7%, специфичность 100%, точность 99,4%), ЭУС (чувствительность 98%, специфичность 96,2%, точность 97,8%) и МРХПГ (чувствительность 98%, специфичность 90%, точность 95,4%). На втором месте – ГБСГ (чувствительность 93,7%, специфичность 100%, точность 99,4%), КТ (чувствительность 52%, специфичность 100%, точность 74%) и ТАУЗИ (чувствительность 60%, специфичность 93%, точность 70,6%). Из этого следует, что АХГ, МРХПГ или ЭУС могут быть применены как единственное лучевое исследование при невозможности использования нескольких. Остальные проанализированные модальности (ТАУЗИ, КТ и ГБСГ) должны быть сопровождаемы вторым лучевым исследованием. При этом чувствительность ТАУЗИ и КТ можно улучшить на 30% с условием учета повышенного или не повышенного уровня общего билирубина.

Анализ количества предоперационных лучевых методов показал, что наиболее диагностически точными можно считать сочетания двух лучевых методов, а именно - ТАУЗИ с АХГ (чувствительность 100%, специфичность 99%), ТАУЗИ с ЭУС (чувствительность 100%, специфичность 100%) и ТАУЗИ с МРХПГ (чувствительность 98,4%, специфичность 90,6%). При несовпадении результатов исследований – решающее значение в обозначенных парах принадлежит результатам АХГ, ЭУС или МРХПГ.

4.2 Определение способа эндоскопической литоэкстракции на этапе предоперационной лучевой диагностики

Исследование выполнено с целью выявления лучевого метода, по которому на предоперационном этапе с наибольшей точностью можно прогнозировать эндоскопическую тактику литоэкстракции: стандартную (без литотрипсии) или с внутрипротоковой контактной литотрипсией. Это представляется целесообразным для планирования транспапиллярного эндоскопического вмешательства и подготовки специализированного инструментария для литотрипсии у пациентов, которым по результатам предоперационной лучевой диагностики понадобится внутрипротоковое дробление конкремента с высокой степенью вероятности. При отсутствии необходимого оборудования и квалифицированных специалистов такие пациенты сразу или после проведения декомпрессии желчных протоков по показаниям могут быть маршрутизированы в стационары 2 и 3 уровня для оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

По данным многих авторов [79, 173, 179, 185, 209], диаметр конкремента, диаметр общего желчного протока и их соотношение чаще всего служат диагностическими критериями для принятия решения о выполнении стандартной литоэкстракции либо литоэкстракции с применением внутрипротоковой контактной литотрипсии. Эти измерения могут быть выполнены не только при ЭРХГ, но и любым другим лучевым диагностическим методом (кроме ГБСГ), что позволило провести их анализ на предоперационном этапе.

В таблице 4.12 представлены среднее, минимальное и максимальное значения результатов измерения диаметра конкремента и общего желчного протока по данным различных лучевых методов отдельно среди пациентов, которым выполняли контактную внутрипротоковую литотрипсию и среди пациентов, которым литотрипсия не требовалась.

Таблица 4.12 – Диаметр общего желчного протока и конкремента у пациентов без литотрипсии и с литотрипсией

Лучевой метод измерения	Объект измерения	Пациенты без литотрипсии				Пациенты с литотрипсией			
		N	диаметр, мм ср±сд. откл	min	max	N	диаметр, мм ср±сд откл	min	max
ТАУЗИ	ОЖП	597	10,13±3,6	3	26	60	14,37±5,83	4	30
	конкремент	369	8,68±4,19	2	28	44	13,67±7,13	3	40
АХГ	ОЖП	57	10,98±3,35	6	26	7	15,57±4,72	10	22
	конкремент	73	7,14±3,48	2	20	11	13,36±5,12	5	22
МРХПГ	ОЖП	93	11,61±3,72	4	21	4	19,5±9,54	10	30
	конкремент	87	7,13±3,62	2	16	4	19,38±9,25	10	30
КТ	ОЖП	72	10,94±3,85	4	22	6	16,5±7,77	7	29
	конкремент	33	7,91±3,52	2,5	18	5	16,8±5,97	12	27
ЭУС	ОЖП	184	10,57±3,51	4	21,7	17	16,71±6,23	8	30
	конкремент	171	6,64±3,11	2	15	19	15,47±7,03	5	33

Примечание: N - количество измерений, ср±сд. откл – среднее значение ± стандартное отклонение, ОЖП – общий желчный проток

Таблица 4.12 отображает заметную разницу в диаметре и общего желчного протока, и конкремента между пациентами с литотрипсией и без литотрипсии. На основе этих результатов измерений были построены диаграммы (рисунок 4.6 и рисунок 4.7), где проиллюстрирована упомянутая разница в диаметре общего желчного протока и конкремента между пациентами с литотрипсией и без литотрипсии. В некоторых случаях значения диаметра общего желчного протока и конкремента отличалась более чем в два раза (например, диаметр конкремента по данным КТ или по данным ЭУС).

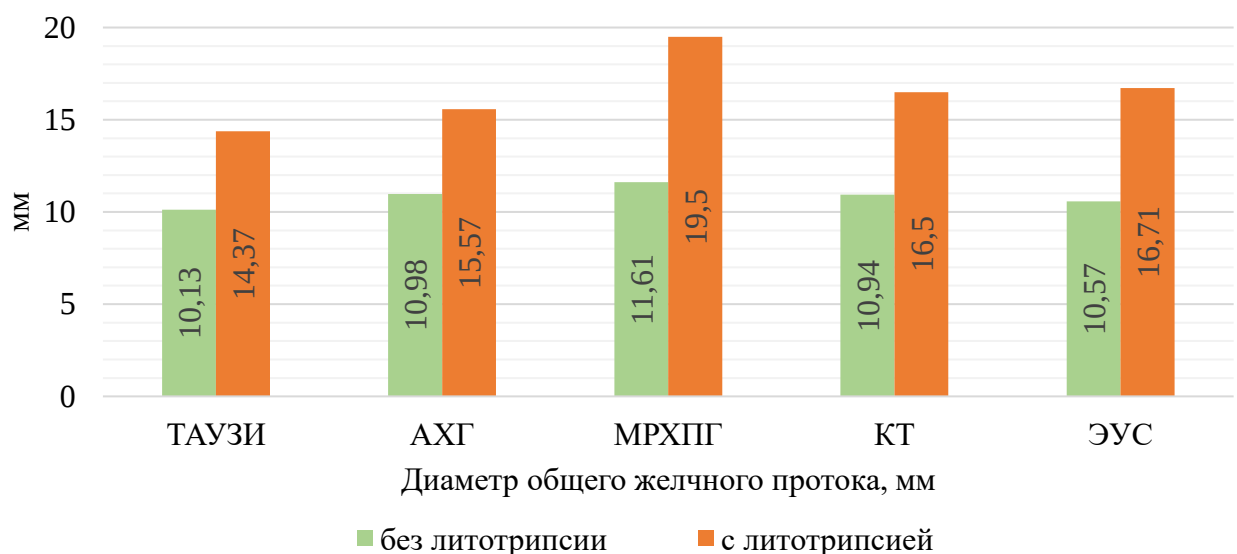


Рисунок 4.6 – Диаметр общего желчного протока у пациентов с литотрипсией и без литотрипсии по данным лучевой диагностики

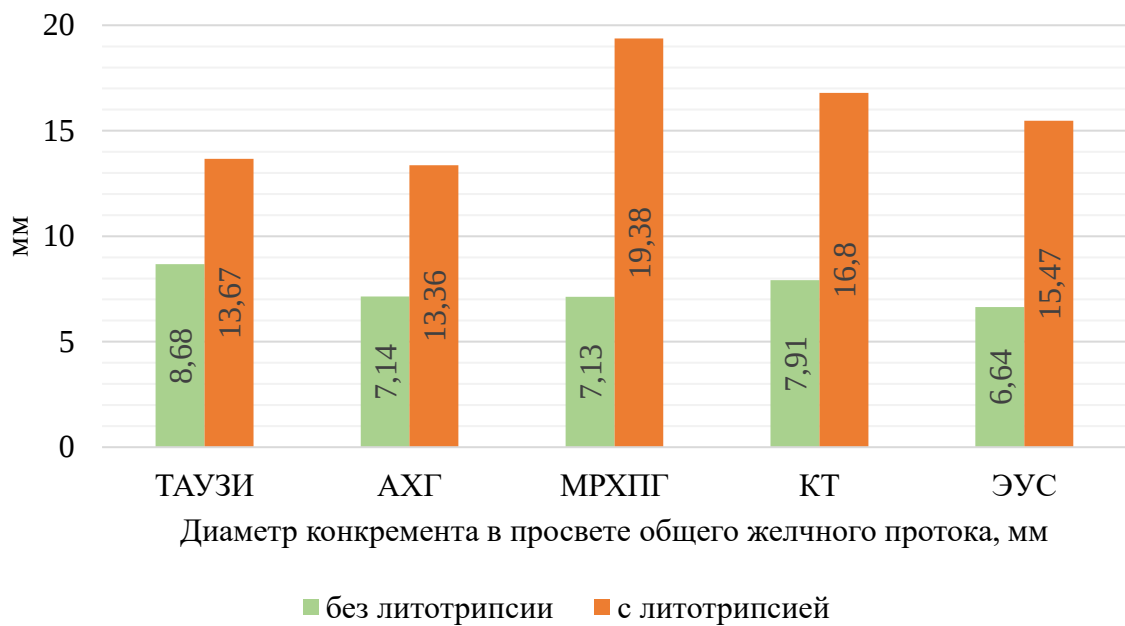


Рисунок 4.7 – Диаметр конкремента у пациентов с литотрипсией и без литотрипсии по данным лучевой диагностики

С целью определения достоверности выявленных различий диаметров общего желчного протока и конкремента между пациентами с литотрипсией и без литотрипсии, мы провели сравнительную оценку по u-test Манна-Уитни, результаты которой представлены в таблице 4.13.

Таблица 4.13 – Сравнительная оценка диаметра общего желчного протока и конкремента у пациентов без литотрипсии и с литотрипсией

Литоэкст- ракция	Сравниваемые параметры	p-value (Mann-Whitney)				
		ТАУЗИ	АХГ	МРХПГ	КТ	ЭУС
С ЛТ vs. без ЛТ	Диаметр ОЖП	$2,607 \times 10^{-15}$	0,001765	$2,296 \times 10^{-4}$	$2,709 \times 10^{-3}$	$1,291 \times 10^{-9}$
	Диаметр конкремента	$3,171 \times 10^{-11}$	$1,563 \times 10^{-6}$	$2,915 \times 10^{-8}$	$2,907 \times 10^{-5}$	$4,992 \times 10^{-19}$
Примечание: ЛТ – литотрипсия, ОЖП – общий желчный проток						

Статистически достоверное отличие значений диаметра общего желчного протока между пациентами с литотрипсией и без получено при измерении любым из представленных лучевых методов ($p\text{-value} < 0,05$). То же самое выявлено и при сравнении диаметра конкремента (таблица 4.13).

Поскольку оба критерия показали достоверные отличия между пациентами с литотрипсией и без литотрипсии, то для определения, какой из них в большей степени влияет на выбор метода литоэкстракции, мы провели линейный

регрессионный анализ. В качестве зависимых переменных взяли диаметр наиболее крупного конкремента, диаметр общего желчного протока и их соотношение для каждого из лучевых методов (таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Линейная регрессия зависимости литотрипсии от диаметра общего желчного протока, конкремента и их соотношения для каждого из лучевых методов диагностики

	Факторы	Показатели влияния факторов на выбор литотрипсии					
		b*	Ст. ош. b*	p-value	multiple R ²	adjusted R ²	Ст. ош. оценки
ТАУЗИ	Ø ОЖП	0,2083	0,0892	0,0201*	0,1363	0,1299	0,2868
	Ø конкремента	0,2043	0,1039	0,0499*			
	Ø ОЖП/ Ø конкремента	-0,0276	0,0893	0,7575			
АХГ	Ø ОЖП	-0,1830	0,2492	0,4659	0,3154	0,2773	0,2794
	Ø конкремента	0,8228	0,3222	0,0135*			
	Ø ОЖП/ Ø конкремента	0,2294	0,2319	0,3268			
МРХПГ	Ø ОЖП	-0,2598	0,1616	0,1114	0,3404	0,3177	0,1703
	Ø конкремента	0,9102	0,1926	8,778×10^{-6*}			
	Ø ОЖП/ Ø конкремента	0,3515	0,1416	0,0150*			
КТ	Ø ОЖП	-0,2094	0,2563	0,4204	0,3691	0,3060	0,2724
	Ø конкремента	0,8387	0,3334	0,0175*			
	Ø ОЖП/ Ø конкремента	0,2176	0,2979	0,4708			
ЭУС	Ø ОЖП	-0,0909	0,1310	0,4887	0,3030	0,2916	0,2426
	Ø конкремента	0,6971	0,1508	7,178×10^{-6*}			
	Ø ОЖП/ Ø конкремента	0,1937	0,1097	0,0792			

Примечание: Ø - диаметр, b* - стандартизированный коэффициент корреляции, - Ст.ош. – стандартная ошибка, multiple R² – множественный R квадрат, adjusted R² – скорректированный R квадрат. ОЖП – общий желчный проток. Цветом выделены факторы, которые имели достоверное влияние на метод литоэкстракции

В результате регрессионного анализа выявлено, что диаметр общего желчного протока имел достоверное влияние на выбор метода литоэкстракции только по данным ТАУЗИ, однако, учитывая очень слабый стандартизированный коэффициент корреляции (0,2), этим влиянием можно пренебречь. Диаметр конкремента, наоборот, оказывал достоверное влияние на выбор метода литоэкстракции сильной степени (от 0,7 до 0,9) по результатам измерений с помощью АХГ, МРХПГ, КТ и ЭУС. Соотношение «диаметр общего желчного

протока/диаметр конкремента» – было достоверным только по данным МРХПГ, однако здесь также получен слабый стандартизированный коэффициент корреляции (0,35), что не позволило принять данное соотношение во внимание.

Стоит отметить, что коэффициент детерминации для этих показателей достаточно низкий (не превышает 0,3), что указывает на наличие ряда других неучтенных факторов, влияющих на выбор метода литоэкстракции. Например, это может быть диаметр дистальной трети общего желчного протока и его отношение к диаметру конкремента, плотность конкремента и другие факторы. Однако в данной модели они не были учтены по причине отсутствия в описательной части протокола как необязательных структурных элементов.

Чтобы применять результаты измерения диаметра конкремента в качестве диагностического критерия для предварительного определения способа эндоскопической литоэкстракции, необходимо знать пороговое значение (*cut-off value*). Это значение представляет собой точку на измерительной шкале, определяющую тот или иной исход, в данном случае – выполнение литоэкстракции без литотрипсии или с литотрипсией. Для вычисления этой пороговой точки мы провели ROC-анализ диаметра конкремента по данным АХГ, МРХПГ, КТ и ЭУС. Все полученные данные в результате ROC-анализа приведены в виде таблицы с вычислением общей точности порогового значения (таблица 4.15).

Таблица 4.15 – Оценка диагностической эффективности порогового значения диаметра конкремента общего желчного протока по данным лучевых методов

	Пороговое значение диаметра конкремента	AUC	чувствительность	специфичность	точность
АХГ	10 мм	85,2%	81,8%	80,8%	81,0%
МРХПГ	9,75 мм	92,7%	100%	73,6%	74,7%
КТ	11,5 мм	94,2%	100%	87,9%	89,5%
ЭУС	11,5 мм	88,2%	73,7%	91,8%	90,0%
Примечание: AUC – area under the curve (площадь под кривой)					

На рисунке 4.8 отображены кривые, полученные в результате ROC-анализа, с выделением точки порогового значения диаметра конкремента, его чувствительности, специфичности и площади под кривой (AUC – *area under the*

curve), которые отражают то, насколько верно данное пороговое значение служит при выборе техники литоэкстракции.

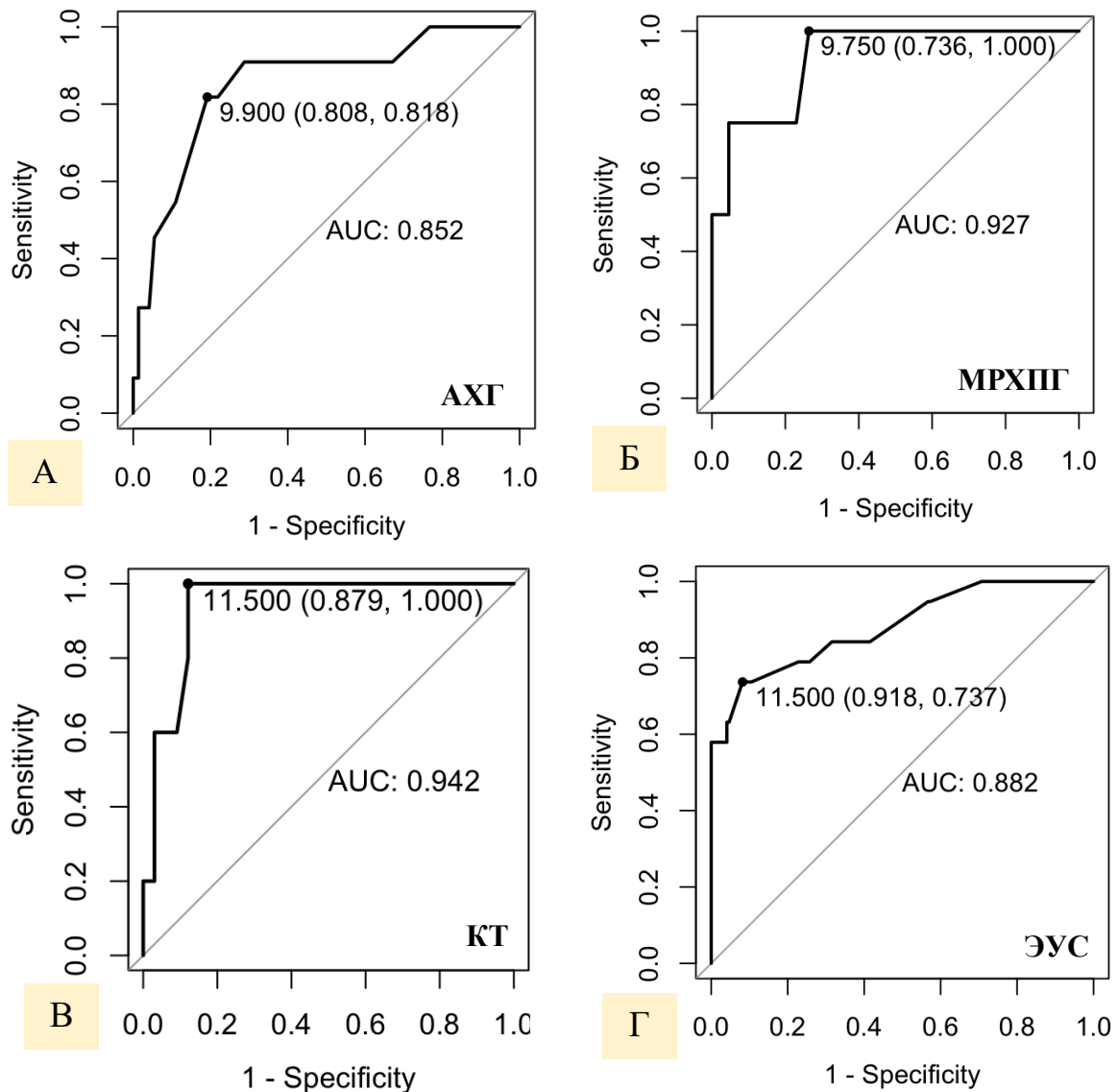


Рисунок 4.8 – ROC-кривые результатов измерений диаметра конкремента с количественной интерпретацией. А – по данным АХГ, Б – по данным МРХПГ, В – по данным КТ, Г – по данным ЭУС; точкой на кривой обозначено оптимальное пороговое значение диаметра конкремента общего желчного протока

Как видно из таблицы 4.15 и рисунка 4.8, по значениям общей точности на первом месте стоят результаты измерения диаметра конкремента методом ЭУС (точность 90%), на втором месте - методом КТ (точность – 89,5%), на третьем – методом АХГ (точность – 75%), а МРХПГ (точность – 75%) на последнем месте из-за своей сниженной специфичности. Однако при оценке чувствительности - максимальные значения были получены по данным МРХПГ и КТ (по 100%). У АХГ

и ЭУС чувствительность гораздо меньше (81,8% и 73,7% соответственно). Мы выделили результаты вычисления именно чувствительности по той причине, что попытки стандартной литоэкстракции в случаях, где требуется литотрипсия, могут привести к гораздо более тяжелым осложнениям (таким как вклинение литоэкстракционной корзины с захваченным конкрементом в наиболее узкой части общего желчного протока или ретродуоденальной перфорации в результате избыточной тракции), чем выполнение литотрипсии там, где она не требуется. Поэтому в данном случае, для предварительного принятия решения о способе литоэкстракции, в первую очередь необходимо опираться на данные МРХПГ, а во вторую очередь – на данные АХГ и/или ЭУС. Что касается КТ, то это исследование, как правило, не применяют для диагностики холедохолитиаза из-за его сниженной чувствительности и специфичности к рентген-негативным конкрементам.

Однако стоит отметить, что такая высокая чувствительность результатов измерений диаметра конкремента к выбору способа литоэкстракции, полученная для КТ и МРХПГ и соответствующие им ROC-кривые, приближенные к прямоугольному («идеальному») виду, вероятнее всего, в некоторой мере представляют ошибку статистического анализа. Это может быть связано со случайной ошибкой репрезентативности, возникающей при малом количестве наблюдений (4 измерения среди пациентов с литотрипсией по данным КТ и 5 измерений – по данным МРХПГ). Поэтому на практике стоит ожидать меньшую чувствительность этих методов.

Для тех случаев, когда нет возможности выполнить какое-либо лучевое исследование, или необходимо заменить одно исследование другим, мы оценили возможность экстраполяции данных измерений диаметра конкремента с одного лучевого исследования на другой. Для этого проведены сравнительная оценка по тесту Манна-Уитни и корреляционный анализ Пирсона между результатами измерений диаметра конкремента различными лучевыми методами (таблица 4.16). В данном случае о возможности экстраполяции будут свидетельствовать отсутствие достоверных отличий между измерениями ($p\text{-value} > 0,05$) и высокий коэффициент корреляции.

Таблица 4.16 – Сравнение результатов измерений диаметра конкремента общего желчного протока между лучевыми модальностями

Сравниваемые лучевые методы		p-value (u-test)	коэффициент корреляции Пирсона	p-value корреляции	95%CI
ТАУЗИ	АХГ	0,0125	0,71128	0,0009337	0,366; 0,884
	МРХПГ	0,00146	0,572335	0,0007673	0,273; 0,770
	КТ	0,8487	0,3661317	0,3325	-0,394; 0,829
	ЭУС	$5,433 \times 10^{-7}$	0,4991287	$3,637 \times 10^{-5}$	0,285; 0,666
АХГ	МРХПГ	0,5178	Недостаточное количество наблюдений		
	КТ	0,2131	Недостаточное количество наблюдений		
	ЭУС	0,2774	0,9155838	0,01039	0,405; 0,99
МРХПГ	КТ	0,0859	0,8585993	0,06246	-0,098; 0,99
	ЭУС	0,7823	0,980551	0,003246	0,729; 0,999
КТ	ЭУС	0,02716	0,6697971	0,04841	0,010; 0,923

Примечание: * - достоверное значение p-value. Цветом выделены строки, где диаметры общего желчного протока по сравниваемым методам значимо не отличаются друг от друга ($p > 0,05$)

Отсутствие достоверных различий в результатах измерений диаметра конкремента с сильным коэффициентом корреляции наблюдали только между двумя парами лучевых исследований – АХГ и ЭУС, а также МРХПГ и ЭУС. Это говорит о том, что результаты измерений диаметра конкремента могут быть взаимозаменяемыми только между исследованиями внутри обозначенных пар.

Таким образом, для предварительного прогнозирования способа эндоскопической литоэкстракции на предоперационном этапе следует опираться на результаты измерения диаметра наиболее крупного конкремента, полученные при выполнении АХГ, МРХПГ, ЭУС и КТ. Для каждого из этих методов вычислены пороговые значения диаметра конкремента (10 мм для АХГ, 9,75 мм для МРХПГ, 11,5 мм для КТ и ЭУС), определяющие способ литоэкстракции: значения выше пороговых предполагают литоэкстракцию с контактной внутрипротоковой литотрипсией, ниже пороговых – стандартную литоэкстракцию без литотрипсии.

Из проведенного исследования может быть предложена следующая схема предоперационной лучевой диагностики в условиях стационара:

1. ТАУЗИ с учетом уровня общего билирубина (норма или гипербилирубинемия).
2. АХГ или ЭУС или МРХПГ для подтверждения диагноза.

3. Для предварительного прогнозирования способа эндоскопической литоэкстракции на предоперационном периоде – рекомендовано измерение поперечного диаметра конкремента по данным ЭУС, АХГ или МРХПГ и сравнение с пороговыми значениями.

В целом, полученные значения диагностической эффективности диаметра конкремента, как критерия выбора способа литоэкстракции на предоперационном этапе, не являются оптимальными. Это подразумевает использование диаметра конкремента по данным предоперационной лучевой диагностики только в качестве вспомогательного критерия. Для принятия окончательного решения о способе литоэкстракции необходимо основываться на данных эндоскопической ретроградной холангиографии.

4.3 Определение способа эндоскопической литоэкстракции по данным ретроградной холангиографии

Как правило, решение о способе литоэкстракции – стандартном (с помощью литоэкстракционной корзины и/или баллона) или необходимости выполнения литотрипсии (лазерной, электрогидравлической или механической) принимают интраоперационно, основываясь на результатах измерений диаметра общего желчного протока и конкремента, выполненных по ретроградным холангиограммам. Однако единой концепции для принятия решения нет, и такая оценка не включает всех аспектов, которые могут повлиять на выбор способа литоэкстракции.

Поэтому с целью создания алгоритма оценки ретроградных холангиограмм, который бы охватывал максимальное количество параметров и оптимизировал выбор способа эндоскопической литоэкстракции (с литотрипсией или без литотрипсии) мы проанализировали данные холангиограмм при литоэкстракциях с литотрипсией и без таковой. Из 885 литоэкстракций, вошедших в выборку, 813 (91,86%) выполнили при помощи стандартной техники, а 72 (8,14%) процедуры – с применением литотрипсии. Для проведения обозначенного анализа, к случаям с литотрипсией отнесены пациенты, которым требовалось выполнение литотрипсии,

но она не была выполнена ввиду различных причин (N=15). Из выборки исключены: 1) вмешательства, где выполняли холедохолитоэкстракцию без рентген-контроля с прямой визуализацией через холангиоскоп; 2) где конкремент не был выявлен по данным ретроградной холангиографии; 3) где в описательной части протокола операции отсутствовали результаты измерения диаметра конкремента при условии недоступности архивных рентгеновских снимков проведенной ретроградной холангиографии (N=109). Таким образом, в исследование вошли всего 776 случаев холедохолитоэкстракции, из них в 696 случаях проведена стандартная литоэкстракция, а в 80 - было необходимо выполнение внутривнутрипротоковой контактной литотрипсии.

Для определения достоверных различий по гендерно-возрастным, анамнестическим, биохимическим данным, а также результатам лечения между пациентами, которым выполняли литотрипсию, и пациентами без литотрипсии, мы провели сравнительный статистический анализ с применением теста Манна-Уитни и точного теста Фишера (Таблица 4.17 и Таблица 4.18).

Таблица 4.17 – Некоторые общие данные эндоскопических вмешательств у пациентов с литотрипсией и без литотрипсии

Параметры		Пациенты без ЛТ	Пациенты с ЛТ	p-value
Количество манипуляций		696 (89,7%)	80 (10,3%)	-
Пол	м	249 (35,8%)	22 (27,5%)	0,1414 (χ^2)
	ж	447 (64,2%)	58 (72,5%)	
Возраст, лет		63,4±17,04	68,7±15,92	0,00746*(u-test)
Холецистэктомия в анамнезе		143 (18,4%)	23 (28,8%)	0,0901 (χ^2)
Литоэкстракция в анамнезе		78 (10,1%)	19 (23,8%)	0,001315 (χ^2)
Длительность вмешательства, мин		57,06±34,3	133,25±63,48	4,4×10⁻¹⁶*(u-test)
Повторное вмешательство в одну госпитализацию		54 (7,0%)	13 (16,3%)	0,0104* (χ^2)
Послеоперационные осложнения		90 (11,6%)	16 (20,0%)	0,0812 (χ^2)
Койко-дни		10,6±7,6	12,7±6,3	0,04697* (u-test)
Смертность		30 (3,9%)	3 (3,8%)	0,8140 (χ^2)
Примечание: ЛТ – литотрипсия, * - достоверное отличие				

Как видно из Таблицы 4.17, пациенты с литотрипсией и без литотрипсии достоверно не отличались по половому составу, анамнезу, количеству

послеоперационных осложнений и смертности. Ожидается, что средняя длительность операции и количество повторных вмешательств были в два раза больше среди пациентов с литотрипсией. Последнее, вероятнее всего, связано со случаями, где с первого раза не смогли удалить сложные конкременты, или требовалось несколько сеансов дробления. Также отмечено, что пациенты с выполненной литотрипсией в среднем были на 5 лет старше пациентов, которым таковая не требовалась. Количество койко-дней у пациентов с литотрипсией в среднем было больше, однако разница пограничная (p -value 0,04697) и ей можно пренебречь. При сравнительном анализе биохимических показателей функции печени достоверные отличия были определены только по уровням АЛТ и АСТ. По остальным биохимическим тестам – достоверной разницы результатов измерений не выявлено (таблица 4.18).

Таблица 4.18 – Сравнение биохимических показателей функции печени у пациентов с литотрипсией и без литотрипсии

Биохимический показатель	Пациенты без ЛТ		Пациенты с ЛТ		p-value (u-test)
	N	Ср. знач.±ст. отклон.	N	Ср. знач.±ст. отклон.	
Общий билирубин, ммоль/л	653	72,53±67,3	71	87,4±107,14	0,1239
Прямой билирубин, ммоль/л	625	48,25±51,2	17	55,74±66,7	0,2576
АЛТ, Ед/л	614	250,3±260,9	68	170,7±218,8	0,015632*
АСТ, Ед/л	614	199,3±245,9	69	126,8±120,8	0,015995*
ЩФ, Ед/л	341	317,4±468,9	35	370,2±294	0,515
ГГТ, Ед/л	163	529,9±505	17	360,9±354,4	0,181
Примечание: ЛТ – литотрипсия, * - достоверное отличие, ср. знач.±ст. отклон. - среднее значение ± стандартное отклонение, N – количество					

В целом, по большинству параметров пациенты с литотрипсией и без литотрипсии сопоставимы между собой.

При анализе ретроградных холангиограмм мы выделили характеристики конкрементов и желчных протоков, которые на наш взгляд могли влиять на выбор способа литоэкстракции. А именно: поперечный диаметр дефекта наполнения (конкремента) или самого крупного дефекта наполнения если их несколько - D_s , диаметр общего желчного протока проксимально от самого крупного дефекта

наполнения (как правило, наиболее широкий участок желчного протока) - D_1 , диаметр общего желчного протока на уровне самого крупного дефекта наполнения - D_2 , диаметр общего желчного протока на уровне дистальной трети, примерно на 1 см выше уровня сфинктера Одди - D_3 (обычно наиболее узкая часть протока). Указанные точки измерения схематично отображены на рисунке 4.9. Стоит отметить, что при инъекции контрастного препарата или проведении инструментария внутри протока чаще всего конкремент смещался, однако за основу наших измерений мы брали именно статичную рентгенограмму. Кроме того, при введении контрастного вещества, особенно у пациентов с повторным вмешательством, в протоки часто попадали пузырьки воздуха, которые мимикрировали дефекты наполнения, образуемые от конкрементов. В таком случае для дифференциальной диагностики мы оценивали скорость передвижения и статичность формы дефектов наполнения.

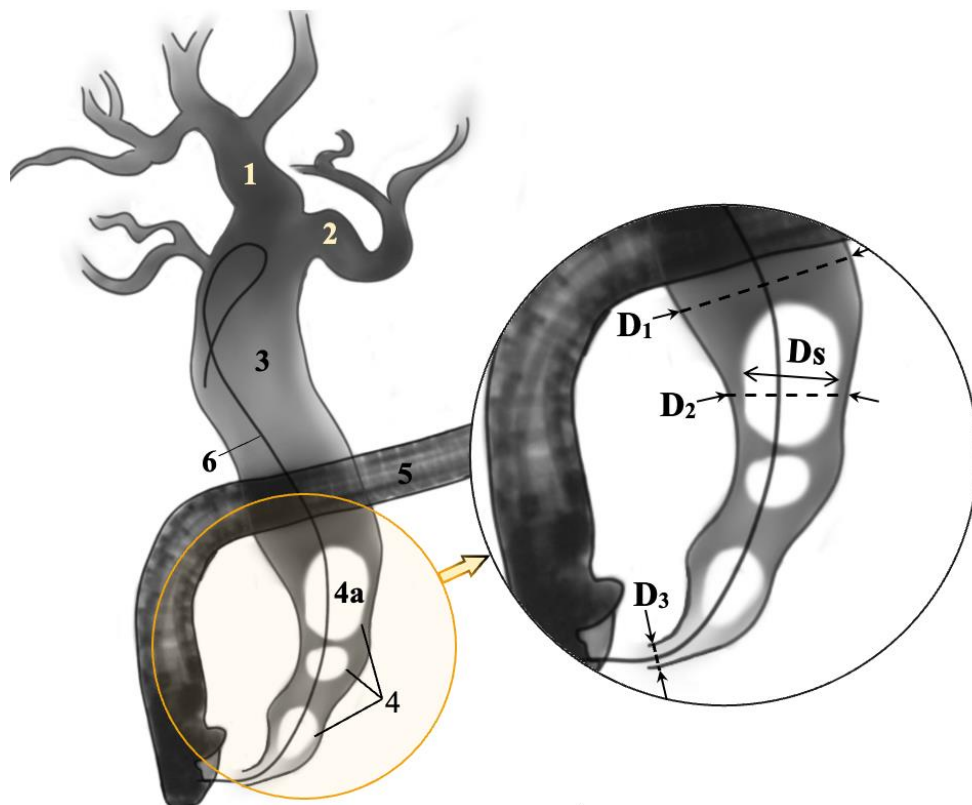


Рисунок 4.9 – Схематичное изображение ретроградной холангиограммы

Цифрами на рисунке обозначены: 1 – правый долевой проток; 2 – левый долевой проток; 3 – гепатикохоледох; 4 – дефект наполнения, 4a – самый крупный дефект наполнения; 5 – дуоденоскоп; 6 – струна-проводник; D_1 – диаметр протока над конкрементом; D_2 – диаметр общего желчного протока на уровне самого крупного дефекта наполнения; D_3 – диаметр общего желчного протока в дистальной трети; D_s – диаметр самого крупного дефекта наполнения.

Для характеристики контуров дефекта заполнения мы использовали следующие понятия: четкость и нечеткость, ровность и неровность контуров (рисунок 4.10).

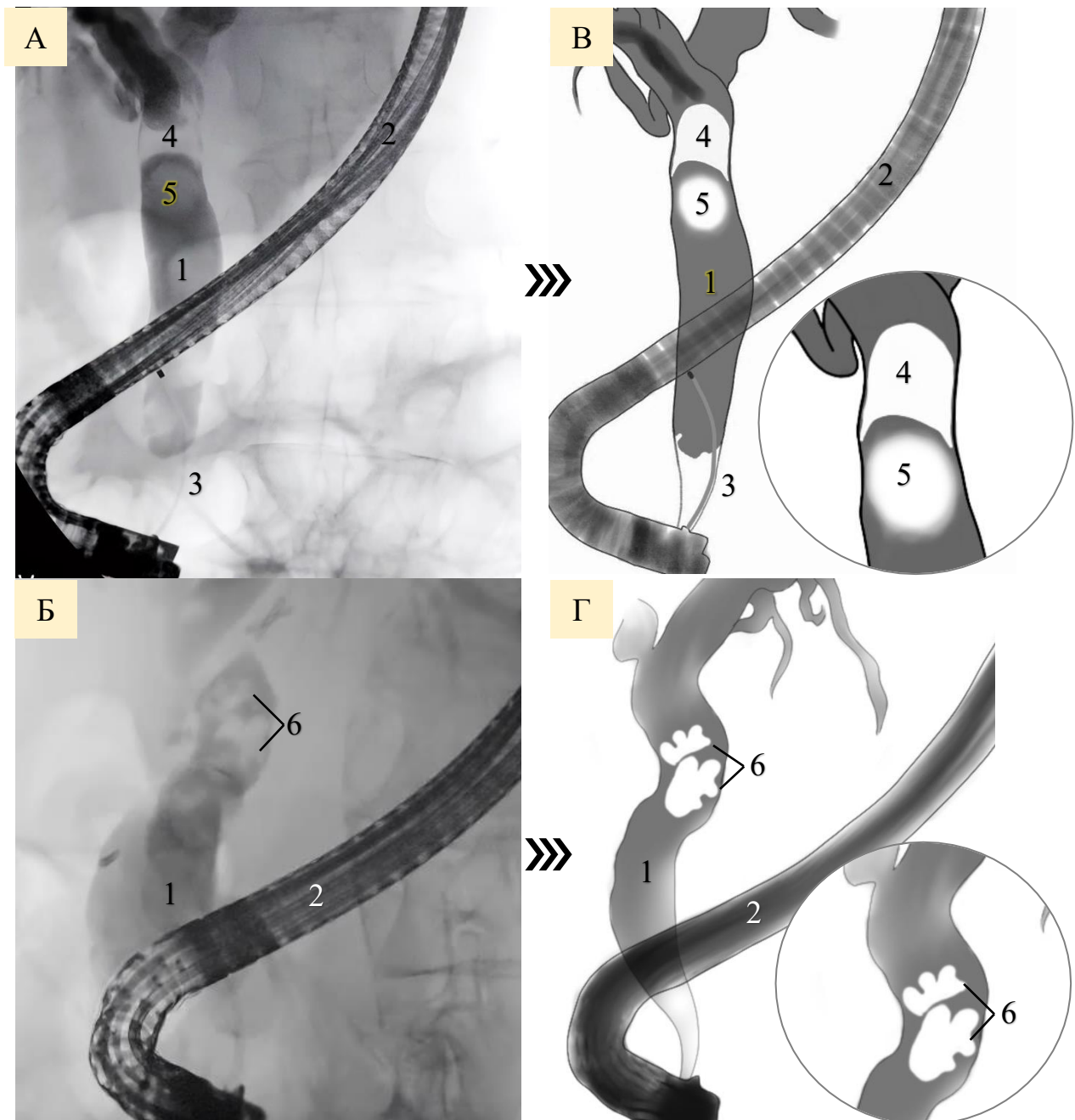


Рисунок 4.10 – Ретроградные холангиограммы и их схемы.

А, Б – ретроградные холангиограммы, В, Г – схемы холангиограмм

Цифрами на рисунке обозначены: 1 – гепатикохоледох, 2 – дуоденоскоп, 3 – катетер, 4 – дефект заполнения с четкими ровными контурами, 5 – дефект заполнения с нечеткими контурами, 6 – дефект заполнения с четкими неровными контурами.

Под четкостью или нечеткостью контура мы понимали наличие резкой или размытой (стертой) линии на границе двух сред (в данном случае – конкремента и

окружающей жидкости). Дефект наполнения расценивали как «четкий» в случае, если резкая линия контура занимала $\geq 50\%$ от периметра дефекта наполнения, в противном случае – дефект наполнения относили к «нечеткому». Ровными контурами дефекта наполнения считали плавность линии периметра дефекта наполнения без впадин или выступов [125]. Неровным считали контур при наличии мелких выступов и впадин профиля периметра дефекта наполнения.

По выделенным рентгенологическим характеристикам общего желчного протока и дефекта наполнения мы провели сравнительный статистический анализ между пациентами с литотрипсией и без литотрипсии, результаты которого приведены в таблице 4.19.

Таблица 4.19 – Сравнение параметров ретроградных холангиограмм в группе больных со стандартной литоэкстракцией и в группе с литотрипсией (N=527)

Параметры холангиограмм		Литоэкстракция без литотрипсии (N=449)	Литоэкстракция с литотрипсией (N=78)	p-value	95% CI
D ₁ , мм		13,6±4,3	18,4±6,8	$2,73 \times 10^{-8*}$	-6,4; -3,25
D ₂ , мм		11,65±3,8	16,8±5,05	$3,9 \times 10^{-14*}$	-6,3; -4
D ₃ , мм		7,81±3	7,24±3,65	0,2041	-1,4; 0,3
D ₁ /D ₃		2,03±0,8	2,54±1,2	$1,16 \times 10^{-6*}$	-0,7; -0,3
Ds, мм		9,05±3,4	14,19±4,5	$2,2 \times 10^{-16*}$	-
Контур дефекта наполнения	четкие	526 (99,8%)	66 (85%)	$2,81 \times 10^{-8*}$	-
	нечеткие	1 (0,2%)	12 (15%)		
	ровные	250 (55,7%)	56 (71,8%)	0,0078*	-
	неровные	199 (44,3%)	22 (28,2%)		
Ds/D ₂		0,81±0,14	0,91±0,15	$2,5 \times 10^{-6*}$	-0,1; -0,06
Ds/D ₃		1,45±0,53	2,13±0,71	$8,64 \times 10^{-12*}$	-0,9; -0,5
Примечание: * - различие в значениях статистически достоверно, 95% CI – 95%-ый доверительный интервал					

Как видно, достоверные отличия между пациентами с литотрипсией и без литотрипсии были получены по следующим параметрам: D₁, D₂, D₁/D₃, Ds, Ds/D₂, Ds/D₃, и по характеру контуров (четкие/нечетки и ровные/неровные). Отсюда следуют, что все эти измерения могут быть включены в алгоритм определения способа эндоскопической литоэкстракции.

Первым этапом алгоритма необходимо локализовать наиболее крупный дефект наполнения и измерить его поперечный диаметр (Ds), поскольку самые

значимые отличия ($p\text{-value } 2,2 \times 10^{-16}$) были получены при сравнении диаметров дефекта наполнения.

Для определения оптимальных точек отсечения диаметра конкремента, которые бы служили диагностическим критерием выбора того или иного способа литоэкстракции, мы провели сравнительный статистический анализ количества литоэкстракций без литотрипсии и с литотрипсией в зависимости от диаметра максимального дефекта наполнения. У пациентов с поперечным диаметром дефекта наполнения <8 мм литотрипсию не проводили ни в одном из 213 случаев, с размерами дефектов наполнения 8-18 мм к литотрипсиям прибегали в 57 из 348 случаев (16,4%), а у пациентов с дефектами наполнения >18 мм литотрипсия была применена в 21 из 23 случаев (91,3%). Все различия по получившимся группам были статистически достоверными по точному тесту Фишера (таблица 4.20).

Таблица 4.20 – Сравнительный статистический анализ методов литоэкстракции в зависимости от диаметра дефекта наполнения в просвете желчных протоков

Анализируемые параметры		Количество литоэкстракций			p-value (χ^2)
		С литотрипсией	Без литотрипсии	всего	
Диаметр дефекта наполнения	<8 мм	0	213	213	$<1 \times 10^{-10}$ *
	8-18 мм	57	234	291	
	>18 мм	21	2	23	
всего		78	449	527	
Примечание: * - различие в значениях статистически достоверно					

Таким образом, при $D_s < 8$ мм рекомендовано выполнение стандартной литоэкстракции, а при $D_s > 18$ мм - применение внутривнутрипротоковой литотрипсии.

Клинический пример 1 ($D_s < 8$ мм). Больная У., 49 лет. Из анамнеза известно, что ЖКБ выявлена 4 года назад. Периодически появлялись боли в правом подреберье, однако самостоятельно купировались после приема спазмолитика. В анамнезе оперативных вмешательств на желчном пузыре или желчных протоках не отмечает. За 1 день до поступления в стационар отметила появление боли в верхних отделах живота, пожелтение склер и кожных покровов. В биохимическом анализе крови: АЛТ- 145 Ед/л, АСТ- 134 Ед/л, общий билирубин 78,1 мкмоль/л. По данным ТАУЗИ общий желчный проток расширен до 0,8 см, в просвете отмечается конкремент до 0,5 см в диаметре. По данным МРХПГ – определяется выпадение

сигнала диаметром до 5 мм в ретродуоденальной части общего желчного протока. Пациентке показано выполнение эндоскопической холедохолитоэкстракции.

Интраоперационно, под общим наркозом: дуоденоскоп последовательно проведен в пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку. В просвете желудка и кишки большое количество светлой желчи. По задне-медиальной стенке вертикальной порции двенадцатиперстной кишки визуализируется большой дуоденальный сосочек (БДС) шаровидной формы до 1,0 см в диаметре, устье щелевидное до 0,2 см. Выполнена селективная катетеризация общего желчного протока катетером. Введено 20 мл водорастворимого рентгенконтрастного вещества в разведении 1:3. Контрастированы вне- и внутрипеченочные желчные протоки. Тень общего желчного протока в средней трети негетогенная за счет одного дефекта наполнения овальной формы, с поперечным диаметром (D_s) 5 мм, просвет протока на уровне дефекта наполнения (D_2) – 6 мм, в дистальной трети общего желчного протока (D_3) – 3 мм (рисунок 4.11).

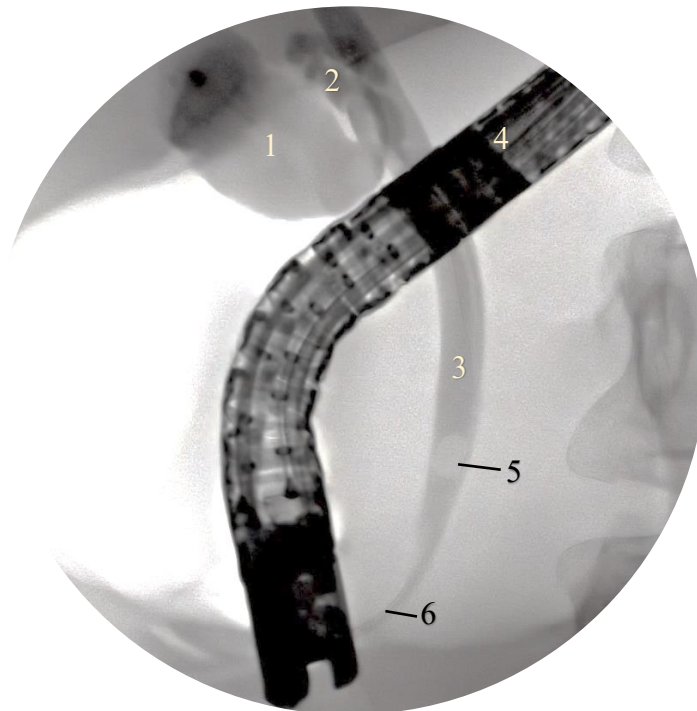


Рисунок 4.11 – Ретроградная холангиограмма больной У., D_s 5 мм

Цифрами на рисунке обозначены: 1 – желчный пузырь; 2 – пузырный проток; 3 – общий желчный проток; 4 – дуоденоскоп; 5 – дефект наполнения; 6 – катетер.

Согласно предлагаемому алгоритму, пациентам с дефектами наполнения такого диаметра (<8 мм) рекомендована стандартная литоэкстракция без

применения литотрипсии. Выполнена типичная ЭПСТ длиной 1,1 см, кровотечения нет. При ревизии общего желчного протока корзиной Dormia выделился один конкремент и небольшое количество сладжа. Время операции – 35 минут. В послеоперационном периоде наблюдалась гиперамилаземия (амилаза 153 Ед), был назначен Октреотид. В течение двух дней амилаза вернулась в пределы нормальных значений (91 Ед перед выпиской).

Клинический пример 2 ($D_s > 18$ мм). Больная Д., 85 лет. Больной за 6 месяцев до настоящего поступления было выполнено чрескожное чреспеченочное дренирование желчного пузыря по поводу ЖКБ и острого холецистита. Накануне поступления пациентка отметила появление нарастающей боли в правом подреберье и в области установки дренажной трубки. В анамнезе – вмешательство на желчных протоках по поводу холедохолитиаза 2 года назад. При объективном осмотре – живот болезненный при пальпации в правом подреберье, кожные покровы и склеры обычной окраски. По микрохолецистостоме 250 мл желчи в сутки. По данным ТАУЗИ – общий желчный проток расширен до 1,3 см, в просвете лоцируется включение повышенной эхогенности, дающее акустическую тень размерами 1,1 x 0,8 см (конкремент). По данным антеградной холангиографии – тень общего желчного протока неомогенная за счет дефекта заполнения овальной формы размерами 19x25 мм, с замедлением сброса контрастного вещества в просвет 12пк, просвет общего желчного протока над конкрементом – 24 мм. Биохимический анализ крови – без особенностей. Больной рекомендовано выполнение литоэкстракции и холецистэктомии. Первой выполнена эндоскопическая холедохолитоэкстракция.

Ход операции: дуоденоскоп проведен в пищевод, желудок, затем в двенадцатиперстную кишку. В вертикальном отделе двенадцатиперстной кишки по медиальной стенке определяется БДС, продольная складка не выражена, БДС не увеличен, устье его 0,2 см. Выполнена селективная катетеризация общего желчного протока. Введено 20 мл контрастного вещества: выявлен крупный дефект заполнения диаметром 19 мм (рисунок 4.12) в средней трети общего желчного протока.

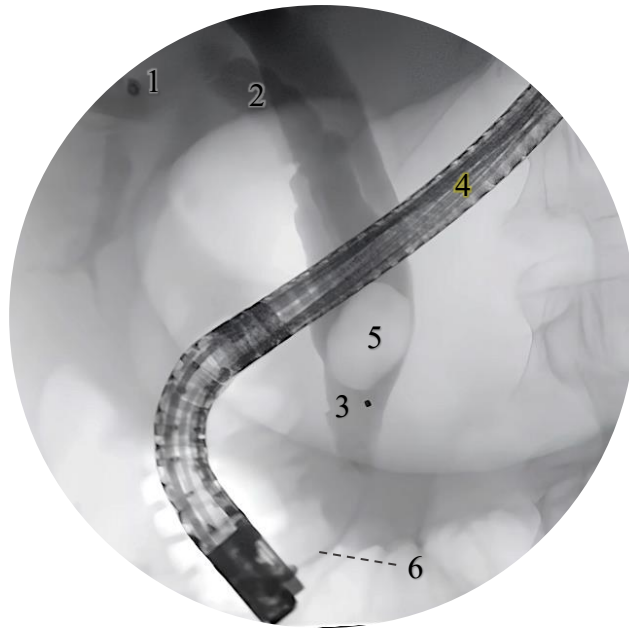


Рисунок 4.12 - Ретроградная холангиограмма больной Д., Ds 19 мм

Цифрами на рисунке обозначены: 1 – желчный пузырь; 2 – пузырный проток; 3 – общий желчный проток; 4 – дуоденоскоп; 5 – дефект наполнения; 6 – катетер

Такой диаметр конкремента, согласно алгоритму, предполагает выполнение литотрипсии вне зависимости от каких-либо других факторов. По струнепроводнику выполнена холангиоскопия при помощи системы SpyGlass. Визуализированы расширенные вне- и внутрипеченочные желчные протоки. В просвете общего желчного протока отмечается крупный конкремент с гладкими ровными контурами. Под эндоскопическим контролем выполнена электрогидравлическая литотрипсия с частотой импульсов 30, мощность - высокая. После чего с помощью корзины Дормиа выполнена литоэкстракция фрагментов конкрементов и сладжа. Время вмешательства 130 минут, послеоперационный период без осложнений.

При D_s в диапазоне от 8 до 18 мм включительно для принятия решения о дальнейших действиях необходимо учитывать дополнительные параметры, которые определены на следующем этапе исследований.

Вторым этапом алгоритма для пациентов с диаметром конкремента, находящимся в диапазоне от 8 до 18 мм включительно, необходимо оценить четкость/нечеткость контуров самого крупного дефекта наполнения. В нашей выборке среди пациентов с диаметром дефекта наполнения 8-18 мм (N=291), у 29

пациентов (10%) дефекты наполнения были оценены как нечеткие (Таблица 4.21). Из них, только одному была выполнена внутривидовая литотрипсия.

Таблица 4.21 – Сравнительный анализ контуров дефекта наполнения между пациентами без литотрипсии и с литотрипсией в группе с размером конкремента 8-18 мм (N=291)

Ds от 8 до 18 мм	Пациенты с литотрипсией	Пациенты без литотрипсии	Всего, N	p-value (χ^2)
четкие контуры (N)	56 (21,4%)	206 (78,6%)	262	0,021*
нечеткие контуры (N)	1 (3,4%)	28 (96,6%)	29	
Примечание: * - статистически значимая разница, N – количество				

Из таблицы 4.21 видно, что параметр четкости/нечеткости контуров имел статистически значимую разницу между пациентами с литотрипсией и без. На основе полученной достоверной статистической значимости (p-value 0,021), был сделан вывод, что дефекты наполнения с нечеткими контурами в диапазоне значений диаметра 8-18 мм не требуют литотрипсии. Таким образом, при D_s от 8 до 18 мм с нечеткими контурами – рекомендована стандартная литоэкстракция.

Клинический пример 3 (диапазон D_s 8-18 мм, контуры нечеткие). Пациент Л., 72 года. Поступил в приемное отделение с жалобами на постоянную ноющую боль в правом подреберье. Из анамнеза известно, что пациент страдает ЖКБ на протяжении 6 лет, вмешательств на желчных протоках не было. Также за два дня до поступления больному амбулаторно была выполнена МР-холангиография, по результатам которой был выявлен холедохолитиаз. При объективном осмотре отмечается субиктеричность склер и кожных покровов, болезненность живота при пальпации в правом подреберье. При биохимическом анализе крови отмечалось незначительное повышение некоторых ферментов печени: АЛТ 48,1 Ед/л (норма до 45), Ед/л, ГГТ – 71,7 Ед/л (норма до 55), повышение общего билирубина до 28,63 мкмоль/л (норма до 21), щелочная фосфатаза 148,1 (норма до 120). АСТ не повышен - 30,9 Ед/л. По данным ультразвукового исследования – общий желчный проток диаметром до 16 мм, в просвете его лоцируется конкремент до 10 мм, желчный пузырь расширен, содержит несколько крупных конкрементов. Больной подан в операционную.

Интраоперационно: дуоденоскоп заведен в просвет двенадцатиперстной кишки. БДС типично расположен. Отмечается желчь в просвете кишки. Выполнена канюляция общего желчного протока. При ретроградном контрастировании – на уровне средней трети общего желчного протока выявлен дефект наполнения неправильной овальной формы поперечным диаметром (D_s) 15,0 мм, просвет протока на уровне дефекта наполнения (D_2) – 16 мм, в дистальной трети общего желчного протока (D_3) – 6 мм (рисунок 4.13).

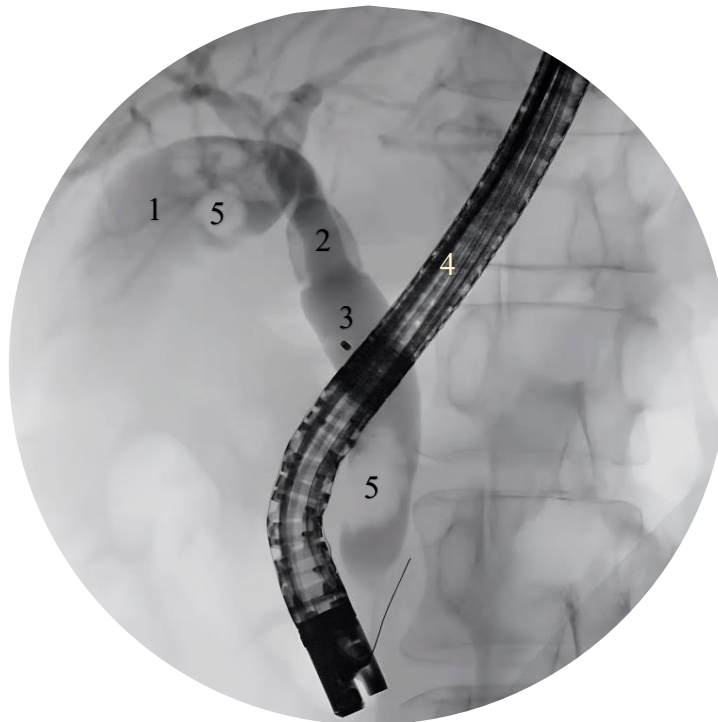


Рисунок 4.13 - Ретроградная холангиограмма пациента Л.,
 D_s 15 мм, контуры нечеткие

На рисунке цифрами обозначены: 1 – желчный пузырь; 2 – пузырный проток; 3 – общий желчный проток; 4 – дуоденоскоп; 5 – дефект наполнения

Контуры дефекта наполнения оценены как нечеткие и неровные по большей части периметра дефекта. Согласно алгоритму, литотрипсия в таком случае не требуется. Ход операции: при ревизии общего желчного протока корзиной Дормиа и литоэкстракционным баллоном без технических сложностей удален конкремент овальной формы размерами 16х1,5 см мягкой консистенции и большое количество сладжа. Выполнена санация желчного дерева. Время операции – 45 минут. Послеоперационных осложнений после литоэкстракции не наблюдалось.

Нечеткость контуров дефекта в данном случае свидетельствовала об относительно мягкой консистенции конкремента. Это было подтверждено при прямой визуализации после извлечения в просвет двенадцатиперстной кишки: конкремент мягкой консистенции и большое количество сладжа. В данном случае применение предлагаемого нами способа позволило избежать ненужной литотрипсии.

При D_s от 8 до 18 мм с четкими контурами – для принятия решения о методе литоэкстракции необходимо учитывать дополнительные параметры, обозначенные в следующем этапе алгоритма.

Третьим этапом определяли параметры, достоверно влиявшие на выбор способа литоэкстракции у пациентов с диаметром наиболее крупного дефекта 8-18 мм с четкими контурами. Был проведен сравнительный статистический анализ всех ранее рассмотренных параметров ретроградных холангиограмм (за исключением четкости/нечеткости контуров) и биохимических маркеров функции печени с помощью t-test Стьюдента или точного теста Фишера (Таблица 4.22).

Таблица 4.22 – Сравнительная оценка показателей ретроградных холангиограмм и биохимических маркеров функции печени между пациентами с литотрипсией и без литотрипсии при D_s 8-18 мм с четкими контурами (N=262)

Анализируемые параметры		Литоэкстракция без литотрипсии	Литоэкстракция с литотрипсией	p-value	95% CI
Количество операций		206	56		
		Среднее значение ± стандартное отклонение			
Ds, мм		10,75±2,42	12,85±2,66	1,86×10 ^{-6*}	-2,85; -1,3
D1, мм		15,47±4,18	16,11±5,53	0,43	-2,2; 0,94
D2, мм		13,68±3,51	14,79±3,61	0,044*	-2,18; -0,03
D3, мм		8,38±3,29	6,61±2,45	4,1×10 ^{-5*}	0,9; 2,46
Ds/D3		0,81±0,14	0,89±0,13	1,1 ×10 ^{-10*}	-0,75; -0,42
Ds/D2		1,43±0,52	2,1±0,57	2,1×10 ^{-4*}	-0,12; -0,04
Билирубин, ммоль/л	общий	75,1±64,13	96,83±118,14	0,2106	
	прямой	50,32±48,86	61,73±72,23	0,29	
АЛТ, Ед/л		197,11±198,21	196,28±249,83	0,98	
АСТ, Ед/л		159,88±205,19	131,1±121,5	0,21	
		Количество			
Контуры дефекта наполнения	Ровные	116	48	4,332×10 ^{-4*}	
	Неровные	90	8		
Примечание: *- разница статистически достоверна, 95%CI – 95%-ый доверительный интервал					

По сравнению с предыдущим анализом по этим же критериям на всей выборке (см. таблицу 4.19), у данной группы пациентов D_1 уже не показал статистически значимого отличия, а D_3 , наоборот, достоверно отличался между пациентами с литотрипсией и без. Уровень общего билирубина и его прямой фракции на предоперационном этапе незначительно преобладали у пациентов с выполненной литотрипсией, однако статистически достоверной разницы не продемонстрировали. Уровень АЛТ и АСТ также практически не отличались.

На основании результата оценки p -value, все параметры, имевшие статистические отличия между пациентами с литотрипсией и без литотрипсии, были объединены в линейное уравнение для вычисления холангиографического индекса конкремента ($ХИК$):

$$ХИК = \frac{D_s}{D_3} + 2 \frac{D_s}{D_2} - 0,4k_1 + k_2, \text{ где}$$

$ХИК$ – холангиографический индекс конкремента,

D_s - поперечный диаметр максимального дефекта наполнения,

D_2 - диаметр просвета протока на уровне максимального дефекта наполнения,

D_3 - диаметр просвета общего желчного протока в нижней трети (на 1 см выше от сфинктера Одди),

k_1 – поправка на ровность/неровность контура: значение «1» присваивают в случае, если контуры дефекта наполнения неровные, значение «0» в случае, если контуры дефекта наполнения ровные,

k_2 – поправка на диаметр конкремента (D_s): значение «0» присваивают, если $8 \leq D_s \leq 10,5$, значение «0,5» - если $10,5 < D_s < 14$, значение «1» - если $14 \leq D_s \leq 18$.

Коэффициенты «2» для соотношения D_s/D_2 и «0,4» для k_1 , а также поправка k_2 введены в целях уравнивания соответствующих членов уравнения и получены в результате минимизации функции отрицательного правдоподобия при применении логистической регрессии.

Результатом уравнения холангиографического индекса конкремента является цифровое значение, отображающее степень вероятности применения литотрипсии, которое имеет линейную зависимость: чем больше полученное значение, тем выше вероятность необходимости внутрипротоковой литотрипсии. Для вычисления дискриминационного порога, на который можно опираться при принятии решения о способе литоэкстракции, был проведен ROC-анализ, графическое отображение которого представлено на рисунке 4.14.

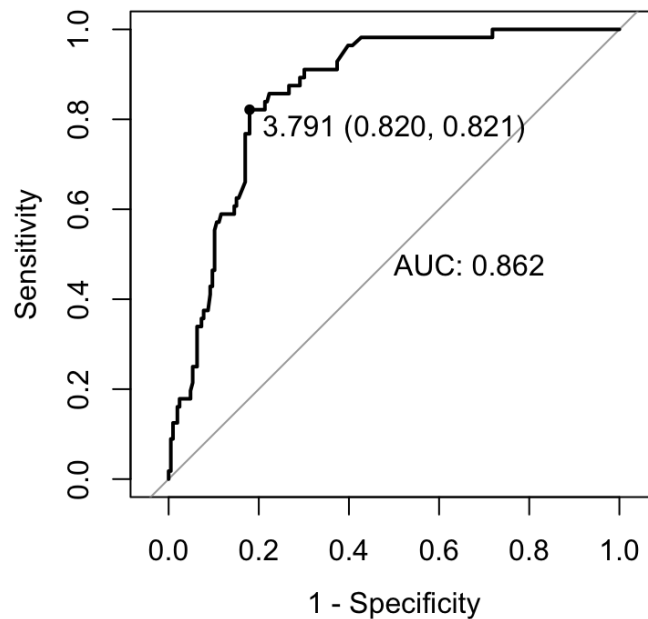


Рисунок 4.14 – ROC-кривая значений *XIK* с количественной интерпретацией

Таким образом, при $XIK \leq 3,79$ – рекомендуется проведение литоэкстракции без литотрипсии; при $XIK > 3,79$ – для извлечения конкремента рекомендуется контактная внутрипротоковая литотрипсия. Чувствительность и специфичность порогового значения одинаковая и равна 82%.

Как уже было отмечено ранее, уравнение *XIK* объединяет четыре показателя:

1) D_S/D_3 - отношение диаметра максимального дефекта наполнения D_S к диаметру наиболее узкого участка общего желчного протока D_3 , измеряемого дистально от конкремента в самой визуально узкой части общего желчного протока (интрадуоденальная порция или стриктура при наличии), где существует наибольший риск повреждения стенки протока или вклинения литоэкстракционной корзины с захваченным конкрементом при попытках тракции. Проведенная статистическая обработка подтвердила, что соотношение D_S/D_3 обладает наибольшей степенью значимости (p-value $1,1 \times 10^{-10}$) среди других достоверных показателей (таблицу 4.22).

2) D_S/D_2 - отношение диаметра максимального дефекта наполнения D_S к диаметру участка общего желчного протока D_2 , где этот конкремент находится. Данное соотношение отражает то, в какой мере дефект наполнения занимает просвет протока на том уровне, где будет необходимо провести литоэкстрактор

между конкрементом и стенкой протока. Это представляется важным в связи с тем, что чем меньше остается свободного пространства для манипуляции, тем больше вероятность неудачи при попытке проведения инструмента выше зоны нахождения конкремента для его захвата. При невозможности это выполнить (конкремент плотно прилегает к внутренним стенкам общего желчного протока) методом выбора эндоскопического лечения становится лазерная или электрогидравлическая литотрипсия. Важность показателя D_s/D_2 отображена достаточно высокой степенью достоверности ($p\text{-value } 2,1 \times 10^{-4}$), которая превышает степень достоверности значения изолированного D_2 ($p\text{-value } 0,044$, см. таблицу 4.22).

Поскольку данное соотношение имеет малые значения, то для его уравнивания мы ввели коэффициент «2», который был получен в результате минимизации функции отрицательного правдоподобия при применении логистической регрессии.

3) k_1 - отображает наличие или отсутствие неровности контуров максимального дефекта наполнения: $k_1 = 0$ при ровном контуре максимального дефекта наполнения, $k_1 = 1$ при неровном контуре максимального дефекта наполнения. В нашей выборке пациентам с ровными контурами дефектов наполнения литотрипсия требовалась почти на 30% чаще, чем пациентам с неровными контурами дефектов наполнения. Разница между этими двумя рентгенологическими характеристиками контуров по точному тесту Фишера оказалась статистически значимой (см. таблицу 4.22).

Коэффициент «0,4» для данного показателя был получен также в результате минимизации функции отрицательного правдоподобия при применении логистического регрессионного анализа.

4) k_2 - поправка на поперечный диаметр самого крупного дефекта наполнения (D_s): $k_2 = 0$, если $8 \leq D_s \leq 10,5$ мм, $k_2 = 0,5$, если $10,5 < D_s < 14$ мм, $k_2 = 1$, если $14 \leq D_s \leq 18$ мм. Далее представлено обоснование данной поправки.

В отличие от D_2 и D_3 , которые, как правило, ассоциированы с наличием и размером конкремента, D_s , и, соответственно, k_2 , являются независимыми параметрами. При сравнительном анализе было отмечено наличие прямой

линейной зависимости частоты применения литотрипсии от диаметра дефекта наполнения, которая отображена линией тренда на рисунке 4.15. Поскольку применение уравнения предполагается в группе пациентов с диаметром дефекта наполнения 8-18 мм, то, соответственно, и анализ ограничен только этими значениями.

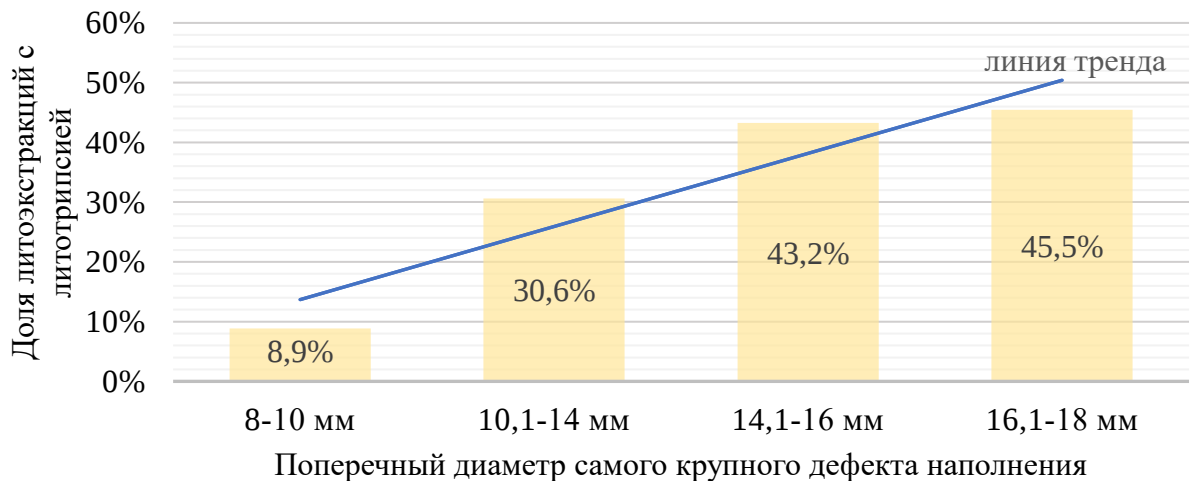


Рисунок 4.15 – Линейная зависимость частоты применения литотрипсии от диаметра дефекта наполнения

Однако нарастание частоты применения литотрипсии неравномерное, поэтому, для определения значения поправки k_2 на диаметр конкремента были проанализированы веса наблюдений (WoE, weight of evidence) с вычислением информационного индекса (IV, information value). Этот анализ позволил выявить пороговые значения диаметра общего желчного протока, которые разделяли массив данных на группы, соответствовавшие линейному нарастанию вероятности применения литотрипсии.

При первичном анализе все результаты измерений диаметра максимального дефекта наполнения были объединены в 7 групп (8-8,5 мм, 9-9,5 мм, 10 мм, 11мм, 12-13,5 мм, 14-14,5 мм, 15-18 мм). Для каждой группы значений диаметра конкремента был определен параметр WoE по формуле:

$$WoE = \ln \frac{\text{Доля применений ЛТ в группе от всех ЛТ}}{\text{Доля операций без ЛТ в группе от всех операций без ЛТ}}, \text{ где}$$

WoE - веса наблюдений (Weight of Evidence), ЛТ – литотрипсия.

Положительное значение WoE соответствовало высокому относительному количеству выполненных литотрипсий в исследуемой группе пациентов. Отрицательное значение WoE соответствовало низкому относительному количеству выполненных литотрипсий в исследуемой группе пациентов (рисунок 4.16).

Как видно, у пациентов с дефектами наполнения 8-10 мм литотрипсию практически не применяли и, соответственно, отсутствовало линейное нарастание, соответствующее риску применения этой методики. Начиная с групп пациентов с дефектами наполнения 11 мм, отмечается более частое применение внутрипротокового дробления конкрементов, однако WoE у пациентов в группах с дефектами наполнения 11 и 12-13,5 мм практически одинаковое, после чего резко нарастает.

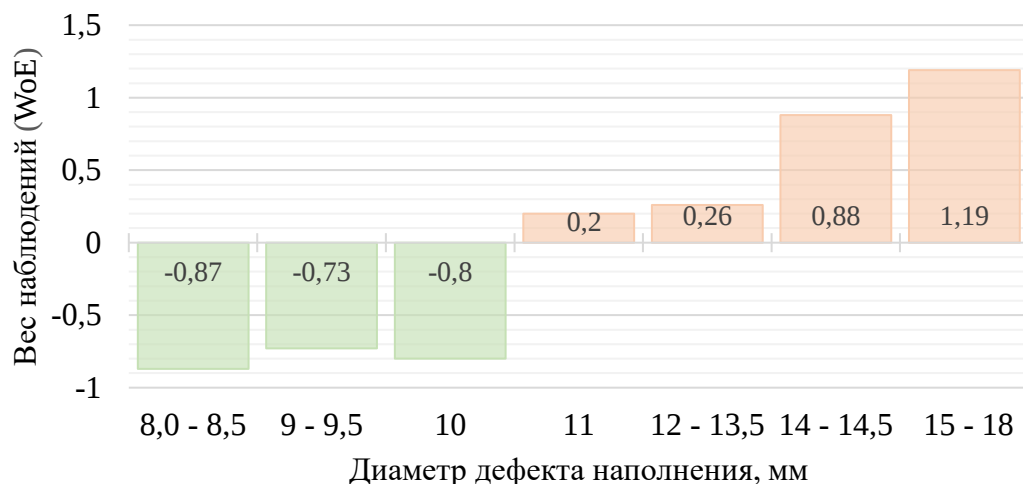


Рисунок 4.16 – Вес наблюдений в зависимости от диаметра конкремента общего желчного протока

Для всех значений весов наблюдений был определен индекс информации, который характеризовал степень соответствия такого разделения по диаметру дефекта наполнения выбранному методу лечения. Индекс информации определяли по следующей формуле:

$$IV = \sum_{\text{по группам}} (\text{доля операций без ЛТ} - \text{доля операций с ЛТ}) * WoE, \text{ где}$$

IV – индекс информации (information value), ЛТ – литотрипсия, WoE – вес наблюдений

Результатом уравнения является значение, отображающее 5 степеней соответствия: 1) $<0,02$ - не соответствует, 2) $0,02-0,1$ – соответствует слабо, 3) $0,1-0,3$ – соответствует умеренно, 4) $0,3-0,5$ - соответствует сильно, 5) $> 0,5$ - соответствует очень сильно.

Значение IV для 7 выделенных групп диаметров составило 0,595.

Поскольку вес наблюдений должен сохранять линейный характер нарастания, при дальнейшем анализе была применена более крупная разбивка значений измерений поперечного диаметра дефектов наполнения, а именно на три группы: от 8 до 10,5 мм, от 10,5 до 14,0 мм и от 14,5 до 18 мм.

В результате проведенных вычислений итоговое значения весов наблюдений имели линейную зависимость, а IV составил 0,575 для всех трех групп диаметров дефекта наполнения. На рисунке 4.17 отображены распределения групп в соответствии со значениями WoE и линия тренда линейного нарастания.

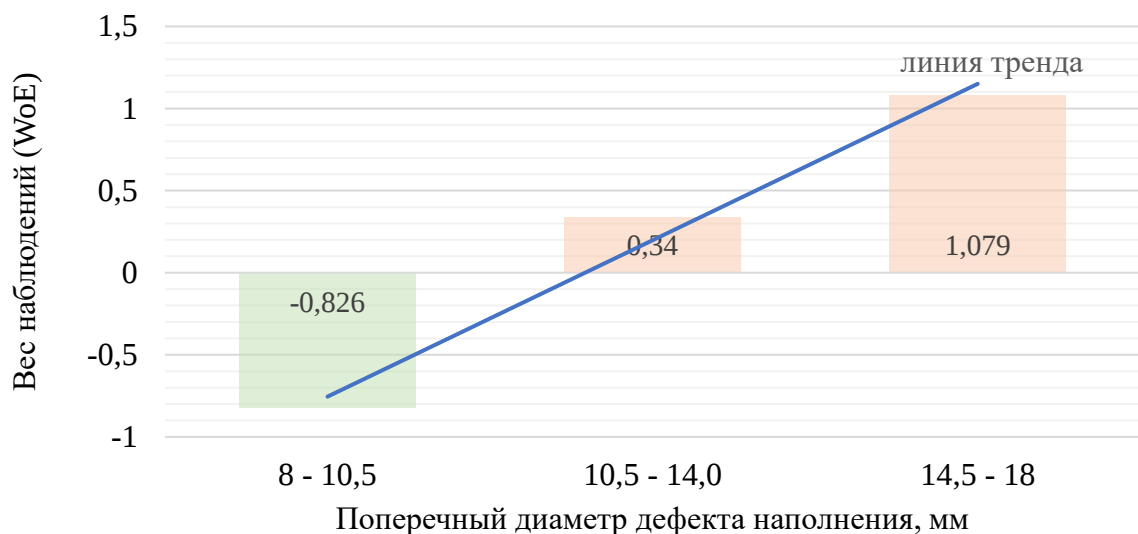


Рисунок 4.17 – Вес наблюдений в зависимости от диаметра конкремента общего желчного протока

Таким образом, вероятность применения литотрипсии линейно возрастала с увеличением диаметра конкремента, начиная с 10,5 мм, а более 14 мм – резко увеличивался. Эти значения (10,5 мм и 14 мм) были приняты за пороговые, которые обосновали необходимость введения поправки на диаметр конкремента k_1 . Величина поправки (0, 0,5 или 1) была определена при логистическом анализе

массива данных в результате минимизации функции отрицательного правдоподобия.

Клинический пример 4 (D_s в диапазоне 8-18 мм, контуры четкие, холангиографический индекс конкремента $\leq 3,79$). Больная И., 45 лет. Накануне поступления в стационар, отметила появление болевого синдрома в правом подреберье. Из анамнеза известно, что больной была выполнена видеолапароскопическая холецистэктомия за 4 месяца до настоящего обращения. При объективном осмотре отмечается болезненность живота при пальпации в правом подреберье, склеры и кожные покровы обычной окраски. При биохимическом анализе: общий билирубин 11,5 мкмоль/л, АСТ 66,42 Ед/л, АЛТ 119 Ед/л, щелочная фосфатаза 267,71 Ед/л, ГГТ 165,75 Ед/л. По данным ТАУЗИ общий желчный проток расширен на всем протяжении до 0,9 см. В просвете на уровне головки поджелудочной железы лоцируется конкремент с четкой акустической тенью размерами 1,3x0,8 см. Больной показано выполнение эндоскопической литоэкстракции.

Дуоденоскоп проведен последовательно в пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку. В просвете кишки желчи нет. По задне-медиальной стенке вертикальной порции двенадцатиперстной кишки определяется БДС полушаровидной формы 0,7 см в диаметре, устье 0,1 см. Выполнена селективная канюляция общего желчного протока. Введено 30,0 мл контрастного вещества. Контрастированы вне- и внутривеночные желчные протоки. Тень общего желчного протока на уровне дистальной трети неомогенная за счет дефекта наполнения округлой формы, поперечным диаметром (D_s) 16 мм, просвет протока на его уровне наполнения (D_2) – 20 мм, в дистальной трети общего желчного протока (D_3) – 20 мм, контуры дефекта наполнения оценены как четкие и ровные (рисунок 4.18). По предлагаемому алгоритму, пациент с таким дефектом наполнения (диаметр 16 мм, четкие контуры,) требует определение XIK . По ранее описанной формуле $XIK=16/20+2*16/20-0+1=3,4$. Это значение меньше пороговой цифры отсечения (3,79) и не предполагает литотрипсии. Ход операции: выполнена типичная ЭПСТ до 12 мм, кровотечения нет. При ревизии общего желчного протока

литоэкстракционным баллоном и корзиной Дормиа без технических сложностей удален конкремент диаметром 1,5 см и умеренное количество сладжа. Время вмешательства составило 70 минут, послеоперационных осложнений не наблюдалось. Койко-дней – 5.

Таким образом, применение предлагаемого алгоритма при наличии крупного дефекта наполнения с четкими контурами, который, по данным литературы (ESGE), попадает под определение «сложного» холедохолитиаза ввиду крупных размеров и предполагает литотрипсию, нам удалось избежать применения внутрипротокового дробления конкремента, которое удлинит и удорожает процедуру.

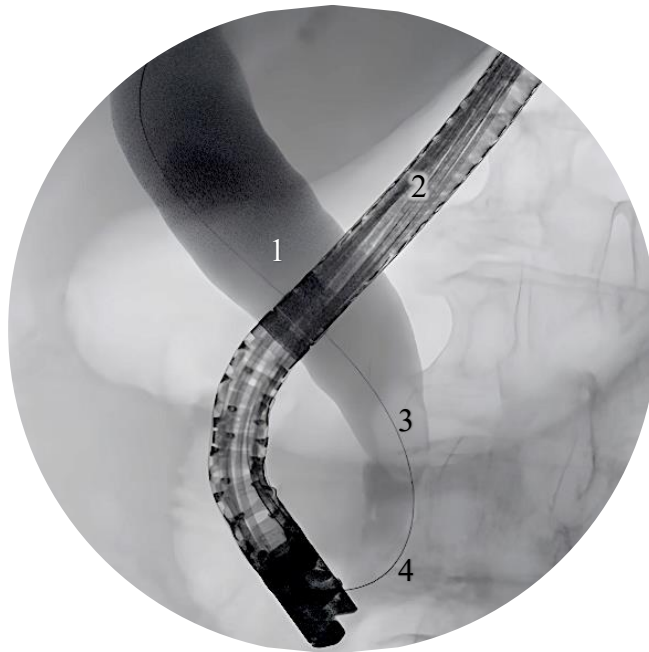


Рисунок 4.18 – Ретроградная холангиограмма больной И., $XHK \leq 3,79$

Цифрами на рисунке обозначены: 1 – гепатикохоledох; 2 – дуоденоскоп; 3 – дефект наполнения; 4 – струна-проводник.

Клинический пример 5 (D_s в диапазоне 8-18 мм, контуры четкие, холангиографический индекс конкремента $>3,79$). Пациентка К., 81 год. За 4 дня до обращения отметила повышение температуры до 37 градусов, умеренную боль в правом подреберье, общую слабость, желтушность кожных покровов. В анамнезе – эндоскопическая литоэкстракция из желчных протоков дважды: 2 года назад и 1 месяц, холецистэктомия 1,5 года назад. При объективном осмотре – болезненность живота при пальпации в верхних отделах живота, кожные покровы и склеры желтой

окраски. По биохимическому анализу крови: общий билирубин 669,5 мкмоль/л, АЛТ 123,5 Ед/л, АСТ 116,0 Ед/л, щелочная фосфатаза 836 Ед/л. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости – отмечается расширение общего желчного протока до 15 мм, видимый просвет однороден, дистальный отдел общего желчного протока экранирован газом в поперечной ободочной кишке. При МРХПГ: состояние после холецистэктомии, в просвете общего желчного протока определяется участок выпадения МР-сигнала округлой формы диаметром до 10 мм, внепеченочная билиарная гипертензия. При сцинтиграфии: выраженное нарушение транспорта в дистальном отделе общего желчного протока. Минимальное поступление радиофармпрепарата в тонкую кишку. Полученные данные могут соответствовать неполному «блоку» желчевыведения.

Интраоперационно: дуоденоскоп последовательно заведен в пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку. Слизистая постбульбарных отделов бледно-розовая, бархатистая. В просвете кишки небольшое количество светлой желчи. По задне-медиальной стенке вертикальной порции двенадцатиперстной кишки определяется зона ЭПСТ около 1,0 см, устье общего желчного протока 0,2 см. Выполнена селективная канюляция общего желчного протока катетером по струне-проводнику. Контрастированы вне- и внутripеченочные желчные протоки. На уровне верхней трети гепатикохоледоха выявлен один дефект наполнения округлой формы, поперечным диаметром (D_s) 13 мм, просвет протока на его уровне наполнения (D_2) – 20 мм, в дистальной трети общего желчного протока (D_3) – 5 мм (рисунок 4.19). Контур дефекта наполнения оценены как четкие и ровные. При захвате конкремента корзиной и попытках тракции – произошло вклинение корзины с захваченным конкрементом в дистальной трети общего желчного протока. Для разрешения ситуации был применен экстренный литотриптор LythoCrushV, при помощи которого конкремент был раздавлен на фрагменты до 0,3-0,7 см в диаметре. При ревизии общего желчного протока корзиной Dormia удалены фрагменты конкремента. Выполнена санация билиарного тракта стерильным физиологическим раствором. С целью профилактики развития постманипуляционного панкреатита пациенту установлен пластиковый

панкреатический стент 5Fr. Время операции составило 96 минут. В послеоперационном периоде развился острый послеоперационный панкреатит и парапанкреатит. В отделении проводилась комплексная терапия, включая антибактериальную, инфузионно-спазмолитическую, антисекреторную и антикоагулянтную терапию. На фоне проведенного лечения состояние с положительной динамикой - явления панкреатита регрессировали, анализы крови нормализовались. В стабильном состоянии больная выписана. Койко-дней - 10.

Обсуждение клинического примера. На момент вмешательства данный алгоритм еще не был разработан. В данном случае, поскольку дефект наполнения находился в диапазоне 8-18 мм, а контуры имел четкие, необходимо было вычислить *ХИК*, который по формуле равен $13/5+2*13/20-0+0,5=4,4$. Данное значение превышает пороговое (3,79), что означает необходимость применения литотрипсии. Несмотря на относительно небольшой поперечный размер дефекта наполнения (13 мм), оценка его взаимоотношений с просветом общего желчного протока на двух уровнях указала на потенциально сложный вид холедохолитиаза. Применение алгоритма в данном случае позволило бы избежать интраоперационного осложнения в виде вклинения корзины и выполнения экстренной литотрипсии.

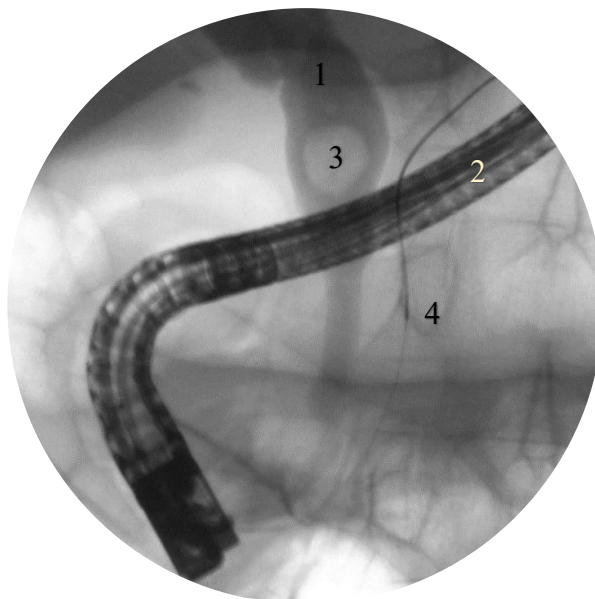


Рисунок 4.19 - Ретроградная холангиограмма пациента К., *ХИК* > 3,79

Цифрами на рисунке обозначены: 1 – гепатикохоледох; 2 – дуоденоскоп; 3 – дефект наполнения; 4 – струна-проводник (в просвете Вирсунгова протока).

Таким образом, исходя из всего выше сказанного, предложен следующий алгоритм выбора способа эндоскопической литоэкстракции (с литотрипсией или без литотрипсии) по данным ретроградной холангиографии:

1. При обнаружении у пациента дефекта наполнения по данным ретроградной холангиографии - измеряют его поперечный диаметр (самого крупного – если дефектов несколько).

а) при диаметре дефекта наполнения менее 8 мм - методом выбора лечения рекомендована литоэкстракция без литотрипсии (с применением литоэкстракционной корзины и/или баллона) вне зависимости от диаметра общего желчного протока или характера контуров дефекта наполнения;

б) при диаметре дефекта наполнения более 18 мм методом выбора лечения рекомендована литоэкстракция с внутривнутрипротоковой литотрипсией (механической, лазерной и электрогидравлической) вне зависимости от диаметра общего желчного протока или характера контуров дефекта наполнения;

в) при наличии дефекта наполнения размером от 8 до 18 мм включительно, для выбора тактики эндоскопической литоэкстракции учитывают дополнительные параметры, определяемые на следующем этапе.

2. При наличии дефекта наполнения диаметром 8-18 мм проводят оценку четкости или нечеткости его контуров.

а) при нечетких контурах дефекта наполнения – рекомендовано проведение литоэкстракции без литотрипсии.

б) при четких контурах дефекта наполнения – для принятия дальнейшего решения о методах литоэкстракции переходят к расчету холангиографического индекса конкремента (*ХИК*).

3. Для расчета значения *ХИК* необходимы следующие данные: D_s , D_2 , D_3 , ровности/неровности контуров самого крупного дефекта наполнения. После этого полученные результаты измерений и оценки контуров подставляют в предложенную формулу. Значение уравнения сравнивают с пороговой величиной отсечения, равной 3,79: а) $ХИК \leq 3,79$ – рекомендовано проведение литоэкстракции

без литотрипсии; б) $XИК > 3,79$ – рекомендовано выполнение контактной внутрипротоковой литотрипсии.

На представленный алгоритм был получен патент на изобретение №2850756 С1 РФ, МПК А61В 17/00, А61В 17/221, А61В 17/94, А61В 1/100, от 13.11.2025 [30].

На рисунке 4.20 представлена вышеописанная схема алгоритма выбора способа литоэкстракции (разъяснение формулы см. с. 139).

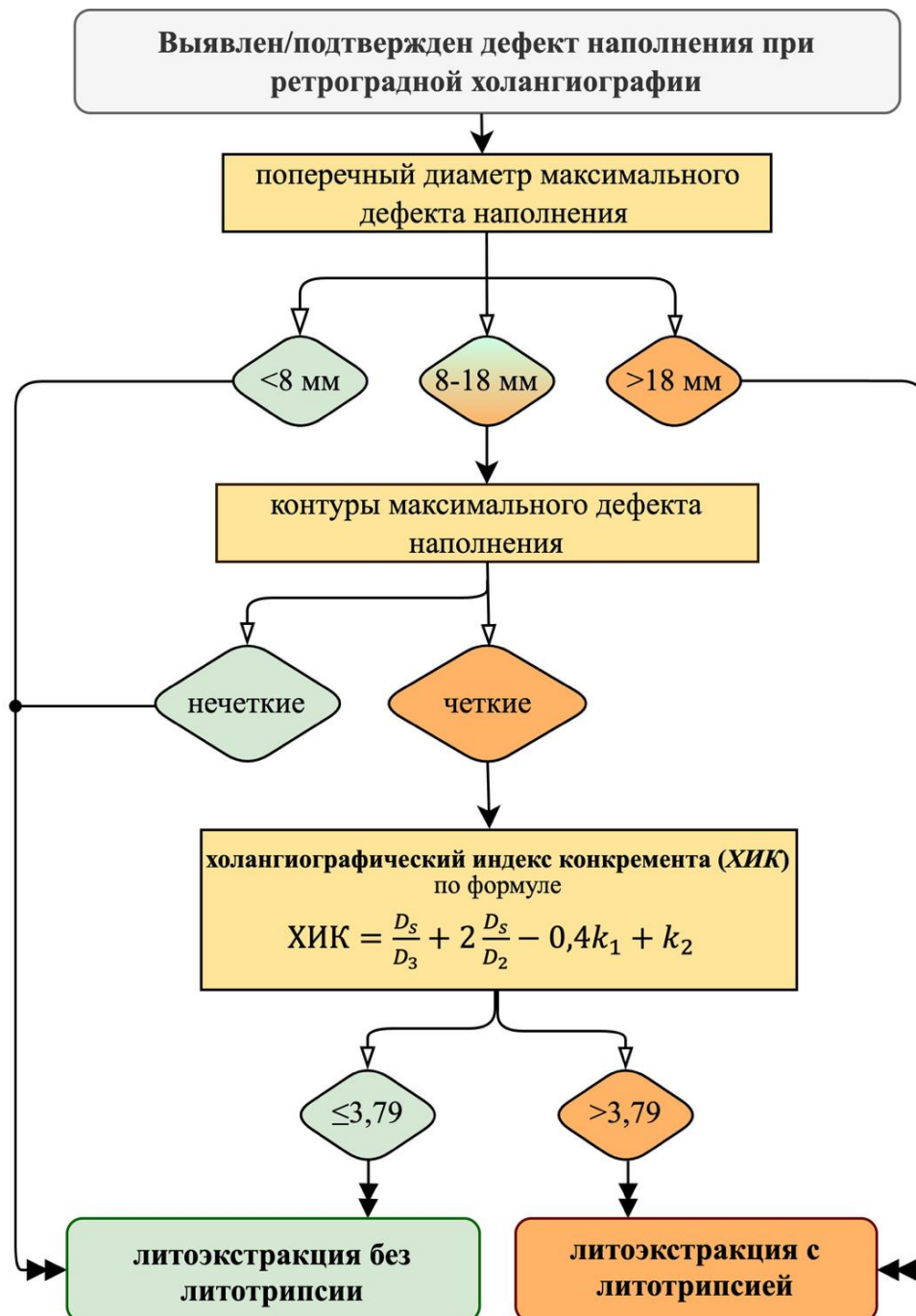


Рисунок 4.20 – Схема алгоритма определения способа литоэкстракции по данным ЭРХГ у пациентов с холедохолитиазом

Для верификации *ХИК* и предложенного алгоритма определения метода литоэкстракции по данным эндоскопической ретроградной холангиографии в целом, был проведен расчет чувствительности, специфичности, общей точности, отрицательной и положительной прогностической ценности на имеющейся выборке (таблица 4.23).

Таблица 4.23 – Верификация алгоритма и *ХИК*

	Чувствительность	Специфичность	Точность	ППЦ	ОПЦ
Уравнение холангиографического индекса конкремента ¹	82,1%	82,0%	82,0%	55,4%	94,4%
Алгоритм выбора способа литоэкстракции по данным ЭРХГ ²	85,0%	94,0%	93,0%	61,8%	98,2%
Примечание: ППЦ - положительная прогностическая ценность, ОПЦ - отрицательная прогностическая ценность, ЭРХГ – эндоскопическая ретроградная холангиография, ¹ – выборка с дефектами наполнения 8-18 мм с четкими контурами (N=262), ² – вся выборка (N=776)					

Из таблицы 4.23 видно, что предложенный алгоритм обладает достаточно высокой эффективностью в определении показания к литотрипсии с общей точностью более 90%.

В целях облегчения применения алгоритма, были созданы две программы для ЭВМ, написанные на языке Python и HTML, что позволяет их запускать на любом устройстве (смартфон, ноутбук, планшет). Одна программа основана только на уравнении холангиографического индекса конкремента, вторая – на алгоритме в целом. Обе программы обладают интуитивно понятным интерфейсом, просты в обращении и не требуют специального пользовательского обучения. На программы получены два свидетельства о государственной регистрации.

Программа для ЭВМ «Риск-индекс показания к применению литотрипсии» предназначена для помощи в принятии решения о выборе способа литоэкстракции у пациентов с диаметром дефекта наполнения от 8 до 18 мм, имеющим четкие контуры [42]. Программа основана только на формуле вычисления уравнения холангиографического индекса конкремента. Интерфейс представлен единственным окном с четырьмя полями для ввода результатов измерений

поперечного диаметра максимального дефекта наполнения, диаметра просвета протока на уровне максимального дефекта наполнения, диаметра просвета общего желчного протока в дистальной части и результата оценки контуров максимального дефекта наполнения – ровные или неровные. Кнопка «ОК» запускает вычисление индекса, а поле внизу отображает результат вычисления индекса и рекомендации к выбору способа литоэкстракции - с литотрипсией или без таковой (рисунок 4.21).

Форма вычисления риск-индекса показаний к применению литотрипсии

Поперечный диаметр максимального дефекта наполнения:

Диаметр просвета протока на уровне максимального дефекта наполнения:

Диаметр просвета холедоха в дистальной части интрапанкреатического сегмента:

Контур дефектов наполнения:

ОК

Результат вычисления: 3.53 Рекомендуются применение стандартной литоэкстракции.

А

Форма вычисления риск-индекса показаний к применению литотрипсии

Поперечный диаметр максимального дефекта наполнения:

Диаметр просвета протока на уровне максимального дефекта наполнения:

Диаметр просвета холедоха в дистальной части интрапанкреатического сегмента:

Контур дефектов наполнения:

ОК

Результат вычисления: 5.69 Рекомендуются применение литотрипсии.

Б

Рисунок 4.21 – Скриншоты интерфейса программы для ЭВМ «Риск-индекс показания к применению литотрипсии». А – с вариантом рекомендации стандартной литоэкстракции, Б – с вариантом рекомендации литоэкстракции с литотрипсией

Программа для ЭВМ «Выбор способа эндоскопической холедохолитоэкстракции – стандартная (без литотрипсии) или с внутривидеолитотрипсией – по данным ретроградной холангиографии» [43] относится к категории прикладных и предназначена для помощи в принятии решения о выборе способа литоэкстракции по данным ретроградной холангиографии. Данная программа, в отличие от предыдущей, является многошаговой и включает в себя всю последовательность действий алгоритма выбора способа литоэкстракции (см. рисунок 4.20). Она представляет собой оконный интерфейс по типу «Wizard» с полями для пользовательского ввода результатов оценки ретроградной холангиограммы, кнопками управления («Начать», «Далее», «Сначала», «Назад», «Ввод»), индикатором шагов заполнения формы и тултипами (окнами-подсказками). Индикатор шагов располагается внизу любого из окон, устроен по

типу «Пошаговая навигация» и представляет собой ряд из шести точек, на котором текущий этап (шаг) выделен более темным цветом. Тултипы открываются и закрываются по клику и содержат пояснительный материал используемой в программе терминологии. По успешному завершению всех предусмотренных шагов программа выводит конечный результат (ответ) - рекомендацию к способу литоэкстракции. Данная программа общедоступна для использования по ссылке <https://sklif.mos.ru/upload/docs/Lito-index-s.html>.

На рисунке 4.22, А представлен скриншот стартового окна программы. При нажатии кнопки «Начать», открывается следующее окно – с полем для ввода результатов измерения поперечного диаметра максимального дефекта наполнения (рисунок 4.22, Б). При нажатии на пиктограмму синего вопросительного знака –  – всплывает окно-подсказка (тултип) (рисунок 4.22, В).

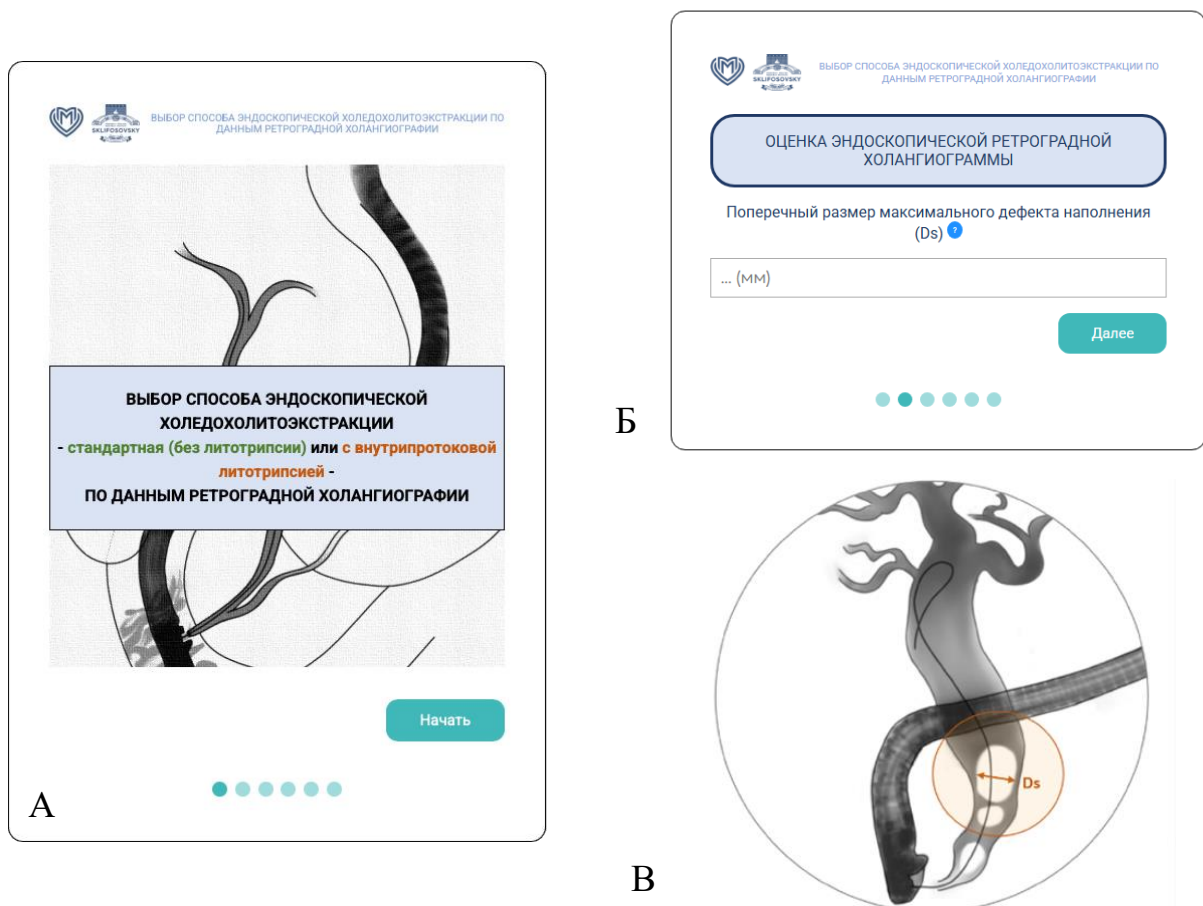


Рисунок 4.22 – Скриншоты программы для ЭВМ «Выбор способа эндоскопической холедохолитоэкстракции – стандартная (без литотрипсии) или с внутрипротоковой литотрипсией – по данным ретроградной холангиографии». А – скриншот стартовой страницы, Б – скриншот поля введения диаметра дефекта наполнения, В – скриншот тултипа (окна-подсказки)

После введения результатов измерения – при нажатии на кнопку «Далее» – в случае диаметра конкремента менее 8 мм программа рекомендует стандартную литоэкстракцию (без литотрипсии), более 18 мм – литоэкстракцию с литотрипсией (рисунок 4.23). Кнопка «Сначала» возвращает пользователя на стартовую страницу, а кнопка «Назад» - к предыдущему окну.



Рисунок 4.23 – Скриншоты ответа программы при дефекте наполнения менее 8 мм или более 18 мм. А – с рекомендацией к литоэкстракции без литотрипсии (дефект наполнения менее 8 мм). Б – с рекомендацией к литотрипсии (дефект наполнения более 18 мм)

В случае диаметра максимального дефекта наполнения от 8 до 18 мм при нажатии кнопки «Далее» открывается следующее окно, в котором из выпадающего списка необходимо выбрать характеристику контуров дефекта – четкие или нечеткие (рисунок 4.24, А). При клике по пиктограмме вопросительного знака  – всплывает тултип, в данном случае – с пояснением определения четкости и нечеткости контуров дефекта наполнения (рисунок 4.24, Б).

ВЫБОР СПОСОБА ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕДОХОЛИТОЭКСТРАКЦИИ ПО ДАННЫМ РЕТРОГРАДНОЙ ХОЛАНГИОГРАФИИ

ОЦЕНКА ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕТРОГРАДНОЙ ХОЛАНГИОГРАММЫ

При дефекте наполнения, поперечный размер которого находится в диапазоне от 8 до 18 мм, необходимо учитывать дополнительные данные ретроградной холангиограммы: четкость/нечеткость контуров дефекта наполнения

четкие

Сначала Назад Далее

А

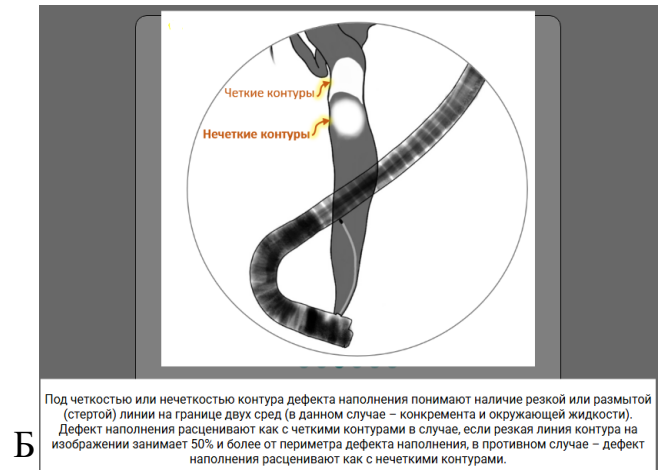


Рисунок 4.24 – Скриншоты поля ввода результатов оценки четкости контуров. А - поле выбора контуров дефекта наполнения (четкие/нечеткие). Б – окно-подсказка с графическим и текстовым пояснением терминологии

Если контуры нечеткие – программа, согласно алгоритму, рекомендует литоэкстракцию без литотрипсии. Если контуры дефекта наполнения определены как четкие – то при нажатии кнопки «Далее» сначала открывается информационное окно о том, что необходимо вычисление холангиографического индекса конкремента (рисунок 4.25).

ВЫБОР СПОСОБА ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕДОХОЛИТОЭКСТРАКЦИИ ПО ДАННЫМ РЕТРОГРАДНОЙ ХОЛАНГИОГРАФИИ

При дефекте наполнения с **ЧЕТКИМИ** контурами и поперечным размером в диапазоне 8-18 мм – необходимо вычислить холангиографический индекс конкремента (ХИК) по формуле:

$$\text{ХИК} = \frac{D_1}{D_2} + 2 \frac{D_3}{D_2} - 0,4k_1 + k_2$$

Сначала Назад Далее

А

$$\text{ХИК} = \frac{D_1}{D_2} + 2 \frac{D_3}{D_2} - 0,4k_1 + k_2$$

D_1 - поперечный диаметр максимального дефекта наполнения,

D_2 - диаметр просвета протока на уровне максимального дефекта наполнения,

D_3 - диаметр просвета холедоха в нижней трети (на 1 см проксимально от сфинктера Одди),

Коэффициенту k_1 присваивают значение «1» в случае, если контуры дефекта наполнения неровные, значение «0» в случае, если контуры дефекта наполнения ровные,

Коэффициенту k_2 присваивают значение «0», если $8 \leq D_3 \leq 10,5$, значение «0,5», если $10,5 < D_3 < 14$, значение «1», если $14 \leq D_3 \leq 18$.

При значении $\text{ХИК} \leq 3,78$ – рекомендуется проведение литоэкстракции без литотрипсии, при значении $\text{ХИК} > 3,78$ – для извлечения конкремента рекомендуется предварительная внутрипротоковая литотрипсия.

Б

Рисунок 4.25 – Скриншот информационного окна о ХИК. А – скриншот информационного окна. Б – скриншот тултипа

При нажатии на кнопку «Далее» - открывается окно с полями для ввода данных для расчета холангиографического индекса конкремента (рисунок 4.26, А). Для каждого из трех необходимых для заполнения элементов есть окна-подсказки с пояснением и графическим отображением в виде схемы (рисунок 4.26 Б, В, Г).

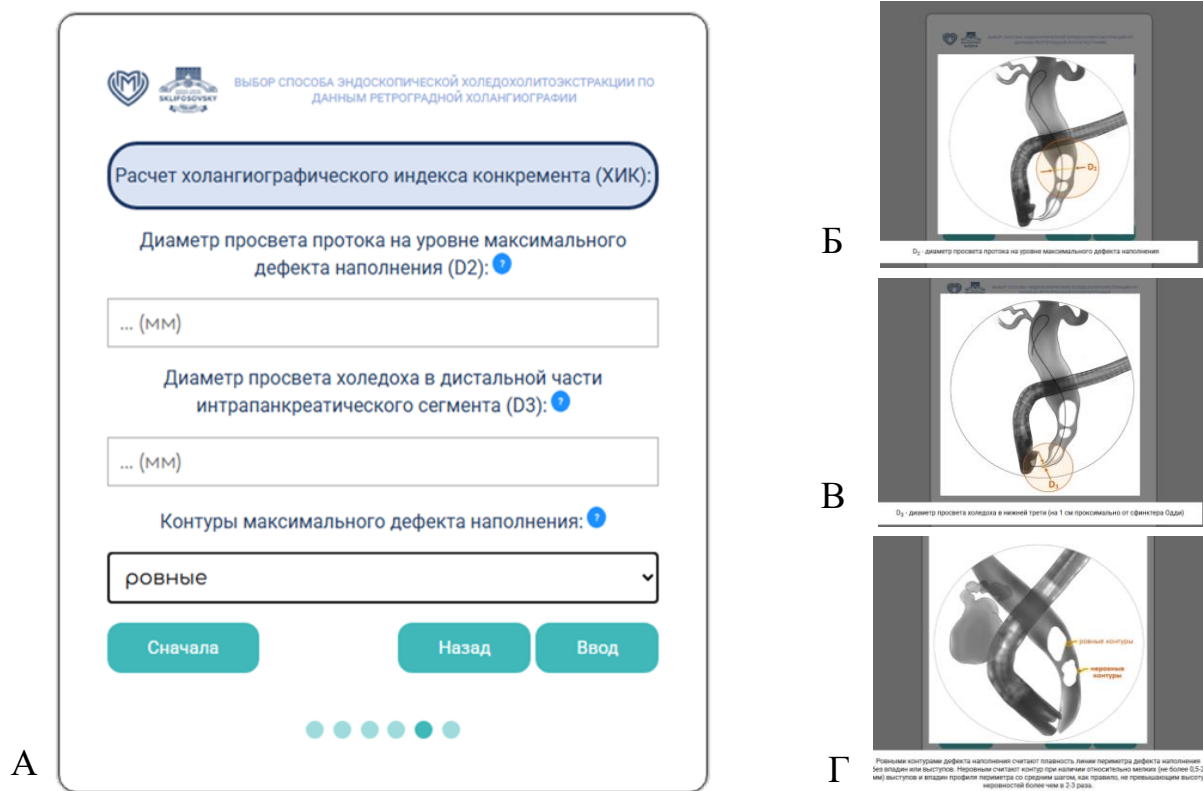


Рисунок 4.26 – Скриншоты программы на этапе вычисления *ХИК*. А – скриншот окна с полями ввода результатов измерений, Б, В, Г – скриншоты окон-подсказок

При заполнении всех полей и нажатии кнопки «Ввод» - программа автоматически вычисляет холангиографический индекс по формуле и выдает рекомендации (рисунок 4.27).



Рисунок 4.27 – Скриншоты конечного результата программы с возможным вариантами результатов вычисления *ХИК*. А – рекомендация к литоэкстракции без литотрипсии. Б – рекомендация к литотрипсии

Таким образом, в нашем исследовании проанализированы диагностическая эффективность лучевых исследований на пред- и интраоперационном этапах лечения пациента. Получены чувствительность и специфичность лучевых методов к холедохолитиазу, как в отдельности для каждого метода, так и в различных сочетаниях. Вычислено пороговое значение диаметра конкремента по данным лучевых исследований, позволяющее на дооперационном этапе спрогнозировать способ предполагаемой литоэкстракции. Разработан алгоритм выбора способа литоэкстракции на интраоперационном этапе.

На первом месте по диагностической точности выявления холедохолитиаза стоят АХГ (чувствительность 97,7%, специфичность 100%, точность 99,4%), ЭУС (чувствительность 98%, специфичность 96,2%, точность 97,8%) и МРХПГ (чувствительность 98%, специфичность 90%, точность 95,4%). Из этого следует, что перечисленные методы могут быть применены как единственное лучевое исследование при невозможности использования нескольких. А остальные проанализированные модальности (ТАУЗИ, КТ и ГБСГ) должны обязательно быть сопровождаемы вторым лучевым исследованием. При этом чувствительность ТАУЗИ и КТ можно улучшить на 30% с условием учета общего билирубина крови.

Наиболее диагностически точными являются сочетания двух лучевых методов: ТАУЗИ с АХГ (чувствительность 100%, специфичность 99%), ТАУЗИ с ЭУС (чувствительность 100%, специфичность 100%) и ТАУЗИ с МРХПГ (чувствительность 98,4%, специфичность 90,6%). При несовпадении результатов исследований – решающее значение в обозначенных парах принадлежит результатам АХГ, ЭУС или МРХПГ. При показаниях к применению трех лучевых методов наибольшей диагностической эффективностью обладают сочетания ТАУЗИ+ГБСГ+ЭУС и ТАУЗИ+ЭУС+МРХПГ при совпадении результатов как минимум двух методов из представленных триад.

При невозможности выполнения одного из методов или необходимости замены, результаты измерений диаметра общего желчного протока по данным АХГ и по данным МРХПГ могут быть экстраполированы на результаты измерения общего желчного протока по данным ЭУС.

Способ литоэкстракции (с литотрипсией или без) может быть определен предварительно на этапе предоперационной лучевой диагностики и окончательно по данным ЭРХГ. Предварительным показанием к выполнению литотрипсии на этапе предоперационной лучевой диагностики служит диаметр максимального конкремента общего желчного протока (измеренный по данным МРХПГ, АХГ и ЭУС), превышающий вычисленные пороговые значения для каждого из этих методов, 9,75 мм, 10 мм и 11,5 мм соответственно. Интраоперационные показания к литотрипсии определяют согласно алгоритму, построенном на данных ретроградной холангиографии, которые включают измерение диаметра конкремента, измерения диаметра общего желчного протока в двух точках и оценку рентгенологической плотности конкремента (четкость/нечеткость, ровность/неровность контуров). Разработанные программы для ЭВМ ускоряют и облегчают применение алгоритма на практике.

Данная программа общедоступна для использования по ссылке <https://sklif.mos.ru/upload/docs/Lito-index-s.html>.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

5.1 Результаты лучевой диагностики и лечения пациентов первой группы

В первую группы были включены 330 пациентов с желчекаменной болезнью без холедохолитиаза или иных признаков нарушения динамики желчеоттока.

Лучевая диагностика

Для оценки состояния гепатобилиарной зоны, в том числе желчного пузыря и протоков, пациентам данной группы выполняли ТАУЗИ (N=221, 67%), АХГ (N=249, 75,5%), МРХПГ (N=43, 13%), КТ (N=61, 18,5%), ЭУС (N=19, 5,8%), гепатобилисцинтиграфию (N=65, 19,7%).

По данным лучевых исследований, хронический калькулезный холецистит выявлен у 63 (19%) больных, острый калькулезный холецистит - у 89 (27%), острый обтурационный холецистит - у 178 (54%) больных. Лучевые данные о наличии паравезикальных отечно-инфильтративных изменений получены у 247 (74,8%) пациентов.

Панкреатит диагностирован у 17 (5,15%) пациентов, при этом у 9 (2,73%) - хронический панкреатит, у 8 (2,42%) – острый легкий панкреатит.

Лечение

В качестве первого этапа лечения большинству пациентов (N=267, 80,9%) была выполнена ЧЧМХС. У 21 пациента (6,36%) были дополнительно дренированы паравезикальные, под- или надпеченочные абсцессы. Пациентам, которые поступали повторно с ранее установленной дренажной трубкой и стихшими воспалительными процессами, выполняли видеолапароскопическую холецистэктомию по стандартной методике (N=56, 16,97%). Также у 7 пациентов (2,12%) провели антеградную (чресфистульную) эндоскопическую литоэкстракцию из желчного пузыря. На рисунке 5.1 отображена доля пациентов, которым выполнены перечисленные оперативные миниинвазивные вмешательства.

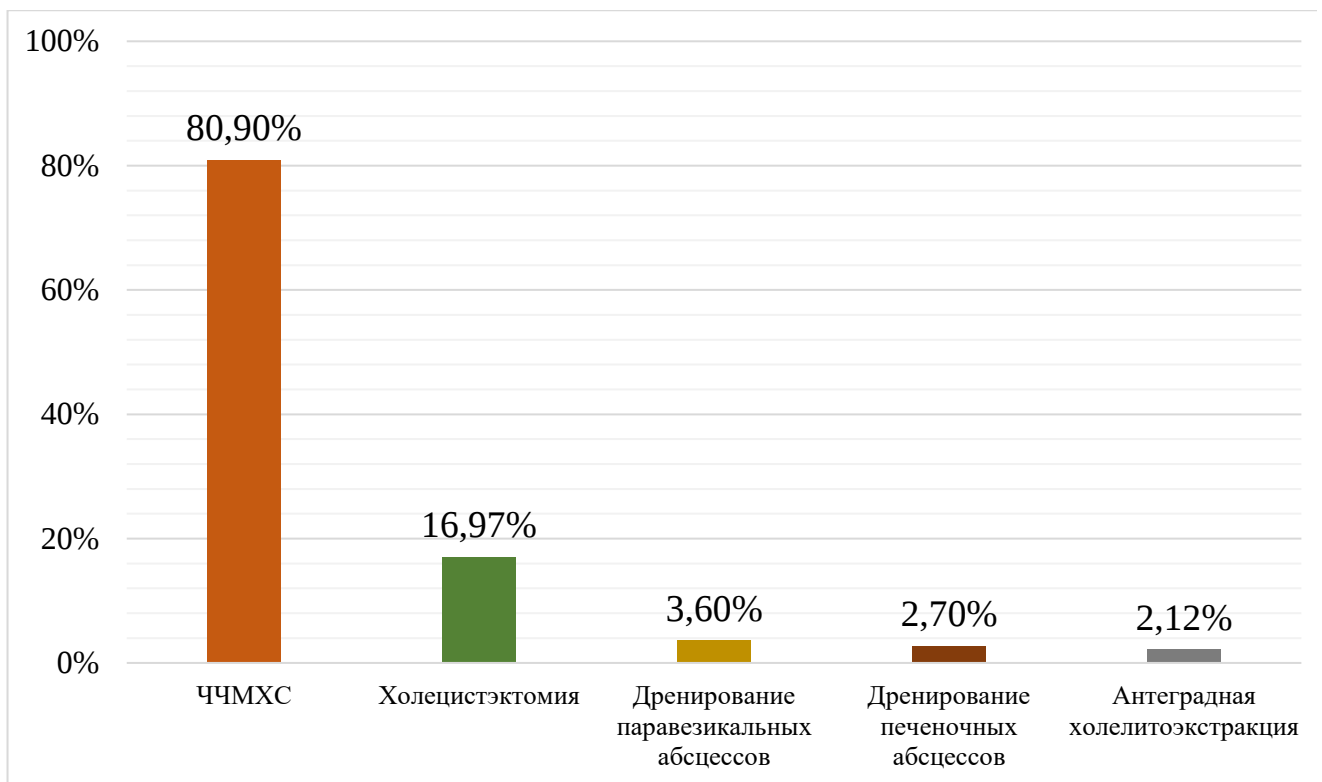


Рисунок 5.1 – Относительное количество выполненных оперативных вмешательств среди пациентов первой группы (с ЖКБ без холедохолитиаза)

Как видно из рисунка 5.1, хирургическое лечение пациентов первой группы, в основном, заключалось в декомпрессии желчного пузыря путем его чрескожного чреспеченочного дренирования (80,9%). Эти пациенты были выписаны с функционирующей микрохолецистостомой и рекомендациями к выполнению холецистэктомии в плановом порядке. Остальным больным (19,1%) провели холецистэктомию или антеградную (чресфистульную) холелитоэкстракцию.

5.2 Результаты лучевой диагностики и лечения пациентов второй группы

В вторую группу включен 761 пациент с желчекаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, которым в общей сложности были выполнены 885 литоэкстракций.

Клинико-инструментальные признаки острого билиарного панкреатита легкой степени дооперационно отмечены у 80 (10,5%) пациентов, средний уровень альфа-амилазы крови у таких больных составил 1254 Ед/л. Клинико-инструментальные признаки холангита, развившегося на фоне холедохолитиаза до вмешательства на желчных протоках, выявлены у 45 (5,9%) пациентов.

Уровень общего билирубина крови в пределах нормальных значений был у четверти пациентов (N=213, 28,0%). Механическая желтуха легкой степени тяжести диагностирована в 321 случае (42,2%), средней степени тяжести – в 216 (28,4%) случаях, тяжелой степени тяжести – в 69 (9,1%) случаях.

Предоперационными мы считали те лучевые методы, которые выполнялись перед эндоскопической литоэкстракцией, вне зависимости от того, было вмешательство первичным или повторным. Соответственно, процентное соотношение указано, исходя из общего количества операций (885).

Лучевая диагностика

В целях диагностики холедохолитиаза пациентам второй группы применяли ТАУЗИ (N=791, 89,4%), АХГ (N=86, 9,72%), МРХПГ (N=109, 12,32%), ЭУС (N=208, 23,5%), гепатобилисцинтиграфию (N=281, 31,75%) и КТ (N=91, 10,28%).

В нашу выборку были включены результаты ТАУЗИ (N=791), полученные на этапе поступления (N=472, 60%) и в условиях отделения после госпитализации (N=319, 40%). В таблице 5.1 для сравнения представлены результаты диагностики на двух указанных этапах.

Таблица 5.1 – Результаты ТАУЗИ у пациентов второй группы (ЖКБ с холедохолитиазом)

	Первичное ТАУЗИ (N = 472)	Повторное ТАУЗИ (N=319)	p-value
Общий желчный проток однородный	186 (39,4%)	55 (17,2%)	<0,00001*
Общий желчный проток не лоцируется	67 (14,2%)	8 (2,5%)	<0,00001*
Выявлены конкременты и/или сладж	219 (46,4%)	256 (80,2%)	<0,00001*
Диагностическая эффективность ТАУЗИ			
Чувствительность	79,7%	85,0%	-
Специфичность	41,7%	82,8%	-
Общая точность	77,9%	84,6%	-

Как видно из таблицы 5.1, общая точность повторного ТАУЗИ оказалась несколько выше, чем первичного ТАУЗИ (85% vs. 80%). Случаи, в которых желчный проток не был визуализирован, встречались почти в 7 раз реже при выполнении ТАУЗИ после госпитализации (2,5% vs. 14,2%), вероятно, за счет купирования болевого синдрома и должной подготовки больных к исследованию.

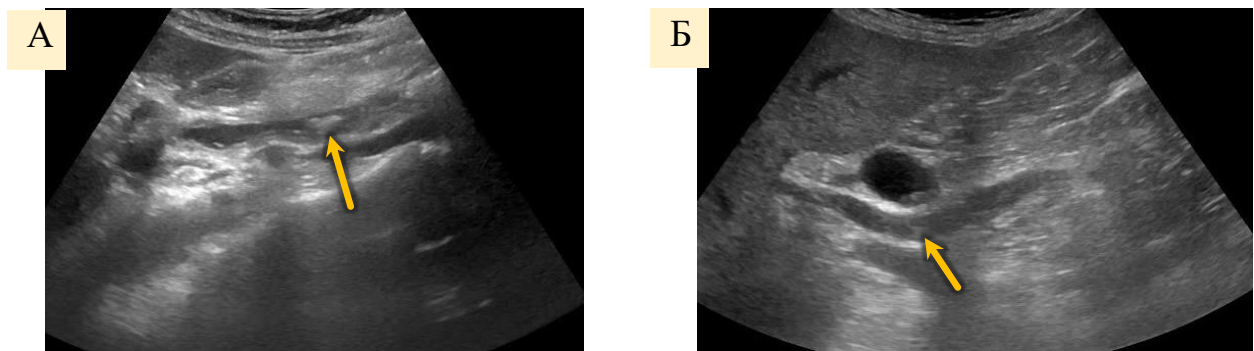


Рисунок 5.2 – Трансабдоминальные сонограммы. А – сонограмма, конcrement в общем желчном протоке (стрелка), Б – сонограмма, расширение общего желчного протока, сладж в его просвете (стрелка)

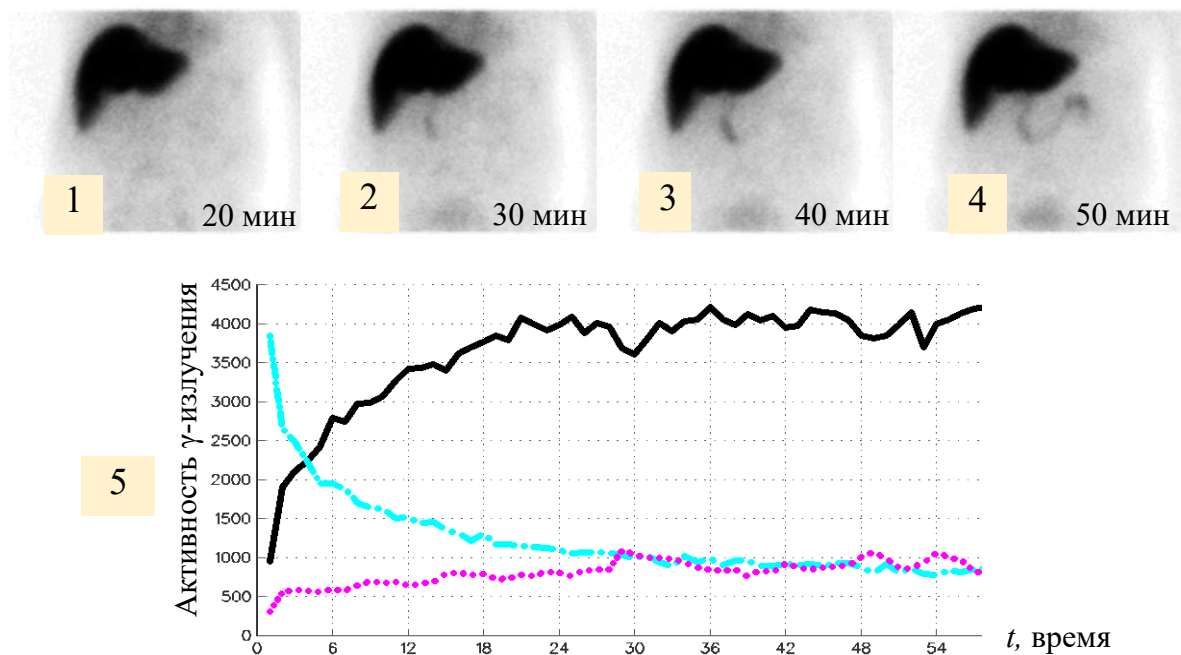
Гепатобилисцинтиграфию (ГБСГ) назначали при неясных данных ТАУЗИ в отношении наличия конкрементов желчных протоков. Всего таких исследований выполнено 281 (31,75%). В таблице 5.2 представлены полученные результаты исследования и диагностическая эффективность метода.

Таблица 5.2 – Результаты ГБСГ у пациентов второй (ЖКБ с холедохолитиазом) группы (N=281)

Результат	количество	%
Общий желчный проток проходим	15	5,3%
Очаговая или диффузная задержка продвижения радиофармпрепарата по общему желчному протоку	126	44,8%
Блок продвижения радиофармпрепарата по общему желчному протоку	136	48,4%
Нарушение желчевыделительной функции печени	4	1,5%
Диагностическая эффективность ГБСГ		
Чувствительность	93,7%	
Специфичность	10,5%	
Общая точность	82,9%	

Как видно из таблицы 5.2, большая часть результатов пришлась на блок или нарушение продвижения радиофармпрепарата по общему желчному протоку (N=262, 93,2% от всех исследований ГБСГ), что было интерпретировано как наличие препятствия току желчи по внепеченочных желчным протокам, произошедшее, вероятнее всего, за счет холедохолитиаза. Общая точность метода на фоне высокой чувствительности (94%) снижена до 83% за счет малой специфичности (10,5%).

На рисунке 5.3 представлены сцинтиграммы при нарушении транспортной активности общего желчного протока у пациента с холедохолитиазом.



1, 2, 3, 4 – серия скintiграмм в динамике на 20, 30, 40 и 50 минутах исследования, соответственно; 5 – график кинетических кривых «активность-время» с области печени и общего желчного протока; — — — — — кривая с области печени; - - - - - кривая клиренса РФП в крови; кривая с области общего желчного протока

Рисунок 5.3 – Динамическая гепатобилисцинтиграфия при нарушении транспортной функции общего желчного протока

Антеградное контрастирование желчных протоков среди пациентов второй группы было выполнено в 86 случаях (9,72%), из них: через холецистостому (N=62, 7,0%), через холангиостому (N=8, 0,9%), через назобилиарную дренажную трубку (N=12, 1,36%) и через дренажную трубку по Керу (N=4, 0,45%). В таблице 5.3 отображена структура результатов и диагностическая эффективность контрастирования желчных протоков.

Таблица 5.3 – Результаты АХГ у пациентов второй группы (N=86)

Результат	количество	%
Симптом глубокого мениска (вклинение конкремента)	23	26,7%
Дефекты наполнения	58	67,4%
Просвет гомогенный	5	5,8%
Диагностическая эффективность АХГ		
Чувствительность	97,7%	
Специфичность	100,0%	
Общая точность	99,4%	

Как видно из таблицы 5.3, дефекты наполнения (конкременты) выявлены у 81 больного (94,2% от всех антеградных холангиографий), при этом патогномоничный рентгенологический симптом вклинения конкремента («глубокий мениск») встретился у 23 пациентов (26,7%). Чувствительность метода составила 98%, специфичность – 100%. На рисунке 5.4 приведены результаты антеградной холангиографии у разных пациентов.

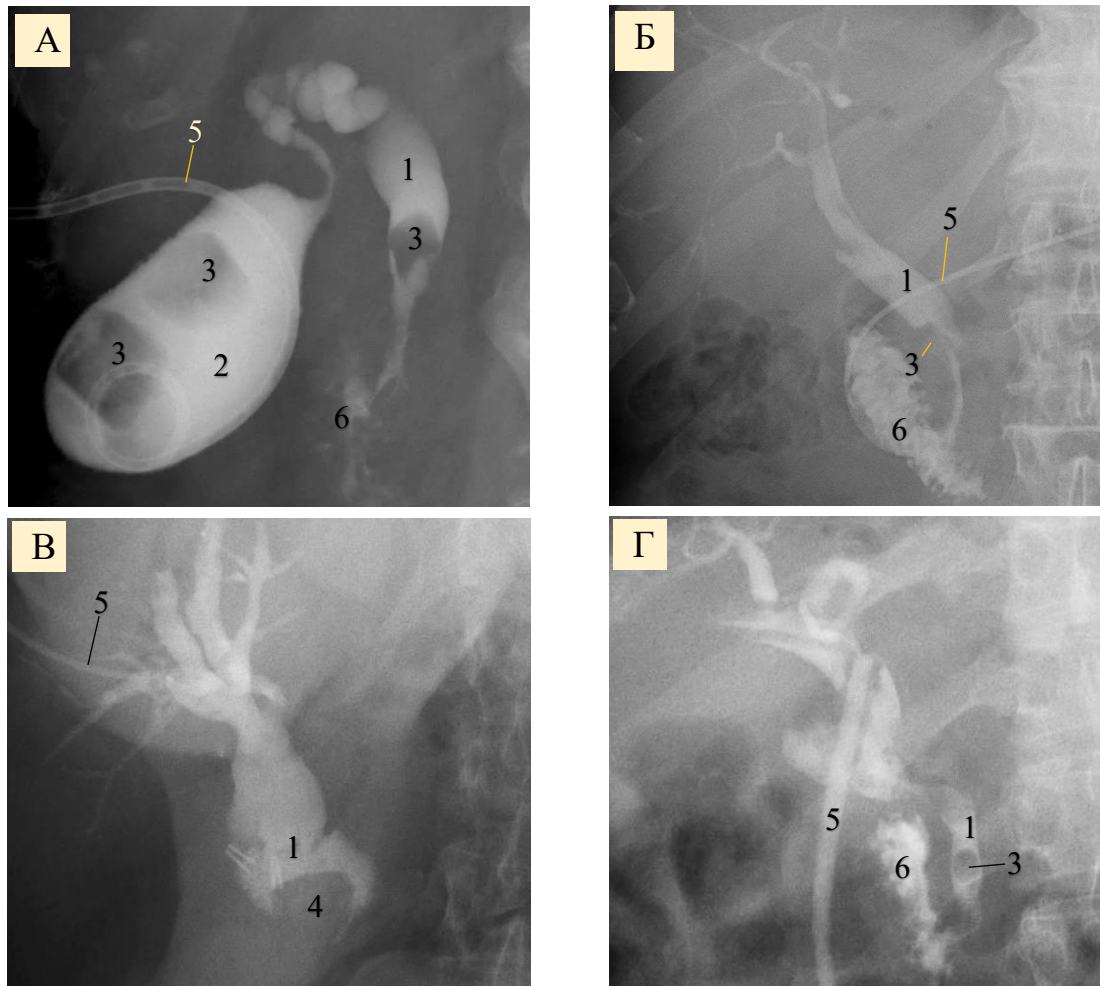


Рисунок 5.4 – Антеградные холангиограммы. Контрастирование протоков выполнено через: А – микрохолецистостому, Б – назобилиарную дренажную трубку, В – холангиостому, Г – дренажную трубку Кера

Цифрами обозначены: 1 – общий желчный проток, 2 – желчный пузырь, 3 – дефект наполнения, 4 – симптом «глубокого мениска», 5 – дренажная трубка, 6 – двенадцатиперстная кишка

Компьютерная томография органов брюшной полости на предоперационном этапе выполнена в 91 случае (10,28%). Среди этих пациентов, четверо (0,45%) поступили с результатами КТ из других учреждений: у двух выявлены конкременты в общем желчном протоке, у двух других – только расширение общего желчного

протока. Из 87 КТ-исследований, проведённых в стационаре, конкременты были визуализированы в 41 случае (47,1%). КТ-плотность конкрементов варьировала от 24 HU (Hounsfield Units) до 834 HU. У пациентов, которым понадобилась литотрипсия, средняя плотность конкрементов была несколько больше, чем у пациентов без таковой (270 HU vs. 151,6 HU, соответственно). В таблице 5.4 представлены результаты оценки состояния общего желчного протока по данным КТ, а также диагностическая эффективность метода.

Таблица 5.4 – Результаты КТ у пациентов второй группы (N=91)

Результат	Плотность конкрементов, HU Медиана (min; max)	количество	%
Конкремент выявлен	110,5 (24; 834)	43	47,25%
Общий желчный проток гомогенный		48	52,75%
Диагностическая эффективность КТ			
Чувствительность		51,9%	
Специфичность		100%	
Общая точность		74,1%	

Как видно из таблицы 5.4, конкременты были выявлены чуть менее, чем у половины обследованных пациентов (47%). Общая точность метода снижена до 74% за счет чувствительности (52%). Медиана КТ-плотности конкрементов составила 110 HU. На рисунке 5.5 представлены КТ-сканы с конкрементами в общем желчном протоке, имеющими различную плотность.

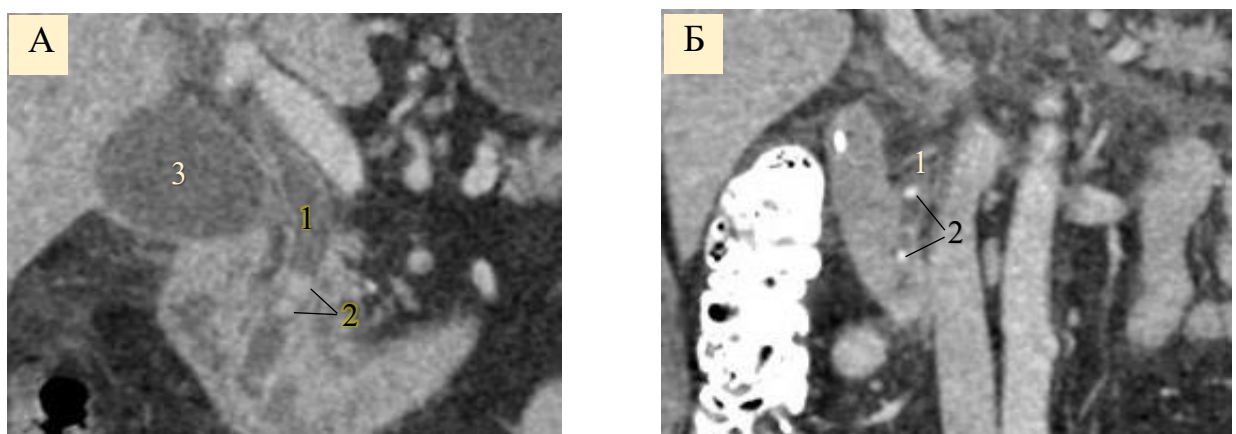


Рисунок 5.5 – Компьютерные томограммы, MPR, коронарная плоскость, артериальная фаза контрастирования.

А – конкременты общего желчного протока плотностью 125 HU,

Б – конкременты общего желчного протока плотностью 610 HU

Цифрами на рисунке обозначены: 1 – общий желчный проток, 2 – конкременты, 3 – желчный пузырь

МРХПГ выполнили в 109 случаях (12,32%). Из них, 14 пациентов (1,58%) предоставили сканы и/или заключения МРХПГ из других лечебных учреждений.

В таблице 5.5 представлены результаты исследования и диагностическая эффективность магнитно-резонансного метода.

Таблица 5.5 – Результаты МРХПГ у пациентов второй группы (N=109)

Результат	количество	%
Конкременты (участки выпадения сигнала)	106	97,3%
Общий желчный проток гомогенный	3	2,7%
Диагностическая эффективность МРХПГ		
Чувствительность	98,0%	
Специфичность	90,0%	
Общая точность	95,4%	

Как видно из таблицы 5.5, метод МРХПГ характеризуется очень высокой чувствительностью (98%) и специфичностью (90%).

На рисунке 5.6 представлены конкременты, визуализированные как участки выпадения МР-сигнала при выполнении МРХПГ.

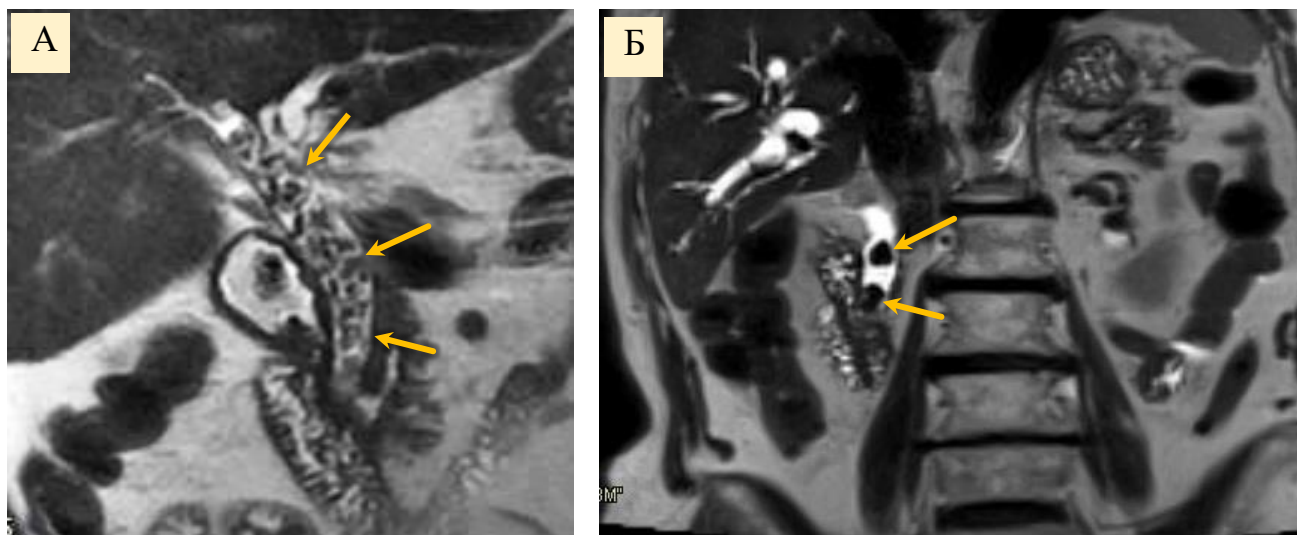


Рисунок 5.6 – МР-холангиопанкреатограммы, коронарная проекция, режим T2.

А – множественные мелкие участки выпадения МР-сигнала по ходу гепатикохоледоха (стрелки); Б – выпадения МР-сигнала в просвете средней и дистальной трети общего желчного протока (стрелки)

Исследование общего желчного протока при помощи ЭУС провели в 208 случаях (23,5%). В таблице 5.6 отображены результаты ЭУС и диагностическая эффективность данной модальности.

Таблица 5.6 – Результаты ЭУС у пациентов второй группы (N=208)

Результат	количество	%
Выявлены конкременты и/или сладж	202	97,1%
Общий желчный проток однородный	6	2,9%
Диагностическая эффективность ЭУС		
Чувствительность	98,0%	
Специфичность	96,2%	
Общая точность	97,8%	

Как отображает таблица 5.6, эндоскопическая ультрасонография имела очень высокую точность (98%) в отношении выявления холедохолитиаза. В 6 случаях (3%) общий желчный проток был расценен как однородный. Только у одного пациента из этих шести результаты ЭУС были подтверждены при литоэкстракции. У четырех больных отмечались объективные обстоятельства, приведшие к невозможности визуализации общего желчного протока вследствие его экранирования (акустическая тень от холангиостомы в двух наблюдениях, сдавление кистозно-солидным образованием в области головки поджелудочной железы).

На рисунке 5.7 представлены эндосонограммы пациентов с холедохолитиазом.

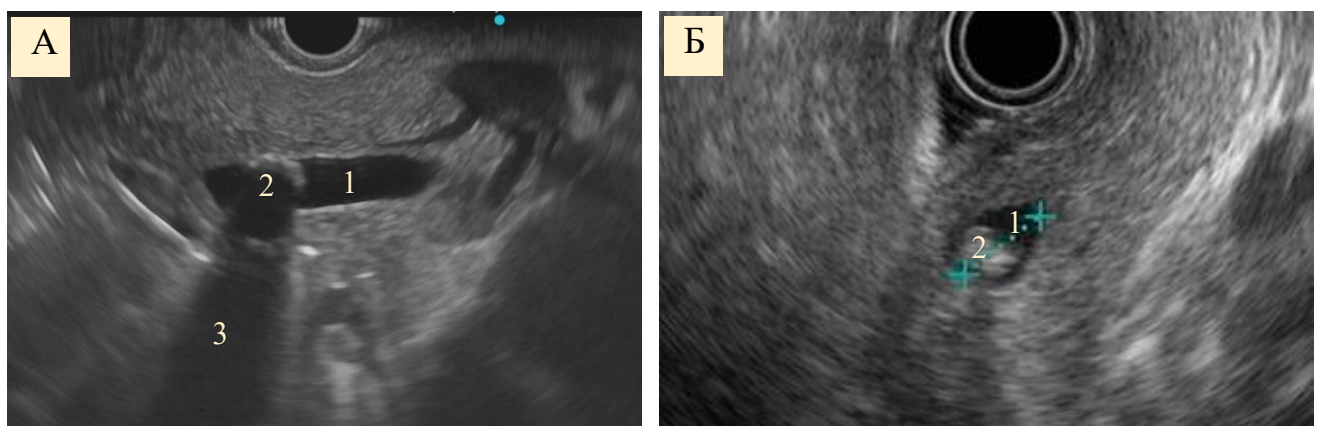


Рисунок 5.7 – Эндоскопические ультрасонограммы. А – продольный срез, Б – поперечный срез

Цифрами на рисунке обозначены: 1 – просвет общего желчного протока, 2 – конкремент, 3 – акустическая тень

Лечение

Из 761 пациента второй группы большинству (N=659, 74,5%) были проведены однократные транспапиллярные вмешательства (в том числе, с применением литотрипсии). У 102 пациентов (15,5%) возникла необходимость повторного вмешательства (от 1 до 5 повторных) в одну госпитализацию. Из этого числа, у 15 больных конкременты оставлены в протоках по причине невозможности удаления их с первого раза, у остальных 87 пациентов предположили повторную миграцию из желчного пузыря либо резидуальные конкременты.

При выполнении литоэкстракции из протоков извлекали сладж, конкременты (целые или фрагменты), гной. На рисунке 5.8 представлены некоторые варианты результатов холедохолитоэкстракции.

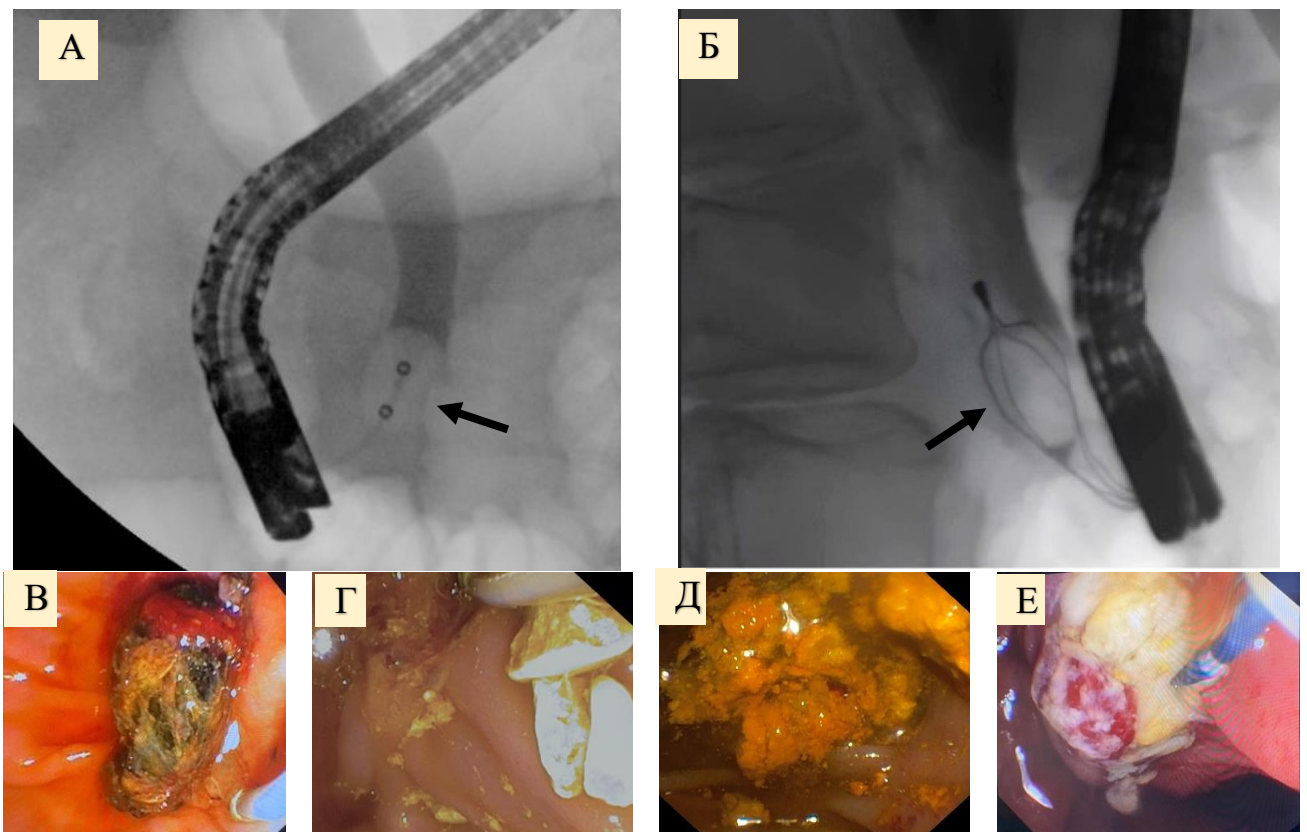


Рисунок 5.8 – ЭРХГ и эндофото извлеченного содержимого протоков.

А – ретроградная холангиограмма, прямая проекция, раздутый литоэкстракционный баллон (стрелка) в просвете общего желчного протока;

Б - ретроградная холангиограмма, боковая проекция, конкремент захвачен корзиной Дормиа (стрелка); В – эндофото, извлечен интактный конкремент,

Г – эндофото, извлечены осколки, Д – эндофото, извлечен сладж,

Е – эндофото, поступление гнойного отделяемого из желчных протоков

Во всех 15 случаях неудачной первой попытки литоэкстракции (1,7% от всех литоэкстракций) были установлены пластиковые билиодуоденальные стенты либо назобилиарные дренажные трубки для временной декомпрессии желчных протоков. У 12 из них (80% от всех больных с неуспешной первой операцией) при повторном эндоскопическом вмешательстве конкременты полностью извлекли, у одного больного (6,67%) – хирургами проведена холедохотомия с удалением двух конкрементов диаметром до 3 см, у двух оставшихся больных (13,33%) – холедохолитиаз не был разрешен, в связи с чем их перевели на лечение в другие стационары.

Для эндоскопического удаления конкрементов применяли две основные техники: 1) стандартную литоэкстракцию при помощи только корзины Дормиа, баллона или их сочетания, N=813 (91,86%); 2) литоэкстракцию с предварительной внутрипротоковой литотрипсией, N=72 (8,14%). Среднее время оперативного вмешательства у пациентов со стандартной литоэкстракцией составило $57,06 \pm 34,3$ минут, среди пациентов с литотрипсией - $133,25 \pm 63,5$ минут. Помимо литоэкстракции, проводили другие манипуляции при необходимости (билиодуоденальное и/или панкреатодуоденальное стентирование, назобилиарное дренирование и другие). Также у 3 пациентов со стриктурами общего желчного протока (0,3%) была выполнена браш-биопсия. При цитологии во всех трех случаях атипичной ткани в образцах обнаружено не было. При отсутствии конкрементов общего желчного протока выполняли ЭПСТ и проводили промывание протоков стерильным физраствором (санация протоков).

В таблице 5.7 представлено количество пациентов с тем или иным способом литоэкстракции и общее количество других эндоскопических манипуляций.

Таблица 5.7 – Эндоскопические манипуляции у пациентов второй группы (с ЖКБ и холедохолитиазом)

Эндоскопическая манипуляция		N	%
Стандартная литоэкстракция при помощи	Корзина	317	35,8%
	Баллон	172	19,4%
	Корзина+баллон	293	33,1%
	<i>Всего</i>	<i>813</i>	<i>91,86%</i>
Санация протоков		11	1,2%
Вид литотрипсии	Лазерная	19	2,1%
	Электрогидравлическая	23	2,6%
	Механическая	26	2,94%
	Сочетание лазерной и электрогидравлической	4	0,5%
	<i>Всего</i>	<i>72</i>	<i>8,14%</i>
ЭПСТ	Типичная	642	72,5%
	Атипичная	31	3,5%
	Без ЭПСТ	212	24%
Назобилиарное дренирование		79	8,9%
Билиарное стентирование	Пластиковый стент	30	3,4%
	Металлический саморасширяющийся стент	5	0,6%
Стентирование вирсунгова протока		66	7,5%
Браш-биопсия из общего желчного протока		3	0,34%

Как видно из таблицы 5.7, при стандартной литоэкстракции чаще всего применяли корзину Дормиа (35,8%). Для внутрипротокового дробления выбирали практически с одинаковой частотой механическую, электрогидравлическую или лазерную литотрипсию (2,9%, 2,6% и 2,1%, соответственно). Типичная ЭПСТ проведена в большинстве случаев литоэкстракций (72,5%).

Что касается алгоритма, позволяющего определить способ литоэкстракции (с литотрипсией или без), то второй целью его создания было предотвращение вклинения корзины Дормиа с захваченным в ее просвете конкрементом в самой узкой части общего желчного протока, что при избыточной тракции может повлечь за собой перфорацию желчных протоков или двенадцатиперстной кишки, необходимость экстренной литотрипсии, а при ее неэффективности - холедохотомию для извлечения корзины.

Для оценки прикладного применения предложенного нами алгоритма выбора способа литоэкстракции, мы взяли 15 пациентов из нашей выборки, которым требовалась, но не была выполнена в виду различных причин, литотрипсия. Способ литоэкстракции мы определяли при помощи специальной компьютерной

программы, основанной на данном алгоритме. В таблице 5.8 отображены результаты выбора, предложенные программой (столбец «Результат способа») у этих больных, некоторые другие важные параметры, включенные в алгоритм, а также гендерно-возрастные характеристики, длительность оперативного вмешательства и наличие послеоперационных осложнений.

Таблица 5.8 – Результат выбора способа литоэкстракции на основании разработанного алгоритма пациентам, которым требовалась литотрипсия

Пациенты	пол	возраст, лет	Ds, мм	D ₂ , мм	D ₃ , мм	Контур дефекта	t, мин	ХИК (порог 3,79)	Результат способа	осложнения
№1	ж	84	20	25	9	четкие	100	-	ЛТ	
№2	ж	79	20	26	12	четкие	90	-	ЛТ	вклинение
№3	ж	83	20	22	20	четкие	50	-	ЛТ	холангит
№4	м	61	12	20	6	четкие	75	3,31	Без ЛТ	
№5	ж	81	10	11	4	четкие	90	4,32*	ЛТ	панкреатит
№6	м	74	20	22	11	четкие	160	-	ЛТ	перфорация
№7	м	70	13	18	7	четкие	50	3,80	ЛТ	вклинение
№8	м	81	15	17	7	четкие	105	4,91	ЛТ	
№9	ж	70	16	22	15	четкие	135	3,52*	Без ЛТ	
№10	ж	80	19	19	13	четкие	70	-	ЛТ	
№11	ж	66	15	15	7	четкие	135	5,14	ЛТ	вклинение
№12	м	69	10	12	3	четкие	160	4,64	ЛТ	
№13	ж	79	22	22	9	четкие	65	-	ЛТ	холангит
№14	ж	89	18	18	5	четкие	90	6,21	ЛТ	
№15	ж	87	15	25	9	четкие	90	3,87	ЛТ	

Примечание: ХИК – холангиографический индекс конкремента, ЛТ – литотрипсия, без ЛТ – стандартная литоэкстракция, t – длительность вмешательства. ХИК, согласно алгоритму, не требуется вычислять при Ds>18мм. * – ошибочные результаты алгоритма

Как видно, среди представленных 15 больных, которым требовалось применение литотрипсии, разработанный алгоритм правильно указал, что у 13 из них (86,67%) необходима литотрипсия. У 7 пациентов (46,67%) были отмечены послеоперационные осложнения, при этом у четверых (26,7%) эти осложнения напрямую связаны с техникой литоэкстракции (перфорация и вклинение корзины).

С целью оценки эффективности в определении способа литоэкстракции предложенным нами алгоритмом, мы проанализировали результаты лечения 499 пациентов с ЖКБ и холедохолитиазом, которым выполняли эндоскопическую ретроградную холедохолитоэкстракцию. Среди этой когорты, у 209 пациентов в процессе принятия решения о способе литоэкстракции этот алгоритм был

применен, у 290 пациентов не применен. В сравнительный анализ были включены только интраоперационные осложнения, связанные с некорректной оценкой диаметра конкремента и общего желчного протока (вклинение корзины и перфорация общего желчного протока, произошедшая по причине избыточной тракции корзины с конкрементом, находящимся в ее просвете). Анализ представлен в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Результаты применения алгоритма при эндоскопической холедохолитоэкстракции у пациентов с холедохолитиазом

Способ литоэкстракции		Без алгоритма (N=290)	С алгоритмом (N=209)	Достоверность отличий (χ^2)	OR [95%CI]
Стандартная (без литотрипсии)	Всего ЛЭ	249	149		
	Осложнений всего	15 (6,0%)	2 (1,3%)	0,02586	4,7 [1,06; 20,9] p-value 0,0414
	Вклинение корзины	12 (4,82%)	2 (1,3%)		
	Перфорация*	3 (1,2%)	0 (0%)		
С литотрипсией	Всего ЛЭ	41	60	0,3505	
	Перфорация*	2 (4,88%)	1 (1,67%)		
Примечание: OR - отношение шансов, CI – доверительный интервал, p-value достоверное при значении <0,05, ЛЭ – литоэкстракция, * - перфорация общего желчного протока по причине избыточной тракции корзины					

Как видно, у группы пациентов, которым выполнили эндоскопическую холедохолитоэкстракцию с применением разработанного алгоритма, интраоперационные осложнения, связанные с несоответствием диаметра конкремента и диаметра дистальной трети общего желчного протока (вклинение корзины с захваченным конкрементом и перфорация по причине излишней тракции), встречались достоверно в 4,7 раза реже, чем у пациентов без применения данного алгоритма при литоэкстракции.

Таким образом, разработанный способ (алгоритм) предлагает четкое определение показаний к литотрипсии на основании данных ретроградных холангиограмм, что помогает избежать осложнений, связанных с техникой эндоскопической манипуляции. Компьютерная программа, основанная на этом алгоритме, упрощает и ускоряет его применение на практике, освобождая от запоминания последовательности шагов или выполнения необходимых

математических вычислений. Интуитивный интерфейс не требует специального пользовательского обучения, а запуск программы возможен на любых устройствах.

5.3 Осложнения среди пациентов первой и второй групп

Первая группа

За время пребывания в стационаре у больных первой группы микрохолецистостомия осложнилась миграцией дренажной трубки у 16 пациентов (4,85%) и нагноением по ходу дренажного канала у 5 пациентов (1,5%).

Из 16 случаев с миграцией дренажной трубки, в 10 (3,03%) наблюдалась полная дислокация дренажной трубки, в 6 случаях (1,82%) – частичная. На рисунке 5.9 представлены результаты фистулографии при полной и частичной миграции дренажной трубки по типу “*pig tail*”.

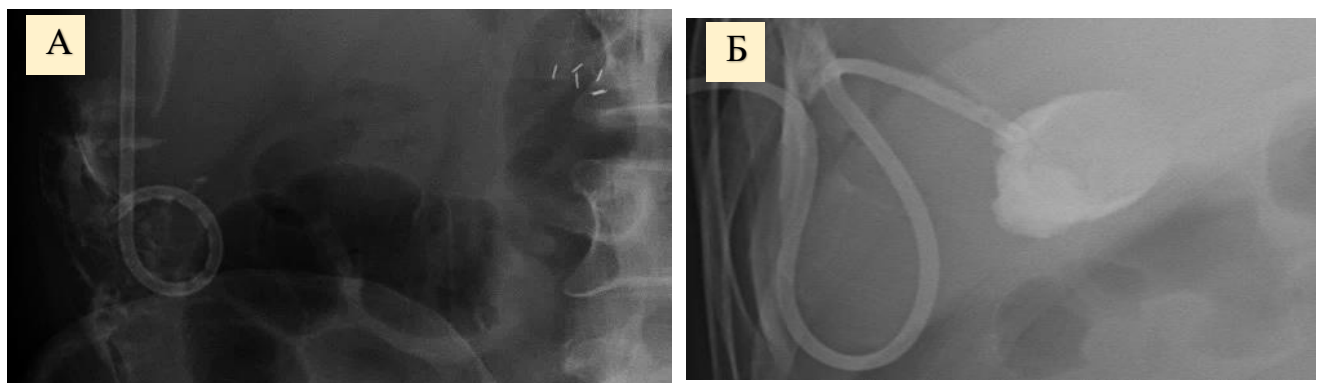


Рисунок 5.9 – Фистулограммы при миграции дренажной трубки.

А – полная дислокация дренажной трубки, контрастное вещество распространилось межпечельно, Б – частичная дислокация, контрастное вещество в просвете желчного пузыря и околопеченочно

Вторая группа

Среди 885 проанализированных эндоскопических ретроградных холедохолитозэкстракций послеоперационные осложнения развились в 116 случаях (13,0%). Среди послеоперационных осложнений встречались следующие: острый послеоперационный панкреатит (N=48, 5,43%), острый холангит (N=21, 2,37%), острый обтурационный холецистит (N=19, 2,15%), перфорация стенки двенадцатиперстной кишки или протоков (N=14, 1,58%), отсроченное кровотечение из папиллотомной зоны (N=5, 0,57%). Сочетание различных осложнений выявлено

у 9 пациентов (1,0%). Послеоперационная транзиторная бессимптомная гиперамилаземия зарегистрирована в 51 случае (5,76%) (Рисунок 5.10).

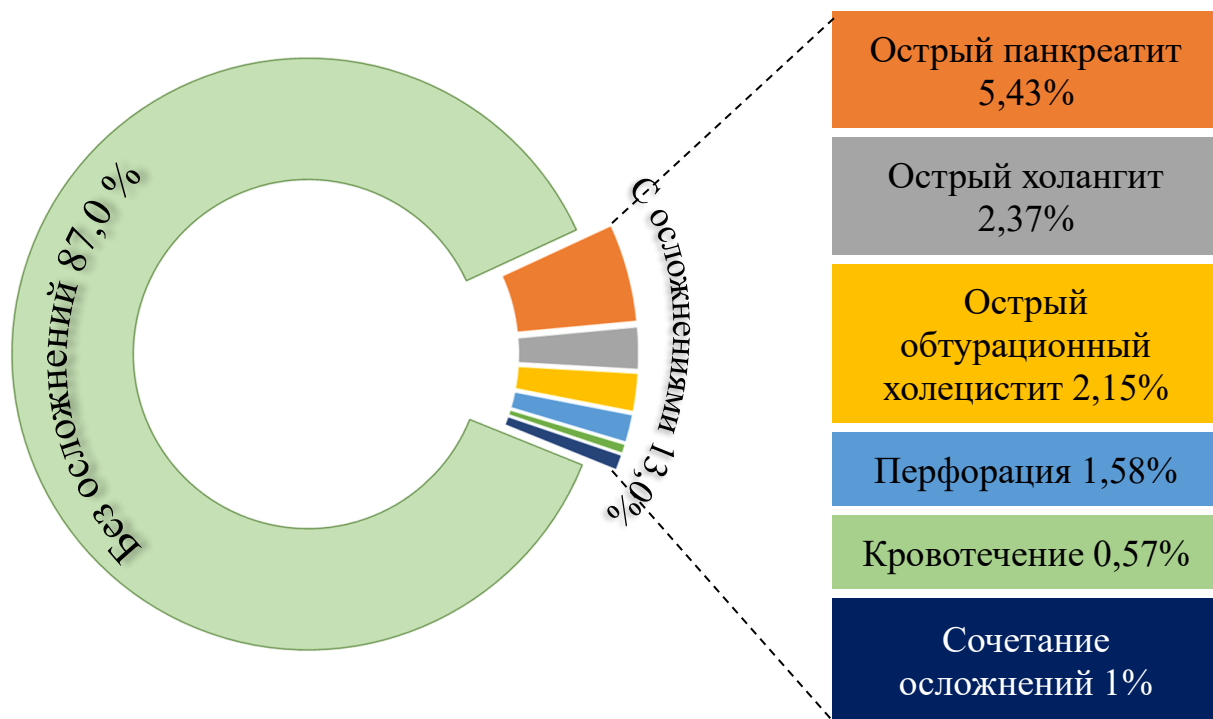


Рисунок 5.10 – Структура выявленных осложнений в раннем послеоперационном периоде

Как видно, наиболее частым среди осложнений был острый панкреатит - на его долю пришлось практически половина всех зарегистрированных послеоперационных осложнений (44,86%). Остальные осложнения встречались реже: острый холангит в 19,63% от всех осложнений, острый обтурационный холецистит в 17,76% от всех осложнений, перфорации в 13,08% от всех осложнений и отсроченное кровотечение в 4,67% от всех осложнений [29].

В таблице 5.10 представлена классификация тяжести представленных осложнений у пациентов второй и первой групп по адаптированной для эндоскопических вмешательств шкале AGREE (Nass K.J., 2022), основанной на классификации Clavien-Dindo.

Таблица 5.10 – Постманипуляционные осложнения по шкале AGREE

степень	Первая группа (пациенты с ЖКБ без холедохолитиаза)		Вторая группа* (пациенты с ЖКБ и с холедохолитиазом)	
	Осложнения	N (%)	Осложнения	N (%)
Grade I	Нагноение по ходу дренажного канала	5 (1,5%)	Транзиторная гиперамилаземия	51 (5,77%)
Grade II	-		Острый отечный панкреатит легкой степени (N=21) Отсроченное кровотечение из папиллотомной зоны (N=5) Мелкоочаговый панкреонекроз (N=2) Холангит (N=8) Холецистит (N=2)	38 (4,29%)
Grade III (IIIa, IIIb)	Дислокация дренажной трубки	16 (4,85%)	Острый отечный панкреатит средней степени (N=16) Панкреонекроз (N=6) Перфорация (N=10) Холангит (N=13) Холецистит (N=17)	62 (7,0%)
Grade IV (IVa, IVb)	-		Панкреонекроз (N=2) Перфорация (N=2)	4 (0,45%)
Grade V (death)	-		Панкреонекроз (N=1) Перфорация (N=2)	3 (0,34%)
Примечание: * - исключены пациенты с сочетающимися осложнениями (n=9)				

Как отображено в таблице 5.10, у пациентов второй группы послеоперационные осложнения развивались чаще (несколько более чем в два раза), чем у пациентов первой. Также видно, что среди постманипуляционных осложнений пациентов второй группы было гораздо больше тяжелых, принадлежавших к IV и V степени. Такие различия обусловлены, в первую очередь, характером патологии и типом оперативных вмешательств.

У пациентов второй группы, с целью выявления факторов, достоверно влияющих на риск развития послеоперационных осложнений, мы проанализировали данные их историй болезни. Дополнительно, среди пациентов без осложнений выделены и изучены те, у которых после литоэкстракции наблюдали транзиторную гиперамилаземию, купированную консервативно или разрешившуюся спонтанно (N=51, 5,76%). Выявление факторов риска, приводящих к гиперамилаземии, вызвало интерес, поскольку данное состояние может быть прекурсором к развитию острого панкреатита, несмотря на проводимые меры

профилактики. Девять пациентов с сочетанием послеоперационных осложнений, кроме тех, у которых произошла перфорация, были исключены из дальнейшего анализа (острый панкреатит + холангит, N=6, холангит + острый обтурационный холецистит, N=3).

Для начала, были сопоставлены некоторые основные показатели между пациентами без осложнений и со всеми осложнениями в целом. Важно отметить, что все статистические сравнения мы проводили с группой пациентов с нормальным послеоперационным периодом, в том числе, без признаков транзиторной гиперاميлаземии (N=718). Результаты приведены в таблице 5.11.

Таблица 5.11 – Сравнение пациентов с послеоперационными осложнениями и без таковых после литоэкстракции по некоторым параметрам (вся выборка)

Параметры		Без послеоперационных осложнений	С послеоперационными осложнениями	p-value (Welch t-test / χ^2)
Количество манипуляций		718***	107**	-
Пол	м	249 (34,7%)	36 (33,6%)	0,786
	ж	469 (65,3%)	71 (66,4%)	
Возраст, лет		64,79±16,87	61,18±17,36	0,04606
Холецистэктомия в анамнезе (N)		160 (22,3%)	18 (16,8%)	0,4216
Литоэкстракция в анамнезе (N)		197 (27,4%)	7 (6,5%)	0,00029*
Общий билирубин, мкмоль/л		73,23±69,21	77,35±84,15	0,643
Измерения по данным ЭРХГ, мм	Ds	8,16±4,53	7,85±4,98	0,569
	D ₁	13,54±4,68	13,19±4,92	0,4876
	D ₂	11,73±4,21	11,26±4,62	0,3623
	D ₃	7,29±3,08	6,89±2,99	0,2772
Койко-дней		10,88±7,96	18,67±17,78	2,066×10⁻⁵*
Смертность		20 (2,79%)	15 (14,02%)	0,00547*
Примечание: N – количество, * - достоверное отличие, D ₁ – диаметр общего желчного протока над конкрементом, D ₂ – на уровне конкремента, D ₃ – над интрамуральной порцией, Ds – диаметр максимального конкремента, ** - исключены 9 пациентов с 2 осложнениями, *** - исключены пациенты с послеоперационной гиперاميлаземией				

Как видно из таблицы, достоверной разницы между пациентами по гендерно-возрастному признаку, количеству холецистэктомий в анамнезе, уровню общего билирубина и результатам измерений диаметра общего желчного протока (по данным ЭРХГ) не выявлено. Однако отмечено, что среди пациентов с

послеоперационными осложнениями доля больных с интактным БСДК была гораздо выше (почти 4 раза), чем среди пациентов без осложнений. Ожидается, что длительность пребывания в стационаре достоверно увеличена у пациентов с осложнениями - в среднем, на 8 дней (почти в два раза). Также смертность статистически значимо превалировала (почти в 5 раз) среди больных с развившимися осложнениями после литоэкстракции.

Далее, мы расширили ряд исследуемых параметров и добавили для последующего изучения те, которые отличались между пациентами с осложнениями и без них по результатам других исследований, опубликованных в литературе [18, 23-26, 28, 33, 34, 35], а также некоторые ранее не рассмотренные характеристики ретроградных холангиограмм. В итоге, в сравнительный статистический анализ были включены следующие параметры:

- клинико-лабораторные: пол и возраст; холецистэктомия в анамнезе; предоперационные показатели общего билирубина крови, амилазы крови, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамил трансферазы (ГГТ); количества койко-дней.

- рентгенэндоскопические: диаметр общего желчного протока в трех точках и характеристики дефектов наполнения по ЭРХГ, визуальная оценка наличия сладжа в извлеченном из общего желчного протока материале (сладж присутствовал или нет); метод канюляции, факт выполнения ЭПСТ, выбор инструментария и техники для литоэкстракции, дополнительные манипуляции (билиодуоденальное или панкреатодуоденальное стентирование, постановка назобилиарной дренажной трубки), наличие интраоперационного кровотечения при сфинктеротомии, длительность манипуляции.

Сравнения по указанным показателям проводили между пациентами без каких-либо осложнений или отклонений (в том числе, без гиперамилаземии) в течении послеоперационного периода от нормы с пациентами, объединенными по типу выделенных осложнений.

Острый послеоперационный панкреатит выявлен в 48 случаях (5,43% от всех литоэкстракций). Острый панкреатит легкой степени диагностирован в 31 случае (3,5%), средней степени в 11 случаях (1,24%), тяжелой – в 6 случаях (1,017%). Мелкоочаговый панкреонекроз развился у 7 больных (0,8%), крупноочаговый панкреонекроз – у 4 (0,45%). Уровень амилазы послеоперационно до 300 Ед/л был у 6 больных (12,5% от пациентов с панкреатитом), у 42 – свыше 300 Ед/л (87,5% от пациентов с панкреатитом).

На рисунке 5.11 визуализированы признаки острого послеоперационного панкреатита по данным КТ и ТАУЗИ.

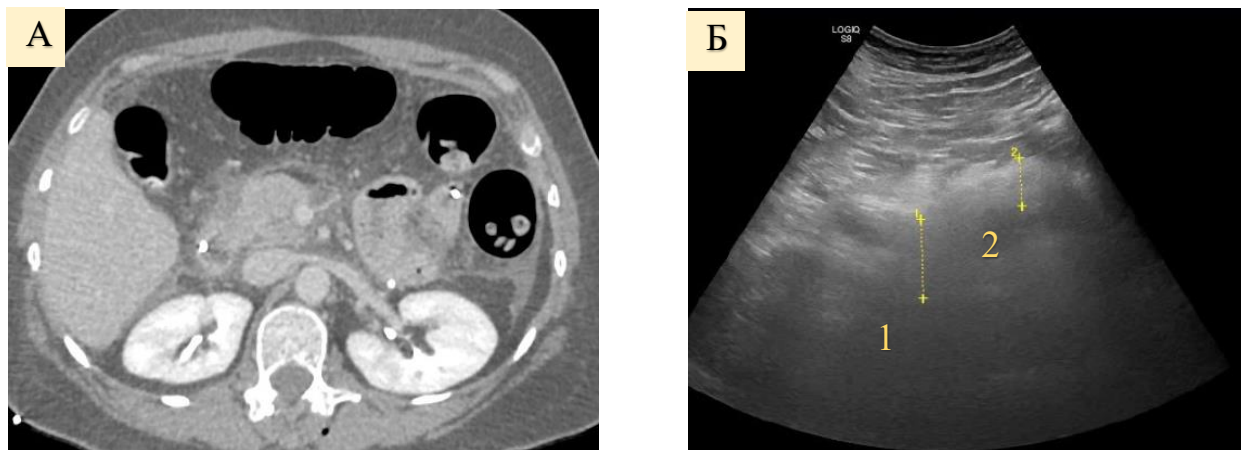


Рисунок 5.11 – Лучевая визуализация послеоперационного панкреатита.

А – компьютерная томограмма, аксиальный срез, отсроченная фаза, 1 сутки после ЭРХГ. Мелкоочаговый панкреонекроз, парапанкреатит.

Б – трансабдоминальная сонограмма, 2 сутки после ЭРХГ. Увеличение объема головки (1) и тела (2) поджелудочной железы; контуры их нечеткие, неровные, плохо дифференцированы

В Таблице 5.12 отображен сравнительный анализ ранее перечисленных параметров (клинико-лабораторных и рентгенэндоскопических) между пациентами без послеоперационных осложнений после эндоскопической холедохолитоэкстракции и пациентами с развившимся острым послеоперационным панкреатитом.

Таблица 5.12 – Сравнительный анализ ряда факторов между пациентами с нормальным послеоперационным периодом и с развившимся острым послеоперационным панкреатитом (ПОП)

Показатель		Без осложнений (N=718)	ПОП (N=48)	p-value	OR [95%CI]	корре- ляция
Возраст, лет		64,75±16,84	61,73±17,96	0,2628	-	-0,04
Пол (N)	женский	469	33	0,2343	0,75 [0,6-1,9]	0,02
	мужской	249	15			
ХЭ в анамнезе (N)		160	9	0,3268	0,82 [0,5-1,9]	-0,02
Общий билирубин, мкмоль/л		73,25±69,05	58,79±63,95	0,1592	-	-0,05
АЛТ, Ед/л		245,21±254,49	148,63±169,38	0,002403*	-	-0,05
АСТ, Ед/л		192,98±235,31	120,9±136,64	0,004712*	-	-0,09
ГГТ, Ед/л		560,25±512,31	129,73±120,45	1,27×10 ⁻⁷ *	-	-0,07
ЩФ, Ед/л		319,82±260,31	173,55±119,77	1,06×10 ⁻⁵ *	-	-0,18
Ds, мм		8,25±4,46	7,74±4,28	0,4604	-	-0,03
D1, мм		13,45±4,6	12,88±4,51	0,4002	-	-0,03
D2, мм		11,61±4,15	10,87±4,42	0,3209	-	-0,04
D3, мм		4,33±1,09	4,45±0,98	0,4744	-	-0,01
Ds/D2		0,7±0,24	0,696±0,205	0,9242	-	-0,02
Ds/D3		0,6±0,5	1,86±1,16	0,5003	-	0,05
D1/D3		1,74	2±0,6	0,58	-	-0,02
Длина/ширина дефекта		1,087	1,1±0,3	0,25	-	-0,05
Контур (N)	четкий	447	31	0,2186	1,9 [0,91-5]	0,05
	нечеткий	170	7		0,51 [0,2-1,1]	-0,05
Форма дефекта ов (N)	округлая	325	19	0,3499	0,8 [0,44-1,59]	-0,02
	многоугольная	99	4		0,6 [0,18-1,58]	-0,04
	неправильная	217	18		1,53 [0,8-2,9]	0,05
Содержимое со сладжем		452	28	0,5399	1,2 [0,65-2,28]	0,02
Содержимое без сладжа		266	20			
Инстру- менты (N)	баллон	147	12	0,7460	1,3 [0,45-1,78]	0,03
	корзина	296	18		0,9 [0,7-2,37]	-0,01
	корзина+баллон	260	18		1,1 [0,57-1,93]	0,02
	санация	15	0		1,5 [1,1-7,0]	0,031
ЭПСТ (N)		540	46	0,0003*	7,3 [1,5-10,05]	0,12
Литотрипсия (N)		56	2	0,5708	0,32	0,15
Методика «двух проводников»		19	4	0,0497*	3,3 [1,1-10,3]	0,08
Панкреатическое стентирование (N)		42	9	0,0028*	3,75 [1,6-7,99]	0,13
Кровотечение интраоперационное		34	4	0,199	1,9 [0,53-5,03]	0,04
Примечание: N – количество, OR – отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал, * - статистически значимо, D ₁ – диаметр общего желчного протока над конкрементом, D ₂ – на уровне конкремента, D ₃ – над интрамуральной порцией, Ds – диаметр максимального конкремента, ХЭ – холецистэктомия						

Как продемонстрировано в таблице 5.12, были выявлены 7 параметров, которые статистически значимо отличались у пациентов с послеоперационным

панкреатитом и без осложнений: уровни АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ; ЭПСТ, канюляция БСДК по методике «двух проводников», панкреатическое стентирование. Согласно вектору корреляции, последние три факторы имели прямо пропорциональное влияние на риск развития послеоперационного панкреатита, а уровни перечисленных биохимических показателей – обратно пропорциональное, то есть, среди пациентов с развившимся послеоперационным панкреатитом дооперационные уровни АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ были значительно ниже, чем у пациентов с нормальным послеоперационным периодом.

Поскольку уровни АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ достоверно отличались между пациентами с послеоперационными осложнениями и без, то для них путем ROC-анализа были получены уровни отсечения и рассчитаны показатели прогностической эффективности. Для определения наличия кумулятивного эффекта были вычислены AOR (adjusted odds ratio – скорректированное отношение шансов) для каждого из рассмотренных показателей путем многофакторной логистической регрессии (таблица 5.13).

Таблица 5.13 – Анализ факторов риска послеоперационного острого панкреатита

Факторы	Порог отсечения	Прогностическая эффективность				Взаимовлияние факторов		Вероятность развития осложнения
		Чув.	Спец.	ППЦ	ОПЦ	AOR	p-value	
ЭПСТ	-	98,9%	7,9%	25%	96%	0,29	0,6526	1,36%
Методика «двух проводников»	-	94,1%	17,4%	97%	8%	1,05	0,9754	4,82%
Панкреатическое стентирование	-	94,5%	17,6%	94%	19%	1,25	0,8109	5,7%
АЛТ, Ед/л	48,19	44,0%	80,0%	83%	33%	2,11	0,4506	-
АСТ, Ед/л	41,25	46,0%	78,0%	81%	35%	0,92	0,9366	-
ГГТ, Ед/л	342,95	100%	63,0%	92%	17%	1,17	0,8541	-
ЩФ, Ед/л	150,25	61,0%	76,0%	90%	29%	0,94	0,9234	-
Без факторов риска								0,97%
Примечание: Спец. – специфичность, чув. – чувствительность, ОПЦ – отрицательный прогностическая ценность, ППЦ – положительная прогностическая ценность, AOR – скорректированное отношение шансов								

Как отображено в таблице 5.12, выполнение ЭПСТ интраоперационно непосредственно перед литоэкстракцией повышало риски развития острого послеоперационного панкреатита до 1,36%, применение «методики двух

проводников» при трудной канюляции – до 4,82%, профилактическое панкреатическое стентирование после литоэкстракции – до 5,7%. Очень высокая прогностическая чувствительность (>90%) таких параметров, как выполнение ЭПСТ, применение методики «двух проводников» и постановка стента в просвет Вирсунгова протока, свидетельствует о том, что при учете данных манипуляций можно правильно спрогнозировать развитие послеоперационного панкреатита. Но в то же время, низкая специфичность не позволит достоверно дифференцировать тех пациентов, у которых панкреатита не будет [29].

Рассмотренные пороговые значения достоверно отличающихся биохимических показателей крови показали достаточно небольшую чувствительность, в связи с чем опираться на их пороговые значения мы не рекомендуем. Высокая чувствительность ГГТ (100%), вероятнее всего, является следствием ошибки репрезентативности (8 измерений) и сильного разброса значений ГГТ у пациентов с панкреатитом (от 26 до 341 Ед/л).

При анализе кумулятивного влияния при сочетании нескольких факторов, AOR не был статистически достоверным ни для одного из них, то есть, наличие нескольких предикторов одновременно достоверно не повышало риск развития послеоперационного панкреатита [29].

Острый послеоперационный холангит диагностирован в 2,4% случаев (N=21). Среди этих пациентов холангиогенные абсцессы печени развились в 28,6% (N=6). На рисунке 5.12 представлена визуализация холангиогенных абсцессов.

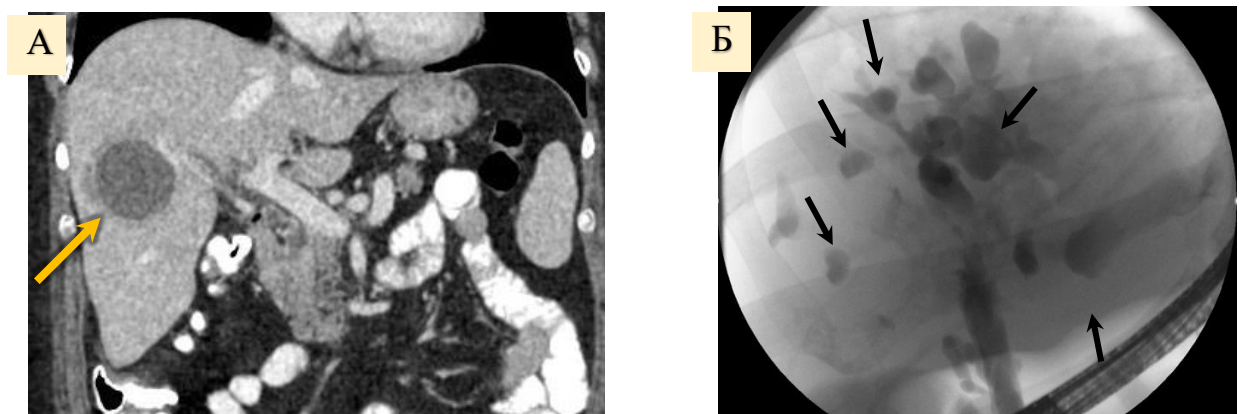


Рисунок 5.12 – Визуализация холангиогенных абсцессов.

А – компьютерная томограмма, MPR, венозная фаза. Билиарный абсцесс S6 печени (стрелка), третьи сутки после ЭРХГ, б – повторная ретроградная холангиограмма, множественные мелкие холангиогенные абсцессы (стрелки), третьи сутки после первичной ЭРХГ

Результаты сравнительного анализа параметров пациентов без осложнений и пациентов с развившимся острым послеоперационным холангитом представлены в таблице 5.14.

Таблица 5.14 – Сравнительный анализ ряда факторов между пациентами с нормальным послеоперационным периодом и с послеоперационным холангитом

Показатель		Без осложнений (N=718)	холангит (N=21)	p-value	OR [95%CI]	корреляция
Возраст, лет		64,8±16,8	56,8±16,9	0,04*	-	-0,079
Пол (N)	женский	469	16	0,30	1,66 [0,6-5,24]	0,04
	мужской	249	5			
ХЭ в анамнезе (N)		160	10	0,014*	3,17	0,1
Общий билирубин, мкмоль/л		73,3±69,1	92,99±97	0,77	-	-0,015
АЛТ, Ед/л		245,2±254,5	202±218,5	0,34	-	0,025
АСТ, Ед/л		193±235,3	163,1±144	0,92	-	0,013
ГГТ, Ед/л		560,3±512,3	293,2±181	0,15	-	-0,092
ЩФ, Ед/л		319,8±260,3	225±128,6	0,30	-	-0,057
Ds, мм		8,3±4,5	9,6±7	0,78	-	0,049
D ₁ , мм		13,5±4,6	14,5±6,8	0,66	-	0,039
D ₂ , мм		11,61±4,15	12,9±6	0,53	-	0,052
D ₃ , мм		4,33±1,09	7,1±4	0,39	-	-0,016
D ₂ / Ds		0,7±0,24	1,7±0,8	0,62	-	-0,0048
D ₃ / Ds		0,6±0,5	0,9±0,6	0,38	-	-0,0305
D ₁ /D ₃		1,74	2,3±0,8	0,16	-	0,0717
Длина/ширина дефекта		1,087	1,1±0,4	0,09	-	-0,0588
Контур (N)	четкий	447	10	0,1158	0,47 [0,18-1,3]	-0,062
	нечеткий	170	8		2,11 [0,78-5,5]	0,062
Форма дефекта ов (N)	округлая	325	7	0,5835	0,62 [0,22-1,63]	-0,039
	многоугольная	99	3		1,14 [0,25-3,57]	0,006
	неправильная	217	8		1,57 [0,58-4,1]	0,036
Содержимое со сладжем		452	19	0,0098*	3,43 [1,25-8,56]	0,06
Содержимое без сладжа		266	2			
Инструменты (N)	баллон	147	6	0,596	0,72 [0,28-2,07]	-0,023
	корзина	296	9	1	1,01 [0,42-2,5]	0,002
	корзина+баллон	260	6	0,645	0,72 [0,25-1,8]	-0,026
	санация	15	0	-	-	-
ЭПСТ (N)		540	13	0,41	0,313 [0,12-0,8]	0,03
Методика «двух проводников»		19	0	-	-	-
Панкреатическое стентирование (N)		42	0	-	-	-
Кровотечение интраоперационное		34	0	-	-	-
Литотрипсия (N)		56	5	0,0086*	2,3 [1,21-5,1]	0,02

Примечание: N – количество, OR – отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал, * - статистически значимо, D₁ – диаметр общего желчного протока над конкрементом, D₂ – на уровне конкремента, D₃ – над интрамуральной порцией, Ds – диаметр максимального конкремента, ХЭ – холецистэктомия

Как видно из таблицы 5.14, выявлено 4 параметра, имевших статистически достоверное отличие: возраст, наличие холецистэктомии в анамнезе, наличие сладжа в общем желчном протоке и выполнение литотрипсии. Согласно вектору корреляции, возраст имел обратно пропорциональное влияние, остальные факторы – прямо пропорциональное. Для возраста мы провели ROC-анализ и определили его пороговое значение как 51,5 лет: пациенты моложе указанного порога имели более высокие риски развития холангита, чем пациенты более старшего возраста.

Далее, с целью определения наличия кумулятивного эффекта при различных сочетаниях достоверных факторов мы провели анализ путем многофакторной логистической регрессии с определением AOR и его p-value, а также вычислили прогностическую эффективность достоверных факторов риска (таблица 5.15).

Таблица 5.15 – Анализ значимых факторов риска развития послеоперационного холангита

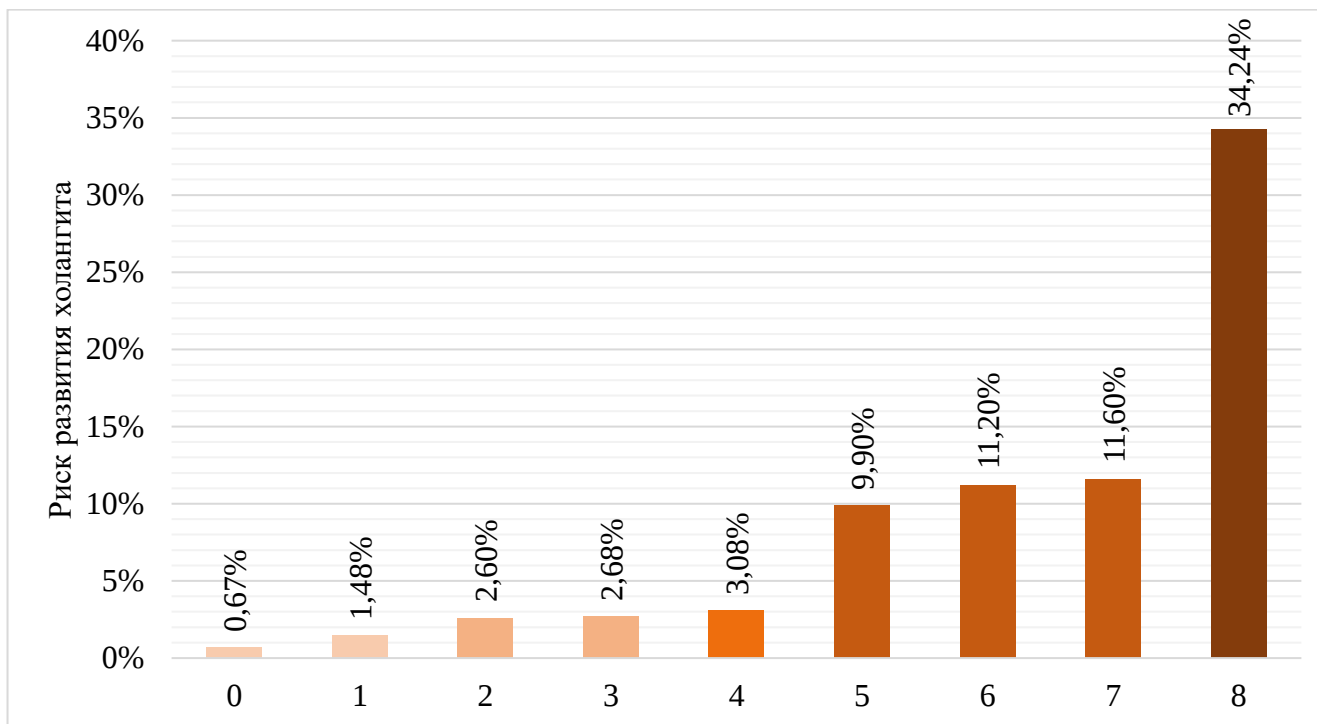
Риск-факторы	Порог отсечения	Прогностическая эффективность				Взаимовлияние факторов		Вероятность развития осложнения
		Чув.	Спец.	ППЦ	ОПЦ	AOR	p-value	
Возраст	51,50	47,6%	78,8%	78,8%	47,6%	4,11	0,0024*	2,68%
Литотрипсия	-	97,4%	3,9%	83,0%	24,0%	3,98	0,0032*	2,6%
Холецистэктомия в анамнезе	-	98,1%	5,9%	78,0%	48,0%	2,25	0,1611	1,48%
Сладж в общем желчном протоке	-	97,8%	7,1%	87,0%	33,0%	4,74	0,0034*	3,08%
без факторов риска								0,67%
Возраст менее 51,5 лет + литотрипсия								9,9%
Литотрипсия + наличие сладжа в общем желчном протоке								11,2%
Возраст менее 51,5 лет + наличие сладжа в общем желчном протоке								11,6%
Возраст менее 51,5 лет + литотрипсия + наличие сладжа в общем желчном протоке								34,24%
Примечание: Спец. – специфичность, чув. – чувствительность, ОПЦ – отрицательный прогностическая ценность, ППЦ – положительная прогностическая ценность, AOR – скорректированное отношение шансов, * - достоверное значение								

Как видно из таблицы 5.15 из представленных одиночных параметров наличие сладжа в общем желчном протоке в наибольшей степени повышало риски развития острого холангита – до 3,1%. Возраст менее 51,5 лет и выполнение предварительной внутритриптовой литотрипсии влияли в несколько меньшей

степени и повышали шансы развития холангита до 2,7% и 2,6%, соответственно. Меньше всех влиял факт проведенной холецистэктомии в анамнезе (до 1,5%).

В значительно большей степени неблагоприятному исходу способствовали сочетания обозначенных одиночных факторов: любые два фактора, присутствующие одновременно у пациента, повышали риски развития до 10-11,6%. Сочетание трех факторов (возраста менее 51,5 лет, литотрипсия и сладжа в общем желчном протоке) - повышало риск развития холангита до 34% [29].

На рисунке 5.13 представлены параметры, как индивидуальные, так и в сочетании друг с другом, в порядке увеличения степени их влияния на риски развитие холангита. В качестве начальной точки отсчета был вычислен шанс развития холангита без присутствия каких-либо достоверных факторов (0,67%).



0 – без факторов риска, 1 – холецистэктомия в анамнезе, 2 – литотрипсия, 3 – возраст <51,5 лет, 4 – сладж в общем желчном протоке, 5 – возраст менее 51,5 лет + литотрипсия, 6 – литотрипсия + наличие сладжа, 7 – возраст менее 51,5 лет + наличие сладжа, 8 – возраст менее 51,5 лет + литотрипсия + наличие сладжа

Рисунок 5.13 – Риск развития послеоперационного холангита в зависимости от факторов риска и их сочетаний

Как видно из рисунка 5.13, риск развития послеоперационного холангита резко возрастает при наличии одновременно двух достоверных факторов риска и достигает максимальных значений при сочетании трех факторов.

Очень высокая чувствительность ($>90\%$) и низкая специфичность (менее 7%) всех выявленных одиночных параметров (кроме возраста) указывает на то, что их учет позволит правильно указать пациентов с высокой вероятностью развития послеоперационного холангита. Однако отличить пациентов, у которых его не будет, представится затруднительным.

Послеоперационный острый обтурационный холецистит выявлен у 19 пациентов (2,2%). На рисунке 5.14 представлены трансабдоминальные сонограммы пациентов с развившимся послеоперационным острым обтурационным холециститом.

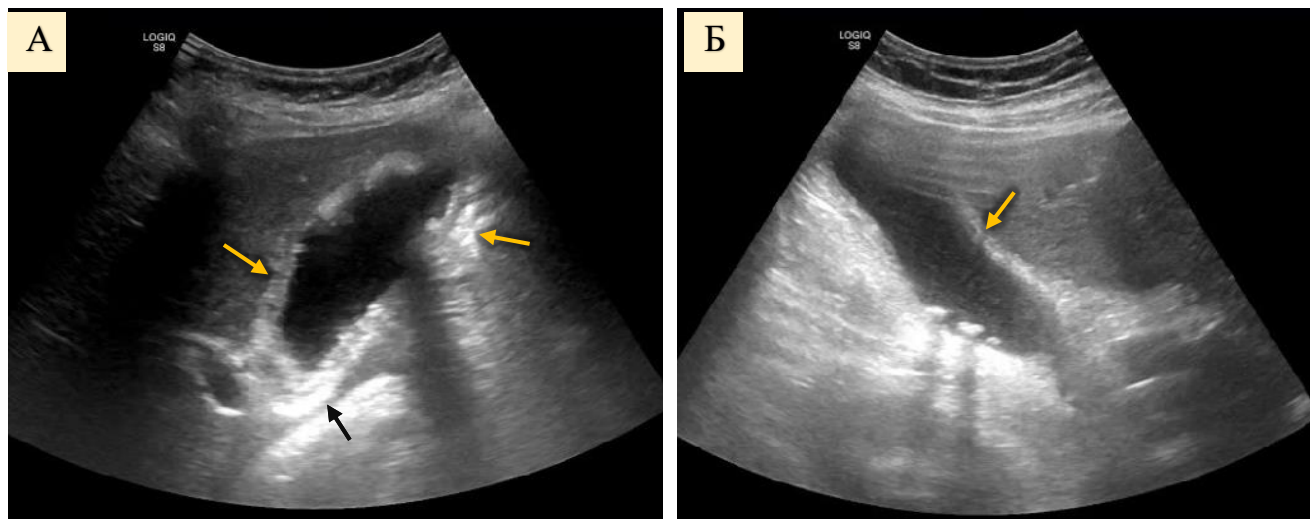


Рисунок 5.14 – Ультразвуковая визуализация послеоперационного острого обтурационного холецистита. А – сонограмма пациента №1, стрелки указывают на утолщение и расслоение стенок желчного пузыря, первые сутки после литоэкстракции; Б – сонограмма пациента №2, стрелка указывает на утолщение стенки желчного пузыря, в просвете пузыря – конкременты с акустической тенью, третьи сутки после литоэкстракции

Из рисунка 5.14 видно, что у пациентов с острым обтурационным холециститом по данным ТАУЗИ отмечается утолщение и расслоение стенок желчного пузыря, более выраженное в первые сутки после литоэкстракции (Рисунок 5.14, а).

Результаты сравнительного анализа пациентов без осложнений с пациентами с развившимся острым послеоперационным обтурационным холециститом представлены в таблице 5.16.

Таблица 5.16 – Сравнительный анализ ряда факторов между пациентами с нормальным послеоперационным периодом и с развившимся послеоперационным острым обтурационным холециститом (ООХ)

Показатель		Без осложнений (N=718)	ООХ (N=19)	p-value	OR [95%CI]	корреляция
Возраст, лет		64,8±16,8	58,84±15,44	0,13	-	-0,056
Пол (N)	женский	469	12	0,8121	-	-
	мужской	249	7			
ХЭ в анамнезе (N)		160	0	-	-	-
Общий билирубин, мкмоль/л		73,3±69,1	65,51±71,84	0,649	-	-0,017
АЛТ, Ед/л		245,2±254,5	273,3±433,6	0,657	-	0,018
АСТ, Ед/л		193±235,3	192,6±252,4	0,995	-	0,000
ГГТ, Ед/л		560,3±512,3	549,8±382,6	0,964	-	-0,004
ЩФ, Ед/л		319,8±260,3	212,9±204	0,7872	-	0,262
D ₁ , мм		13,5±4,6	12,34±3,82	0,3	-	-0,038
D ₂ , мм		11,61±4,15	9,97±3,49	0,118	-	-0,063
D ₃ , мм		4,33±1,09	5,88±1,46	0,185	-	-0,058
Ds, мм		8,3±4,5	6,44±3,71	0,09	-	-0,066
Длина дефекта		10±6	6,2±4,74	0,008*	-	-0,096
D ₂ / Ds		0,7±0,24	1,67±0,82	0,943	-	-0,003
D ₃ / Ds		0,6±0,5	0,89±0,36	0,546	-	-0,027
D ₁ /D ₃		1,74	2,47±0,46	0,067	-	0,08
Длина/ширина дефекта		1,087	0,9±0,27	0,003*	-	-0,12
Контур (N)	четкий	447	10	0,1795	0,47 [0,18-1,3]	0,036
	нечеткий	170	8		2,11 [0,78-5,5]	-0,062
Форма дефектов (N)	округлая	325	10	0,4394	1,2 [0,47-3,25]	0,016
	многоугольная	99	0		-	-
	неправильная	217	8		1,57 [0,58-4,1]	0,036
Содержимое со сладжем		452	8	0,096	2,18 [0,3-8,06]	-0,005
Содержимое без сладжа		266	11			
Инструменты (N)	баллон	147	6	0,166	0,5 [0,19-1,37]	-0,054
	корзина	296	6	0,645	1,3 [0,51-3,58]	0,021
	корзина+баллон	260	6	0,811	0,83 [0,3-2,14]	-0,015
	санация	15	1	0,345	0,32 [1-5,75]	0,022
ЭПСТ (N)		540	16	0,5885	1,75 [0,57-7,9]	0,035
Методика «двух проводников»		19	1	0,4067	2,3 [0,09-12,2]	0,0255
Панкреатическое стентирование (N)		42	1	1	1,0 [0,04-5,1]	-0,004
Билиарное стентирование		87	3	0,2329	0,91[0,51-3,2]	0,027
Кровотечение интраоперационное (N)		34	0	1	-	-
Литотрипсия (N)		56	2	0,6558	0,2 [0,08-1,14]	0,021

Примечание: N – количество, OR – отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал, * - статистически значимо (выделены цветом), D₁ – диаметр общего желчного протока над конкрементом, D₂ – на уровне конкремента, D₃ – над интрамуральной порцией, Ds – диаметр максимального конкремента, ХЭ – холецистэктомия

Как видно из вычисленных p-value в таблице 5.16, определены два показателя, которые достоверно отличались у пациентов с холециститом и имели обратно пропорциональную зависимость – это длина (продольный размер) дефекта наполнения и соотношение длины к ширине дефекта наполнения. С помощью ROC-анализа мы вычислили пороговые значения для поперечного и продольного размеров дефекта наполнения – это 6,5 мм. При размере конкрементов меньше указанного порога риск развития холецистита повышался.

В таблице 5.17 отображены показатели прогностической эффективности, а также расчет вероятности развития осложнения при конкрементах менее 6,5 мм.

Таблица 5.17 – Анализ значимых факторов риска развития послеоперационного острого обтурационного холецистита

Факторы	Порог отсечения	Прогностическая эффективность				Взаимовлияние факторов		Вероятность развития осложнения
		Чув.	Спец.	ППЦ	ОПЦ	AOR	p-value	
Длина/ширина дефекта	1,025	56%	73,3%	58,0%	23%	0,79	1,02	1,75%
Длина max дефекта, мм	6,5	51%	66,7%	58,5%	63%	2,10	0,2945	3,52%
Ds, мм	6,5	73,3%	64,8%	72%	58%	0,63	1,38	
Без факторов риска								0,71%
Примечание: Спец. – специфичность, чув. – чувствительность, ОПЦ – отрицательный прогностическая ценность, ППЦ – положительная прогностическая ценность, AOR – скорректированное отношение шансов, Ds – поперечный размер максимального дефекта								

Как отражает таблица 5.17, при размерах конкремента менее 6,5х6,5 см вероятность развития острого обтурационного холецистита возрастала до 3,5%. Кумулятивного эффекта, соответственно, не получено, поскольку в данном случае был выявлен только один фактор (размер конкремента), влияющий на риски развития холецистита. Наибольшей прогностической эффективностью обладает поперечный размер дефекта наполнения (Ds) с пороговым отсечением в 6,5 мм, который мы рекомендуем учитывать при оценке риска развития обтурационного холецистита [29].

Перфорация зоны БСДК или желчных протоков с повреждением капсулы печени произошла у 14 больных (1,6%).

Перфорации I типа (по классификации М. Stapfer [156]) не встречались, перфораций II типа было 4 (28,6%), III типа – 7 (50%), IV типа – 3 (21,4%). Из них, интраоперационно диагностированы 4 (28,6%) - в основном II типа, остальные обнаружены в послеоперационном периоде (рисунок 5.15).

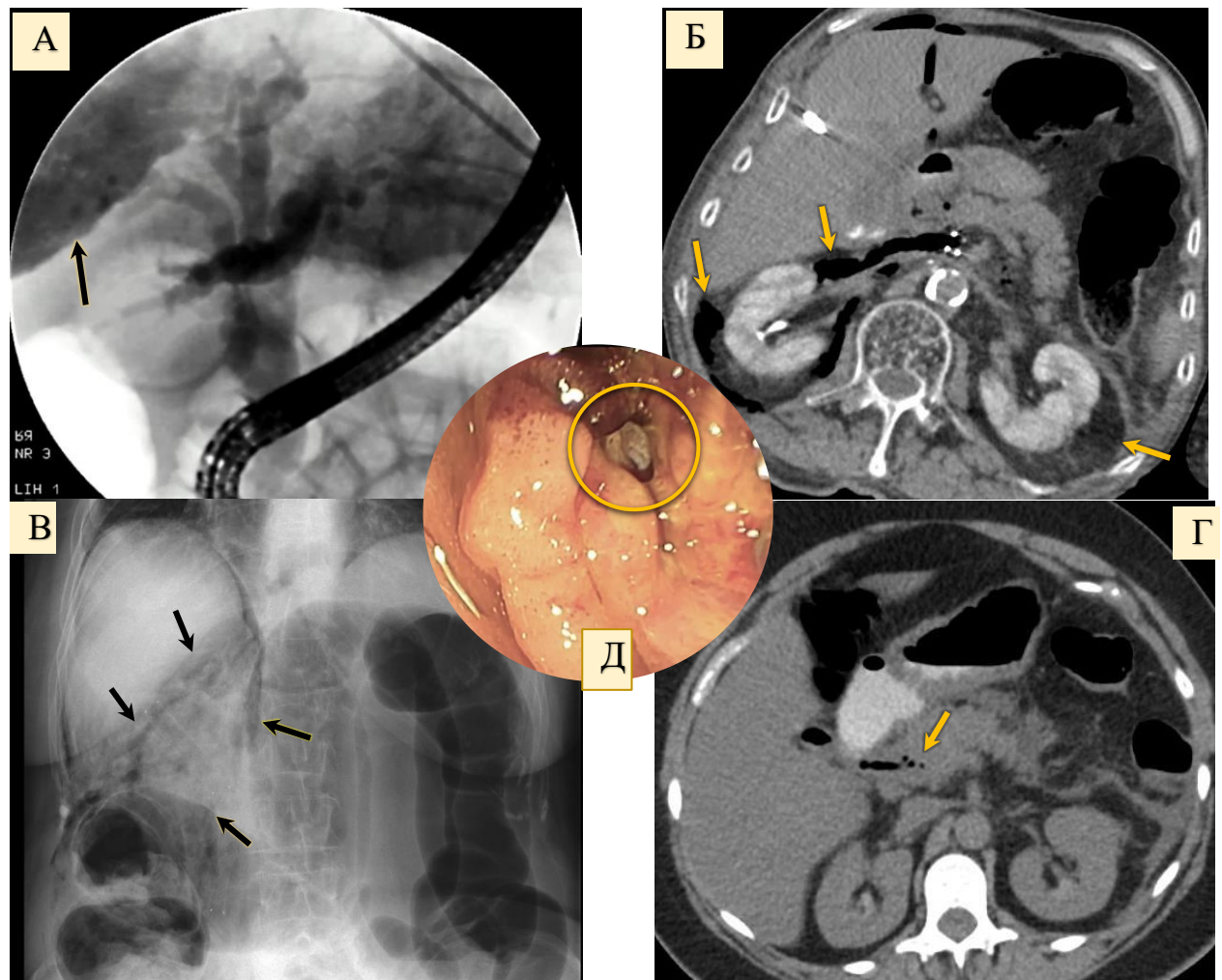


Рисунок 5.15 – Лучевая визуализация перфораций.

А – ретроградная холангиограмма, перфорация III типа (стрелка указывает на скопление контрастного вещества в проекции правой доли печени), Б – КТ-скан, аксиальная проекция, отсроченная фаза, газ забрюшинно и паранефрально (стрелки), 1е сутки после перфорации II типа, В – рентгенограмма органов брюшной полости, газ забрюшинно (стрелки), 4е сутки после перфорации II типа и установки билиодуоденального металлического стента, Г – КТ-скан, аксиальная проекция, минимальные газовые включения (стрелка), 1е сутки после перфорации IV типа, Д – интраоперационное эндофото перфоративного отверстия, расположенного парапапиллярно (обведено кругом)

В таблице 5.18 представлены результаты сравнительного статистического анализа параметров пациентов без осложнений с параметрами пациентов с перфорациями.

Таблица 5.18 – Сравнительный анализ ряда факторов между пациентами с нормальным послеоперационным периодом и с возникшими перфорациями

Показатель		Без осложнений (N=718)	перфорация (N=14)	p-value	OR [95%CI]	корреляция
Возраст, лет		64,8±16,8	66,29±17,7	0,73	-	0,01
Пол (N)	женский	469	7	0,2339	0,53 [0,18-1,5]	0,02
	мужской	249	7			
ХЭ в анамнезе (N)		160	0	-	-	-
Общий билирубин, мкмоль/л		73,3±69,1	72,41±81,2	0,538	-	0,964
АЛТ, Ед/л		245,2±254,5	142,9±157	0,071	-	0,135
АСТ, Ед/л		193±235,3	94,7±78,7	0,071	-	0,119
ГГТ, Ед/л		560,3±512,3	321±358	0,247	-	0,355
ЩФ, Ед/л		319,8±260,3	238,5±188	0,266	-	0,381
D ₁ , мм		13,5±4,6	12,5±4,4	0,33	-	0,45
D ₂ , мм		11,61±4,15	10,9±3,6	0,53	-	0,54
D ₃ , мм		4,33±1,09	6,4±2,84	0,27	-	0,35
Ds, мм		8,3±4,5	9±4,22	0,48	-	0,58
Длина дефекта		10±6	9,8±3,68	0,62	-	0,92
D ₂ / Ds		0,7±0,24	1,33±0,4	0,13	-	0,21
D ₃ / Ds		0,6±0,5	0,8±0,31	0,32	-	0,29
D ₁ /D ₃		1,74	2,06±0,7	0,85	-	0,89
Длина/ширина дефекта		1,087	1,1±0,35	0,52	-	0,4
Контур (N)	четкий	447	9	0,2163	3,0 [0,56-76,15]	0,05
	нечеткий	170	1		0,33 [0,01-1,8]	-0,05
Форма дефектов (N)	округлая	325	8	0,3495	2,5 [0,7-12,16]	0,06
	многоугольная	99	1		0,62 [0,02-3,3]	-0,02
	неправильная	217	2		0,46 [0,06-1,8]	-0,04
Содержимое со сладжем		452	12	0,0965	1,5 [0,06-7,95]	0,01
Содержимое без сладжа		266	2			
Инструменты (N)	баллон	147	2	0,53	0,71 [0,23-2,7]	-0,02
	корзина	296	5	0,79	0,76 [0,25-2,3]	-0,02
	корзина+баллон	260	5	1,00	0,99 [0,3-2,95]	-0,0014
	санация	15	2	0,055	0,41 [0,9-4,55]	-0,024
ЭПСТ (N)		540	10	0,76	0,84 [0,27-3,2]	-0,0096
Методика «двух проводников»		19	1	0,32	3,2 [0,13-17,5]	0,038
Панкреатическое стентирование (N)		42	2	0,20	2,8 [0,4-11,04]	0,05
Кровотечение интраоперационное		34	4	0,004*	8,16 [2,1-26,3]	0,15
Литотрипсия (N)		56	5	0,0038*	6,57 [2,13-20,3]	0,031

Примечание: N – количество, OR – отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал, * - статистически значимо (выделены цветом), D₁ – диаметр общего желчного протока над конкрементом, D₂ – на уровне конкремента, D₃ – над интрамуральной порцией, Ds – диаметр максимального конкремента, ХЭ – холецистэктомия

Выявлены два статистически значимых фактора риска, непосредственно связанных с техникой литоэкстракции (Таблица 5.18): интраоперационное кровотечение (OR 8,16 [2,08; 26,3]) и литотрипсия (OR 6,57 [2,13; 20,3]).

Далее, с целью определения наличия кумулятивного эффекта при различных сочетаниях достоверных факторов проведен анализ путем многофакторной логистической регрессии, а также вычислена прогностическая эффективность достоверных факторов риска развития перфорации (таблица 5.19).

Таблица 5.19 – Анализ значимых факторов риска развития перфорации

Риск-факторы	Прогностическая эффективность				Взаимовлияние факторов		Вероятность развития осложнения
	Чув.	Спец.	ППЦ	ОПЦ	AOR	p-value	
Литотрипсия	98,7%	4,7%	83%	43%	0,58	0,115	4,77%
Кровотечение при ЭПСТ	98,3%	3,8%	95%	29%	1,09	0,543	2,05%
Без факторов риска							0,82%
Примечание: Спец. – специфичность, чув. – чувствительность, ОПЦ – отрицательный прогностическая ценность, ППЦ – положительная прогностическая ценность, AOR – скорректированное отношение шансов							

Как видно из таблицы 5.19, применение литотрипсии повышало риски развития перфорации до 4,8%, возникновение кровотечения при выполнении ЭПСТ – до 2,05%. При построении логистической регрессии статистически значимого усиления влияния сочетания данных факторов на риск развития перфорации не выявлено ($p\text{-value AOR} > 0,05$).

Высокая чувствительность (>90%) литотрипсии и наличие кровотечения при выполнении ЭПСТ указывает на то, что учет этих признаков поможет правильно предсказать возникновение перфорации. Однако низкая специфичность (менее 5%) не позволит дифференцировать пациентов, у которых ее не будет [29].

Отсроченное кровотечение из папиллотомной зоны, которое требовало переливания крови, было выявлено у 5 пациентов. В таблице 5.20 представлен сравнительный статистический анализ данных пациентов без осложнений с данными больных, у которых развилось кровотечение в послеоперационном периоде.

Таблица 5.20 – Сравнительный анализ ряда факторов между пациентами с нормальным послеоперационным периодом и с отсроченным кровотечением

Показатель		Без осложнений (N=718)	Кровотечение из зоны ЭПСТ (N=5)	p-value	OR [95%CI]	корреляция
Возраст, лет		64,8±16,8	69±19,5	0,57	-	0,02
Пол (N)	женский	469	3	0,8	0,78	-0,01
	мужской	249	2			
ХЭ в анамнезе (N)		160	1	0	-	0,02
Общий билирубин, мкмоль/л		73,3±69,1	176,3±97,6	0,9	-	-0,03
АЛТ, Ед/л		245,2±254,5	287,3	0,33	-	0,00
АСТ, Ед/л		193±235,3	408,5	0,46	-	-0,04
ГГТ, Ед/л		560,3±512,3	418	0,9	-	-0,02
ЩФ, Ед/л		319,8±260,3	323,3	0,28	-	0,00
D ₁ , мм		13,5±4,6	16,0	0,22	-	0,05
D ₂ , мм		11,61±4,15	11,3	0,91	-	0,00
D ₃ , мм		4,33±1,09	4,3	0,26	-	-0,05
Ds, мм		8,3±4,5	8,2	0,96	-	-0,01
Длина конкремента		10±6	8,0	0,98	-	-0,01
D ₂ / Ds		0,7±0,24	0,62	0,47	-	0,07
D ₃ / Ds		0,6±0,5	0,45	0,77	-	-0,06
D ₁ /D ₃		1,74	1,23	0,52	-	0,045
Длина/ширина конкрем.		1,087	0,66	0,16	-	-0,06
Контур (N)	четкий	447	2	0,54	-	0,05
	нечеткий	170	3		-	0,00
Форма дефектов (N)	округлая	325	1	0,87	-	-0,05
	многоугольная	99	3		-	0,013
	неправильная	217	1		-	0,00
Содержимое со сладжем		452	3	0,214	1,24 [0,05; 9]	0,01
Содержимое без сладжа		266	2			
Инструменты (N)	баллон	147	3	0,92	-	0,02
	корзина	296	0	-	-	0,03
	корзина+баллон	260	2	0,57	-	0,01
	санация	15	0	-	-	-
ЭПСТ (N)		540	5	0,93	-	-0,067
Методика «двух проводников»		19	0	0,44	0	0,034
Панкреатическое стентирование (N)		42	0	-	-	0,04
Кровотечение интраоперационное		34	2	0,91	-	0,02
Литотрипсия (N)		56	0	0	0	0
Примечание: N – количество, OR – отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал, * - статистически значимо. Диаметр общего желчного протока: D ₁ – над конкрементом, D ₂ – на уровне конкремента, D ₃ – дистально. Ds – диаметр наибольшего конкремента, ХЭ – холецистэктомия						

Как видно, ни один из параметров не имел статистически значимых отличий.

Поскольку количество наблюдений очень мало для достоверного анализа, то в

данном случае мы определили несколько закономерностей. У пациентов с возникшим кровотечением из папиллотомной зоны в послеоперационном периоде не встречались конкременты менее 5 мм в диаметре, их средний диаметр составил $8,2 \pm 5,3$ мм. Среднее количество конкрементов чуть более чем в два раза превышало таковое у пациентов без осложнений ($4,8 \pm 4,6$ vs. $2,05 \pm 1,8$). Для проведения более детального анализа необходимо большее количество наблюдаемых случаев [29].

Транзиторная гиперамилаземия послеоперационно выявлена у 51 больного (5,8% от всех прооперированных пациентов). Медиана уровня амилазы крови на 1-2 сутки после эндоскопического вмешательства у таких пациентов составил 293,1 Ед/л (min 110 Ед/л, max 1441 Ед/л). Результаты сравнительного анализа данных пациентов без осложнений с данными пациентов с развившейся транзиторной гиперамилаземией представлены в таблице 5.21.

Таблица 5.21 – Сравнительный анализ ряда показателей между пациентами с нормальным послеоперационным периодом и с развившейся гиперамилаземией

Показатель		Без осложнений (N=718)	гиперамилаземия (N=51)	p-value	OR [95%CI]	корреляция
Возраст, лет		64,8±16,8	59,4±20,6	0,07	-	-0,04
Пол (N)	женский	469	34	0,8451	1,06 [0,58-1,9]	0,01
	мужской	249	17			
ХЭ в анамнезе (N)		160	11	1,00	0,97 [0,46-1,9]	0,91
Общий билирубин, мкмоль/л		73,3±69,1	69,2±60,4	0,81	-	-0,02
АЛТ, Ед/л		245,2±254,5	269,6±257,4	0,30	-	-0,02
АСТ, Ед/л		193±235,3	205±250,58	0,48	-	-0,03
ГГТ, Ед/л		560,3±512,3	372,2±308,3	0,20	-	-0,07
ЩФ, Ед/л		319,8±260,3	266,5±207,3	0,31	-	-0,02
D ₁ , мм		13,5±4,6	13,3±4,5	0,81	-	-0,03
D ₂ , мм		11,61±4,15	11,8±4,5	0,74	-	-0,04
D ₃ , мм		4,33±1,09	6,2±2	0,07	-	-0,01
Ds, мм		8,3±4,5	8±4	0,87	-	-0,03
Длина дефекта		10±6	8,9±4,7	0,47	-	-0,05
D ₂ / Ds		0,7±0,24	2±1,2	0,11	-	0,08
D ₃ / Ds		2±1,09	0,9±0,5	0,21	-	-0,05
D ₁ /D ₃		1,74	2,2±0,7	0,13	-	0,07
Длина/ширина дефекта		1,087	1,2±0,3	0,68	-	-0,03
Контур (N)	четкий	447	37	0,092	1,97 [0,9-4,96]	0,07
	нечеткий	170	7		0,51 [0,2-1,1]	-0,07
Форма дефектов (N)	округлая	325	26	0,6529	1,20 [0,66-2,2]	0,02
	многоугольная	99	5		0,67 [0,22-1,6]	-0,03
	Неправильная	217	16		1,01 [0,53-1,9]	0,001
Содержимое со сладжем		452	30	0,875	0,76 [0,7-3,03]	0,03

Содержимое без сладжа		266	16			
Инструменты (N)	баллон	147	6	0,16	1,8 [0,84-4,5]	0,05
	корзина	296	17	0,31	1,4 [0,78-2,58]	0,04
	корзина+баллон	260	27	0,02*	1,98 [1,11-3,5]	0,09
	санация	15	1	0,34	1,0 [0,32-3,18]	0,03
ЭПСТ (N)		540	49	0,0001*	7,85 [2,4-52]	0,13
Методика «двух проводников»		19	10	0,00001*	9 [8-20,4]	0,22
Панкреатическое стентирование (N)		42	10	0,0013*	3,95 [1,76-8,2]	0,136
Кровотечение при ЭПСТ		34	7	0,01*	3,24 [1,25-7,4]	0,0996
Литотрипсия (N)		56	3	0,6192	0,739 [0,2-2,4]	0,04

Примечание: N – количество, OR – отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал, * - статистически значимо, D₁ – диаметр общего желчного протока над конкрементом, D₂ – на уровне конкремента, D₃ – над интрамуральной порцией, D_s – диаметр максимального конкремента, ХЭ – холецистэктомия

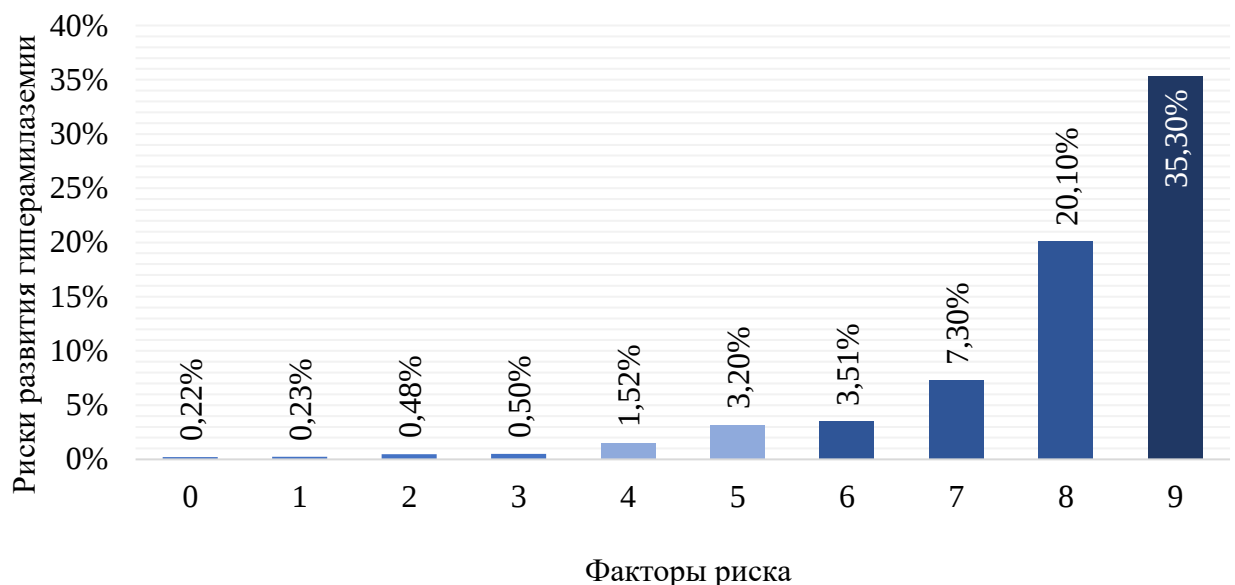
Как видно из таблицы 5.21, обнаружены следующие достоверные факторы развития гиперамилаземии: ЭПСТ, совместное использование корзины и баллона, методика «двух проводников» при трудной канюляции, панкреатодуоденальное стентирование, интраоперационное кровотечение при рассечении БСДК.

В таблице 5.22 приведены результаты проведения логистической регрессии, отображающие степень влияния выявленных достоверных факторов на риски развития гиперاميлаземии.

Таблица 5.22 – Анализ значимых факторов риска развития послеоперационной транзиторной гиперамилаземии

[illegible]

Как видно из таблицы 5.22, среди изолированных показателей развитию гиперاميлаземии в наибольшей степени способствовало выполнение ЭПСТ – вероятность развития состояния оценена в 3,5%. Остальные факторы повышали риски развития гиперاميлаземии до 0,2-1,5%. К достоверному взаимоусилению рисков развития гиперاميлаземии приводили различные сочетания только трех из обнаруженных пяти факторов: ЭПСТ (AOR 16,3 [2; 253]), методики «двух проводников» (AOR 6,92 [1,76; 34,6]) и совместного использования корзины и баллона (AOR 2,17 [1,18; 4,01]). На рисунке 5.16 отображены факторы риска в порядке усиления их влияния на шансы развития гиперاميлаземии.



0 – без факторов риска, 1 – панкреатическое стентирование, 2 – корзина+баллон, 3 – кровотечение при ЭПСТ, 4 – методика «двух проводников», 5 – методика «двух проводников» + корзина и баллон одновременно, 6 – ЭПСТ, 7 – ЭПСТ + корзина и баллон одновременно, 8 – ЭПСТ + методика «двух проводников», 9 – ЭПСТ + методика «двух проводников» + корзина и баллон

Рисунок 5.16 – Риск развития транзиторной гиперاميлаземии в зависимости от факторов риска и их сочетаний

Наличие всех перечисленных факторов одновременно максимально увеличивало вероятность развития гиперاميлаземии до 35%. В качестве точки отсчета мы дополнительно рассчитали риск развития гиперاميлаземии при отсутствии вышеперечисленных факторов, который оказался равен 0,22%.

Таким образом, в подавляющем большинстве, факторами риска развития всех проанализированных послеоперационных осложнений являлись те, которые

связаны с проведением эндоскопических манипуляций: выполнение ЭПСТ, применение методики «двух проводников», выполнение литотрипсии, панкреатическое стентирование, интраоперационное кровотечение при выполнении ЭПСТ, применение корзины и баллона одновременно. Реже встречались факторы, связанные с пациентом: наличие сладжа, холецистэктомия в анамнезе, размер конкрементов и возраст. Те факторы, что зависели от проведения манипуляций, могут быть откорректированы в некоторых случаях, остальные необходимо иметь в виду при ведении пациента в послеоперационном периоде [29].

5.4 Анализ летальности пациентов первой и второй групп

В первой группе в стационаре умерли 4 больных (1,2%), среди них было трое мужчин и одна женщина, средний возраст составил 78 ± 10 лет.

В второй группе в стационаре умерли 35 больных (4,41%), мужчин было 17, женщин – 18, средний возраст практически не отличался от среднего возраста умерших пациентов первой группы и составил 77 ± 13 лет.

В таблице 5.23 представлена характеристика умерших пациентов двух групп.

Таблица 5.23 – Характеристика умерших пациентов с ЖКБ

		Первая группа (N=330)	Вторая группа (N=761)
Количество умерших пациентов *		4 (1,21%)	35 (4,6%)
Возраст, лет		78 ± 10	77 ± 13
Койко-дней (медиана с min и max значениями)		26 (19; 31)	10 (2;72)
Основное заболевание	ЖКБ, острый обтурационный калькулезный холецистит	3 (75%)	-
	Острый тяжелый панкреатит, крупноочаговый панкреонекроз	1 (25%)	-
	Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19	-	2 (5,7%)
	ЖКБ, холецистит, холедохолитиаз	-	12 (34,3%)
	Закрытый перелом шейки бедренной кости	-	1 (2,9%)
	Сердечно-сосудистая патология	-	11 (31,4%)
	Сахарный диабет 2 типа	-	1 (2,9%)
	Инструментальный разрыв шейного отдела пищевода	-	1 (2,9%)
	Цирроз печени	-	3 (8,6%)
	Острый гангренозный аппендицит	-	1 (2,9%)
	Панкреонекроз	-	3 (8,6%)
	Перитонит	-	6 (17,2%)
Ослож	Механическая желтуха	-	10 (28,6%)
	Пневмония/трахеит/трахеобронхит/гидроторакс	3 (75%)	19 (54,3%)

Продолжение таблицы 5.23

	Отек головного мозга		1 (25%)	21 (60%)
	Полиорганная недостаточность		3 (75%)	10 (28,6%)
	Сердечно-сосудистая недостаточность		2 (50%)	1 (2,9%)
	Печеночно-почечная недостаточность		-	6 (17,2%)
	Почечная недостаточность		-	13 (37,2%)
	Панкреонекроз		1 (25%)	5 (14,3%)
	Печеночная недостаточность		-	6 (17,2%)
	Ретродуоденальная перфорация		-	1 (2,9%)
	Асцит		-	6 (17,2%)
	ТЭЛА		-	3 (8,6%)
	Холангит/холангиогенные абсцессы печени		-	3 (8,6%)
	Гематома печени		-	2 (5,8%)
	Медиастинит		-	1 (2,9%)
	Язвы желудка/двенадцатиперстной кишки		1 (25%)	5 (14,3%)
Сопутствующая патология	Сердечно-сосудистая патология		4 (100%)	32 (91,4%)
	Патология легких		1 (25%)	5 (14,3%)
	Сосудистые заболевания головного мозга		2 (50%)	7 (20%)
	Сахарный диабет 2 типа		2 (50%)	9 (25,7%)
	Патология почек		1 (25%)	4 (11,4%)
	ЖКБ, холецистит		1 (25%)	-
	ЖКБ, холецистит, холедохолитиаз		-	23 (65,7%)
	Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19		-	2 (5,7%)
Постманипуляционные осложнения	Острый послеоперационный панкреатит		-	5 (14,3%)
	Острый послеоперационный холангит		-	-
	Острый обтурационный послеоперационный холецистит		-	1 (2,9%)
	Перфорация		-	5 (14,3%)
	Отсроченное кровотечение из зоны ЭПСТ		-	3 (8,6%)
	Транзиторная гиперамилаземия		-	1 (2,9%)
	всего		-	15 (40%)
Причина смерти*		Смерть от сочетанных заболеваний	1 (0,3%)	10 (1,26%)
		Смерть от осложнений ЖКБ	1 (0,3%)	8 (1,01%)
		Смерть от послеоперационных осложнений	0	3 (0,38%)
Примечание: В графе «сопутствующая патология» были учтены конкурирующие, фоновые, сочетанные и сопутствующие диагнозы. * - процентное соотношение указано от всей выборки второй группы				

Как видно из таблицы 5.23, количество умерших в второй группе почти в четыре раза больше, чем в первой, а длительность пребывания в стационаре, наоборот, почти в 3 раза короче. Оба этих факта обусловлены особенностями патологии, характером вмешательств и течением послеоперационного периода.

Наиболее частым основным диагнозом среди умерших пациентов первой группы выступала ЖКБ с острым обтурационным холециститом (75%). Основное заболевание влекло за собой осложнения в виде воспалительных заболеваний легких и полиорганной недостаточности у 75% больных, сердечно-сосудистой недостаточности в половине случаев, отека головного мозга и панкреонекроза в 25% смертей. Причины смерти по результатам патологоанатомического исследования были обозначены как сочетание заболеваний (50%) или осложнения ЖКБ (50%).

Среди пациентов второй группы основным заболеванием чаще всего выступала ЖКБ с острым холециститом и холедохолитиазом (N=12, 34,3%) и практически на уровне с ней – сердечно-сосудистая патология (N=11, 31,4%), такая как ИБС с атеросклеротическим поражением сосудов миокарда и аорты (N=5, 14,3%), постинфарктный кардиосклероз различных локализаций (N=5, 14,3%) и атеросклеротический порок аортального клапана (N=1, 2,9%).

У всех умерших пациентов с холедохолитиазом наблюдались несколько различных осложнений основного заболевания. Среди них, лидирующую позицию разделяли отек головного мозга (N=21, 60%) и гнойно-септические поражения легких и бронхов (N=19, 54,3%). На втором месте по частоте встречаемости стояли почечная недостаточность (N=13, 37,2%), механическая желтуха (N=10, 28,6%) и полиорганная недостаточность (N=10, 28,6%). На третьем месте были перитонит (N= 6, 17,2%), асцит (N= 6, 17,2%), печеночно-почечная (N= 6, 17,2%) и почечная недостаточность (N= 6, 17,2%), острые язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (N=5, 14,3%), панкреонекроз (N=5, 14,3%). Остальные перечисленные осложнения были единичными. Сопутствующие патологии в подавляющем большинстве относились к сердечно-сосудистым заболеваниям (N=32, 91,4%) и к ЖКБ с холециститом и холедохолитиазом (N=23, 65,7%).

Большое количество умерших пациентов второй группы (N=15, 40%) имели послеоперационные осложнения, чаще всего это были острый послеоперационный панкреатит (N=5, 14,3%) или перфорация (N=5, 14,3%). Однако результаты патологоанатомического вскрытия показали, что только у 3 больных (0,38% от всех пациентов второй группы) непосредственной причиной смерти стали

постманипуляционные осложнения. У 8 пациентов причиной смерти были осложнения желчекаменной болезни (1% от всех больных второй группы). У остальных (1,26%) – смерть наступила в результате иных заболеваний (коронавирусной инфекции и двусторонней пневмонии, атеросклеротического порока сердца, сахарного диабета, перитонита и полиорганной недостаточности, острого аппендицита с перитонитом, стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, микронодулярного цирроза печени на фоне хронической алкогольной интоксикации, повторного инфаркта миокарда, гипертонической болезни, осложнившейся прогрессирующей сердечной недостаточностью, инструментального разрыва пищевода).

Таким образом, у пациентов первой группы спектр лучевых исследований состоял из ТАУЗИ (N=221, 67%), АХГ (N=249, 75,5%), МРХПГ (N=43, 13%), КТ (N=61, 18,5%), ЭУС (N=19, 5,8%) и ГБСГ (N=65, 19,7%). Были диагностированы хронический калькулезный холецистит (N=63, 19%), острый калькулезный холецистит (N=89, 27%) и острый обтурационный холецистит (N=178, 54%). Среди осложнений холецистита у 247 (74,8%) пациентов обнаружили паравезикальный инфильтрат.

Большинству пациентов первой группы (N=267, 80,6%) была выполнена чрескожная чреспеченочная микрохолецистостомия с рекомендацией к удалению желчного пузыря в плановом порядке, остальным пациентам (N=56, 16,97%) провели холецистэктомию на фоне стихших воспалительных процессов. Среди послеоперационных осложнений встречались дислокация дренажной трубки (N=16, 4,85%) и нагноение послеоперационной раны (N=5, 1,5%). Из всей когорты пациентов первой группы умерших было четверо (1,2%), причинами смерти выступала тяжелая сопутствующая патология или сочетание ЖКБ с сопутствующей патологией.

В целях диагностики холедохолитиаза пациентам второй группы выполняли ТАУЗИ (N=791, 89,4%), АХГ (N=86, 9,72%), МРХПГ (N=109, 12,32%), ЭУС (N=208, 23,5%), ГБСГ (N=281, 31,75%) и КТ (N=91, 10,28%).

Из 761 пациента второй группы большинству (N=659, 74,5%) были выполнены однократные транспапиллярные вмешательства, остальные 102 (15,5%) потребовали повторных процедур по причине резидуального холедохолитиаза и/или повторной миграции из желчного пузыря (N=87, 11,4%), или невозможности литоэкстракции с первого раза (N=15, 2%). Всего было проведено 885 эндоскопических литоэкстракций. Из них, 813 (91,86%) - при помощи стандартной техники (корзина, баллон или их сочетание), а 72 (8,14%) процедуры – с применением литотрипсии.

Среди 885 проанализированных эндоскопических ретроградных холедохолитоэкстракций послеоперационные осложнения развились в 115 случаях (13,0%). На первом месте по частоте развития стоял острый послеоперационный панкреатит (5,43% от всех проведенных литоэкстракций), на втором – острый холангит (2,37%) и острый обтурационный холецистит (2,15%), на третьем – перфорация (1,58%) и отсроченное кровотечение из зоны ЭПСТ (0,57%). Состояние транзиторной гиперамилаземии по частоте встречалось практически наравне с панкреатитом (5,7%).

Риск развития послеоперационного острого панкреатита повышали выполнение ЭПСТ (до 1,4%), канюляция БСДК по методике «двух проводников» (до 4,8%), а также панкреатическое стентирование (до 5,7%). Наличие нескольких предикторов взаимоусиления рисков развития панкреатита не вызывало.

Риск развития острого послеоперационного холангита повышали возраст моложе 51,5 лет (до 2,7%), выполнение внутрипротоковой литотрипсии (до 2,6%), наличие холецистэктомии в анамнезе (до 1,5%) и наличие сладжа в общем желчном протоке (до 3%). Сочетание двух любых из этих перечисленных факторов (кроме холецистэктомии) повышали риски развития до 10-11,6%. А сочетание трех (возраст моложе 51,5 лет, литотрипсия и сладж в общем желчном протоке) - до 34%.

Риск развития послеоперационного острого обтурационного холецистита повышал (до 3,5%) только один фактор – конкремент общего желчного протока менее 6,5х6,5 см.

Риск развития перфорации увеличивался до 4,8% у пациентов с выполненной литотрипсией и до 2% у пациентов с кровотечением при выполнении ЭПСТ.

Для пациентов с развившимся отсроченным кровотечением из зоны ЭПСТ было характерно наличие конкрементов более 5 мм в диаметре, а также наличие нескольких конкрементов общего желчного протока.

Риск развития транзиторной гиперамилаземии достоверно повышали выполнение ЭПСТ (до 3,5%), применение методики «двух проводников» при сложной канюляции (до 1,5%), совместное применение корзины Дормиа и литоэкстракционного баллона (до 0,5%), кровотечение при ЭПСТ (до 0,5%) и панкреатическое стентирование (до 0,2%). К достоверному взаимоусилению рисков развития гиперамилаземии приводили различные сочетания трех факторов: ЭПСТ, методики «двух проводников» и совместного использования корзины и баллона. Сочетание любых двух этих факторов увеличивало риски развития гиперамилаземии до 3-20%, а сочетание всех трех - до 35%.

Летальность среди пациентов второй группы составила 35 человек (4,6% от всех пациентов второй группы). Причиной смерти в 1,26% явились сочетанные осложнения, в 1% - осложнения желчекаменной болезни, в 0,38% - послеоперационные осложнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении многих лет частота заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны не уменьшается, а количество больных ЖКБ каждое десятилетие продолжает практически удваиваться [16]. В зависимости от клинической картины, холедохолитиаз встречается, по разным оценкам, у 5-25% пациентов, направляемых на холецистэктомию, и у 18-33% пациентов с острым билиарным панкреатитом [76, 81, 101]. Холедохолитиаз может стать причиной таких тяжелых осложнений как механическая желтуха, билиарный панкреатит и острый гнойный холангит [33, 87, 85, 19, 29, 121]. Поэтому задачами первостепенной важности являются своевременная диагностика и лечение данной патологии.

На сегодняшний день существует несколько различных диагностических подходов, включающих учет клинико-лабораторных и инструментальных методов [38, 62, 111], однако среди специалистов по-прежнему много разногласий, касаемых оптимальной комбинации предоперационных исследований, в том числе лучевых. Также нет единого мнения относительно допустимых пороговых значений диаметра общего желчного протока без признаков нарушения желчеоттока.

В отношении эндоскопического лечения холедохолитиаза, несмотря на полувековую историю применения этого метода, также нет общепринятой концепции и точных показаний для применения внутрипротоковой литотрипсии [104, 168]. А существующие вспомогательные алгоритмы, в том числе с привлечением искусственного интеллекта, направленные на облегчение принятия решения о необходимости применения литотрипсии или стандартной литоэкстракции, обладают субоптимальной точностью [50, 61, 79, 131, 138].

Частота встречаемости постманипуляционных осложнений не снижается с момента внедрения способа ретроградной холедохолитоэкстракции, несмотря достаточно широкую изученность данного вопроса и технический прогресс [134, 169]. Выявлено большое количество возможных предикторов осложнений, однако общеустановленных среди них нет.

Таким образом, исследование, направленное на оптимизацию лучевой диагностики, тактики и исходов эндоскопического лечения представляется актуальным.

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения больных желчекаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, путем оптимизации лучевых методов диагностики и сопровождения внутрисветных вмешательств на желчных путях.

Проведен анализ результатов диагностики и лечения 1091 пациента с диагнозом «желчекаменная болезнь», проходивших лечение на базе НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с 2018 по 2024 гг. Вся когорта пациентов была разделена на две группы в зависимости от типа патологии: первую (пациенты с ЖКБ без холедохолитиаза, N=330) - для определения референсных значений диаметра общего желчного протока по различным лучевым модальностям и вторую (пациенты с ЖКБ, осложненной холедохолитиазом, N=761) - для анализа результатов лучевой диагностики и лечебной эндоскопической тактики при холедохолитиазе.

Средний возраст пациентов первой группы составил $62,5 \pm 14,3$ лет, второй - $63,7 \pm 17,2$ лет. Соотношение мужчин и женщин в первой группе было примерно одинаковым (51,2% и 48,8%, соответственно), во второй – мужчин почти в два раза меньше, чем женщин (34,2% и 65,8%, соответственно).

При биохимическом анализе показателей функции печени, у пациентов без холедохолитиаза средние значения общего билирубина крови, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы были в пределах допустимых, а у пациентов с холедохолитиазом – превышали норму в несколько раз.

Пациентам первой и второй групп проводили комплексную лучевую диагностику, включавшую трансабдоминальное ультразвуковое исследование (ТАУЗИ), антеградную холангиографию (АХГ), магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ), компьютерную томографию (КТ), эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС) и гепатобилисцинтиграфию (ГБСГ) в

различных сочетаниях. У пациентов второй группы также интраоперационно выполняли эндоскопическую ретроградную холангиографию (ЭРХГ).

Лечение большинства пациентов первой группы (N=267, 80,9%) заключалось в выполнении чрескожной чреспеченочной холецистостомии, при наличии показаний осуществляли дренирование паравезикальных, под- или надпеченочных абсцессов. Пациентам, которые поступали повторно с ранее установленной дренажной трубкой и стихшими воспалительными процессами, выполняли видеолапароскопическую холецистэктомию по стандартной методике (N=56, 16,97%). У 7 пациентов (2,12%) провели антеградную эндоскопическую литоэкстракцию из желчного пузыря.

Из 761 пациента второй группы большинству (N=659, 74,5%) проведены однократные транспапиллярные вмешательства. У 102 пациентов (15,5%) возникла необходимость повторного вмешательства (от 1 до 5 повторных) в одну госпитализацию. Всего проанализированным пациентам было выполнено 885 литоэкстракций. Для эндоскопического удаления конкрементов применяли либо стандартную литоэкстракцию при помощи только корзины Дормиа, баллона или их сочетания (N=813, 91,86%), либо литоэкстракцию с предварительной внутрипротоковой литотрипсией (N=72, 8,14%). При невозможности выполнить литоэкстракцию одномоментно – пациентам устанавливали пластиковые билиодуоденальные стенты либо назобилиарные дренажные трубки для временной декомпрессии желчных протоков и через 2-3 суток выполняли повторную операцию.

При анализе результатов лучевых методов диагностики было выявлено, что условно нормальный диаметр общего желчного протока у пациентов с ЖКБ без холедохолитиаза варьировал в зависимости от модальности измерения, пола и возраста. По данным ТАУЗИ верхнее пороговое значение диаметра общего желчного протока для пациентов младше 44 лет было вычислено как 6,0 мм, для пациентов старше 44 лет – 8,0 мм. По данным АХГ – для пациентов до 60 лет – 8 мм, старше 60 лет – 9 мм. По данным МРХПГ – для женщин любого возраста 8,7 мм, для мужчин до 44 лет – 5 мм, старше 44 лет – 7 мм. По данным ЭУС и КТ, вне

зависимости от пола и возраста, 7 и 8 мм, соответственно. Корреляционный анализ между измерениями представленных лучевых методов показал, что достоверно сопоставимы только результаты измерений по данным МРХПГ и ЭУС [39].

Анализ результатов измерений диаметра общего желчного протока у больных ЖКБ с холедохолитиазом показал, что средний диаметр общего желчного протока при измерении любым лучевым методом приблизительно в два раза превышал таковой у пациентов без холедохолитиаза. Достоверной причиной такого расширения являлось наличие конкремента. При сравнительном анализе результатов лучевых измерений диаметра общего желчного протока у больных с ЖКБ и холедохолитиазом и без него были определены пороговые значения диаметра общего желчного протока, которые могут служить дифференциальным диагностическим критерием холедохолитиаза вне зависимости от пола и возраста: для измерений по ТАУЗИ это значение составило 6,25 мм, по ЭУС – 7,4 мм, по МРХПГ – 7,75 мм, по КТ – 8,8 мм и по АХГ – 8,7 мм. Кроме того, по данным измерений ТАУЗИ и МРХПГ в послеоперационном периоде получены пороговые значения диаметра общего желчного протока, превышение которых с высокой степенью вероятности указывало на риск возникновения рецидива холедохолитиаза: 7,8 мм для ТАУЗИ (чувствительность 90%, специфичностью 70%) и 9,75 мм для МРХПГ (чувствительность 85,7%, специфичность 78,6%). Корреляционный анализ измерений диаметра общего желчного протока между лучевыми методами у пациентов с холедохолитиазом показал, что наиболее точная экстраполяция результатов измерений общего желчного протока возможна между МРХПГ-ЭУС и АХГ-КТ. А результаты измерений при интраоперационной диагностике (ЭРХГ D₂) достоверно соотносились с предоперационными данными МРХПГ, АХГ и ЭУС.

Наиболее точными методами в выявлении холедохолитиаза показали себя АХГ (чувствительность 97,7%, специфичность 100%, точность 99,4%), ЭУС (чувствительность 98%, специфичность 96,2%, точность 97,8%), ЭРХГ (чувствительность 97%, специфичность 87,5%, точность 96,5%) и МРХПГ (чувствительность 98%, специфичность 90%, точность 95,4%). Меньшей

точностью обладали ТАУЗИ (чувствительность 60%, специфичность 92,8%, точность 70,6%), КТ (чувствительность 52%, специфичность 100%, точность 74%) и ГБСГ (чувствительность 97%, специфичность 10,5%, точность 83%). Отсюда следует, что такие диагностические лучевые методы как АХГ, ЭУС или МРХПГ могут быть применены как единственная лучевая модальность для определения наличия или отсутствия холедохолитиаза с высокой точностью. Остальные методы (ТАУЗИ, КТ и ГБСГ) должны обязательно быть сопровождаемы вторым лучевым исследованием. При этом чувствительность ТАУЗИ и КТ можно улучшить на 30% с условием учета уровня общего билирубина крови.

При анализе диагностической эффективности различных комбинаций (как по типу модальности, так и по количеству) лучевых исследований наиболее точными оказались сочетания двух модальностей, а именно: ТАУЗИ с АХГ (чувствительность 100%, специфичность 99%), ТАУЗИ с ЭУС (чувствительность 100%, специфичность 100%) и ТАУЗИ с МРХПГ (чувствительность 98,4%, специфичность 90,6%).

Способ литоэкстракции (с литотрипсией или без) может быть определен предварительно на этапе предоперационной лучевой диагностики и окончательно по данным ЭРХГ. Предварительное прогнозирование способа эндоскопической литоэкстракции основано на результатах измерения диаметра наиболее крупного конкремента в желчных протоках по данным АХГ, МРХПГ, ЭУС и КТ. Для каждого из этих методов вычислены пороговые значения диаметра конкремента (10 мм для АХГ, 9,75 мм для МРХПГ, 11,5 мм для КТ и ЭУС), при превышении которых можно предполагать необходимость выполнения внутрипротоковой литотрипсии с высокой долей вероятности. Однако, общая точность данных пороговых значений является субоптимальной (81%, 75%, 90% и 90%, соответственно) и требует дальнейшего уточнения на интраоперационном этапе.

Для интраоперационного определения способа литоэкстракции разработан алгоритм, основанный на оценке ретроградных холангиограмм [30]. Согласно предложенному алгоритму, при обнаружении у пациента дефекта наполнения при

ретроградном контрастировании - измеряют его поперечный диаметр (самого крупного – если дефектов несколько).

При диаметре дефекта наполнения менее 8 мм - методом выбора лечения рекомендована литоэкстракция без литотрипсии (с применением литоэкстракционной корзины и/или баллона) вне зависимости от диаметра общего желчного протока или характера контуров дефекта наполнения. При диаметре дефекта наполнения более 18 мм методом выбора лечения рекомендована литоэкстракция с внутрипротоковой литотрипсией (механической, лазерной и электрогидравлической) вне зависимости от диаметра общего желчного протока или характера контуров дефекта наполнения.

При наличии дефекта наполнения размером от 8 до 18 мм включительно, для выбора тактики эндоскопической литоэкстракции учитывают несколько дополнительных параметров. Первым оценивают четкость/нечеткость контуров. При нечетких контурах дефекта наполнения – рекомендовано проведение литоэкстракции без литотрипсии. При четких контурах дефекта наполнения – для принятия дальнейшего решения о методах литоэкстракции переходят к расчету холангиографического индекса конкремента (*ХИК*).

Для расчета значения *ХИК* необходимы следующие данные: D_s , D_2 , D_3 , ровности/неровности контуров самого крупного дефекта наполнения.

После этого полученные результаты измерений и оценки контуров подставляют в предложенную формулу. Значение уравнения сравнивают с пороговой величиной отсечения, равной 3,79: а) $ХИК \leq 3,79$, – рекомендовано проведение литоэкстракции без литотрипсии; б) $ХИК > 3,79$ – рекомендовано выполнение контактной внутрипротоковой литотрипсии.

Эффективность предложенного алгоритма была показана при сравнительном анализе результатов эндоскопического лечения 209 пациентов с холедохолитиазом, у которых в процессе принятия решения о способе литоэкстракции алгоритм был применен, и 290 пациентов, у которых алгоритм применен не был. У группы пациентов, которым выполнили эндоскопическую холедохолитоэкстракцию с применением разработанного алгоритма, интраоперационные осложнения,

связанные с несоответствием диаметра конкремента и диаметра дистальной трети общего желчного протока (вклинение корзины с захваченным конкрементом и перфорация по причине излишней тракции), встречались достоверно в 4,7 раза реже, чем у пациентов без применения данного алгоритма при литоэкстракции

В целях упрощения применения данного алгоритма на практике в условиях операционной, были написаны две программы для ЭВМ [42, 43].

При проведении лучевых диагностических исследований пациентам первой группы (с ЖКБ без холедохолитиаза) у 63 (19%) больных выявлен хронический калькулезный холецистит, у 89 (27%) - острый калькулезный холецистит, у 178 (54%) больных - острый обтурационный холецистит. Данные лучевых исследований о наличии паравезикальных отечно-инфильтративных изменений получены у 247 (74,8%) пациентов. Большинству пациентов (N=267, 80,9%) была выполнена чрескожная чреспеченочная микрохолецистостомия. У 21 пациента (6,36%) были дополнительно дренированы паравезикальные, под- или надпеченочные абсцессы. Пациентам, которые поступали повторно с ранее установленной дренажной трубкой, выполняли видеолапароскопическую холецистэктомию (N=56, 16,97%). Также 7 пациентам (2,12%) провели антеградную эндоскопическую литоэкстракцию из желчного пузыря.

Пациентам второй группы (с ЖКБ и холедохолитиазом) на предоперационном этапе диагностики проводили ТАУЗИ (N=791, 89,4%), АХГ (N=86, 9,72%), МРХПГ (N=109, 12,32%), ЭУС (N=208, 23,5%), ГБСГ (N=281, 31,75%) и КТ (N=91, 10,28%).

Большинству больных с холедохолитиазом (N=659, 74,5%) были проведены однократные транспапиллярные вмешательства. У 102 пациентов (15,5%) возникла необходимость повторного вмешательства (от 1 до 5 повторных) в одну госпитализацию. Для эндоскопического удаления конкрементов применяли стандартную литоэкстракцию при помощи только корзины Дормиа, баллона или их сочетания (N=813, 91,86%) или литоэкстракцию с предварительной внутрипротоковой литотрипсией (N=72, 8,14%).

15 пациентам удалить конкременты с первого раза не удалось (требовалось выполнение литотрипсии, которая не была проведена ввиду различных причин), а у 4 (26,7%) из них при попытке удаления конкрементов развились осложнения, связанные с техникой литоэкстракции (вклинение корзины с конкрементом в самой узкой части общего желчного протока в трех случаях и перфорация в одном случае). Повторные эндоскопические вмешательства, были выполнены у двенадцати больных (80%), холедохотомия – у одного (6,7%). Двух пациентов перевели в другие лечебные учреждения.

При последующем анализе результатов клинико-лабораторных и инструментальных данных на послеоперационном этапе у 116 пациентов (13,0%) были диагностированы осложнения, связанные с холедохолитоэкстракцией. На первом месте среди них по частоте развития стоял острый послеоперационный панкреатит (5,43% от всех проведенных литоэкстракций), на втором – острый холангит (3,37%) и острый обтурационный холецистит (2,15%), на третьем – перфорация (1,58%) и отсроченное кровотечение из зоны ЭПСТ (0,57%). Состояние транзиторной гиперамилаземии встречалось в 5,77%.

Для выявления факторов риска развития того или иного постманипуляционного осложнения был проведен сравнительный статистический анализ данных пациентов без осложнений с данными пациентов с осложнениями. В сравнительный анализ были включены клинические, лабораторные и рентгенэндоскопические признаки, включающие подробные характеристики общего желчного протока и дефектов наполнения (диаметр, контуры) по данным ретроградных холангиограмм. Из всех изученных лучевых признаков, только один мог считаться статистически достоверным (диаметр конкремента менее 6,5 повышал риски развития послеоперационного острого обтурационного холецистита). Остальные лучевые признаки не показали достоверных различий между пациентами без осложнений и пациентами с осложнениями. Однако получены другие достоверные факторы риска, в том числе не упоминавшиеся ранее в литературе.

Развитию и гиперамилаземии, и панкреатита способствовали ЭПСТ, канюляция большого сосочка двенадцатиперстной кишки по методике «двух проводников» и панкреатическое стентирование. В дополнение к сказанному, для гиперамилаземии выявлены ранее не упоминавшиеся факторы риска - применение корзины и баллона в одну сессию и интраоперационное кровотечение. Кумулятивный эффект при сочетании нескольких факторов одновременно не встречался при панкреатите, однако был выявлен при гиперамилаземии: сочетание одновременно ЭПСТ, методики «двух проводников» и совместного использования корзины и баллона увеличивало риски развития гиперамилаземии до 35%, а сочетание любых двух из них - до 3-20%. Часто описываемая в литературе прямая зависимость частоты послеоперационного панкреатита от более молодого возраста, женского пола и нерасширенного общего желчного протока в нашем исследовании не подтверждена [29].

При анализе инфекционных осложнений (холангита и холецистита), для них определены новые предикторы. Риск развития острого послеоперационного холангита повышали возраст моложе 51,5 лет (до 2,7%), выполнение внутрипротоковой литотрипсии (до 2,6%), наличие холецистэктомии в анамнезе (до 1,5%) и наличие сладжа в общем желчном протоке (до 3%). Сочетание двух любых из этих перечисленных факторов (кроме холецистэктомии) повышали риски развития до 10-11,6%. А сочетание трех (возраст моложе 51,5 лет, литотрипсия и сладж в общем желчном протоке) - до 34%. Риск развития послеоперационного острого обтурационного холецистита, по нашим данным, повышал (до 3,5%) только один фактор – наличие у пациентов конкрементов общего желчного протока размерами менее 6,5х6,5 см [29].

Нам удалось выявить достоверную связь интраоперационного кровотечения и литотрипсии с перфорациями. Риск развития перфорации увеличивался до 4,8% у пациентов с выполненной литотрипсией и до 2% у пациентов с кровотечением при выполнении ЭПСТ.

Для пациентов с развившимся отсроченным кровотечением из зоны ЭПСТ было характерно наличие конкрементов более 5 мм в диаметре, а также наличие нескольких конкрементов общего желчного протока.

Стоит отметить, что такие предпосылки как панкреатическое стентирование (для панкреатита и гиперамилаземии) и возраст менее 51,5 лет (для холангита) противоречили данным других исследований, где стентирование достоверно снижало риск возникновения панкреатита, а к развитию холангита располагал более старший возраст.

Из всех выявленных предикторов повлиять возможно только на некоторые технические аспекты проведения литоэкстракции. Остальные необходимо иметь в виду на всех этапах лечения, чтобы своевременно скорректировать тактику ведения пациента, минимизируя частоту и тяжесть нежелательных исходов [29].

Летальность пациентов первой группы (N=330) составила 1,2% (n=4). Причиной смерти у них были полиорганная недостаточность в результате осложнений сочетанных заболеваний и осложнений ЖКБ. Летальность пациентов второй группы (N=761) составила 4,6% (n=35). Причиной смерти в 1,26% явились сочетанные осложнения, в 1% - осложнения желчекаменной болезни, в 0,38% - послеоперационные осложнения.

Таким образом, проведенное нами исследование, включавшее анализ результатов мультимодальных лучевых методов диагностики холедохолитиаза на всех этапах лечения пациента, показало, что наиболее точными одиночными методами диагностики холедохолитиаза являются АХГ, МРХПГ и ЭУС. А при применении нескольких лучевых модальностей максимальной диагностической эффективностью обладают сочетания двух лучевых модальностей – это ТАУЗИ на этапе первичной диагностики, дополненное далее АХГ, МРХПГ или ЭУС. Разработанный алгоритм выбора способа литоэкстракции (с литотрипсией или без литотрипсии) учитывает данные ретроградной холангиографии (характеристика конкремента и общего желчного протока).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с желчекаменной болезнью без холедохолитиаза медиана диаметра общего желчного протока варьирует в зависимости от пола, возраста и лучевой модальности, составляя 5,5 мм (3,0; 12,0 мм); у пациентов с холедохолитиазом на предоперационном этапе диаметр общего желчного протока двукратно превышает таковой у пациентов без холедохолитиаза, с медианой 10,0 мм (3,0; 30,0 мм); в раннем послеоперационном периоде (1-5 сутки) средний диаметр общего желчного протока уменьшается на 2,6-3,0 мм, но к условной норме не приходит (по данным исследованных лучевых модальностей).

2. Наибольшей эффективностью в диагностике холедохолитиаза обладают антеградная холангиография и эндоскопическая ультрасонография с чувствительностью и специфичностью >90% каждого метода. Оптимальными сочетаниями являются: трансабдоминальное ультразвуковое исследование с антеградной холангиографией, трансабдоминальное ультразвуковое исследование с эндоскопической ультрасонографией, трансабдоминальное ультразвуковое исследование с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией, с чувствительностью и специфичностью >90% каждого сочетания методов.

3. Предварительным показанием к применению литотрипсии на этапе дооперационной лучевой диагностики является диаметр конкремента свыше определённого порогового значения по данным эндоскопической ультрасонографии (порог 11,5 мм), антеградной холангиографии (9,9 мм), магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (9,75 мм) и компьютерной томографии (11,5 мм). Интраоперационно показания к литотрипсии определяются по результатам предложенного алгоритма оценки и анализа характеристик общего желчного протока и дефекта наполнения по данным ретроградной холангиографии с высокой предсказательной силой (чувствительность 85%, специфичность 94%).

4. Наиболее значимыми достоверными прогностическими факторами риска развития осложнений, возникающих после эндоскопической холедохолитоэкстракции (послеоперационный панкреатит, послеоперационный

холангит, послеоперационный обтурационный холецистит, послеоперационное кровотечение, перфорации), являются канюляция по методике «двух проводников» - OR 3,3 [1,1; 10,3], панкреатодуоденальное стентирование - OR 3,75 [1,6; 7,99], сладж в общем желчном протоке - OR 3,4 [1,25; 8,56], конкременты менее 6,5 мм - OR 3,44 [1,36; 9,13], литотрипсия - OR 3,7 [1,17; 10,97] и ЭПСТ - OR 7,85 [2,4; 52]. На высокий риск развития рецидивного холедохолитиаза в раннем послеоперационном периоде достоверно указывает диаметр общего желчного протока, превышающий выявленные пороговые значения по данным ТАУЗИ - OR 8,01 [5,58; 40,4] и МРХПГ - OR 6,7 [1,61; 21,4].

5. Применение разработанного алгоритма определения способа литоэкстракции по данным ЭРХГ позволяет улучшить результаты эндоскопического лечения холедохолитиаза за счет достоверного снижения частоты интраоперационных осложнений, возникающих при несоответствии диаметра конкремента диаметру общего желчного протока в наиболее узкой части, в 4,7 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка диаметра общего желчного протока должна исходить от его нормальных величин, для которых определены максимальные допустимые значения: 6,25 мм для ТАУЗИ, 8,7 мм для АХГ, 7,75 мм для МРХПГ, 7,4 мм для ЭУС и 8,8 мм для КТ. Превышение этих пороговых значений указывает на наличие холедохолитиаза с чувствительностью и специфичностью ТАУЗИ 86,5% и 87,3%, соответственно, АХГ – 80% и 91%, МРХПГ – 85,6% и 95%, ЭУС – 84% и 95,7%, КТ – 69% и 98,3%.

2. Первичное ТАУЗИ для достижения максимальной эффективности в выявлении холедохолитиаза должно быть дополнено АХГ (чувствительность комбинации методов 100%, специфичность 99%), ЭУС (чувствительность комбинации 100%, специфичность 100%) или МРХПГ (чувствительность комбинации 98%, специфичность 91%).

3. Показаниями к литотрипсии на дооперационном этапе являются превышение пороговых значений диаметра наиболее крупного конкремента по данным измерений при выполнении АХГ (пороговое значение 9,9 мм), МРХПГ (9,75 мм), ЭУС (11,5 мм) и КТ (11,5 мм). Показания к литотрипсии на интраоперационном этапе определяют на различных этапах предложенного способа, основанного на оценке диаметра общего желчного протока в двух точках (на уровне максимального дефекта наполнения и на уровне его дистальной трети) и характеристики самого крупного дефекта наполнения (диаметр и четкость/нечеткость, ровность/неровность контуров).

4. Выявленные факторы риска развития послеоперационных осложнений необходимо учитывать на всех этапах лечения пациента. Превентивные меры должны быть направлены на минимизацию травматического действия эндоскопического инструментария в просвете желчных протоков: отказ от одновременного применения и корзины, и баллона или от профилактического панкреатического стентирования. В раннем послеоперационном периоде диагностическим критерием рецидивного холедохолитиаза является превышение пороговых значений диаметра общего желчного протока по ТАУЗИ (7,8 мм) и МРХПГ (9,75 мм).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

D₁ – диаметр общего желчного протока над конкрементом

D₂ – диаметр общего желчного протока на уровне единственного или максимального конкремента

D₃ – диаметр общего желчного протока в дистальной наиболее узкой его трети

D_s – диаметр единственного или наиболее крупного конкремента

HU – Hounsfield Units (единицы Хаунсфилда)

ROC – Receiver operating characteristic (рабочая характеристика приемника)

OR – odds ratio (отношение шансов)

AUC – area under the curve (площадь под кривой)

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АХГ – антеградная холангиография

БСДК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГБСГ - гепатобилисцинтиграфия

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ЖКБ – желчекаменная болезнь

ИОХГ – интраоперационная холангиография

КТ – компьютерная томография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

РФП – радиофармпрепарат

ТАУЗИ – трансабдоминальное ультразвуковое исследование

ЧЧМХС – чрескожная чреспеченочная микрохолецистостомия

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ЭРХГ – эндоскопическая ретроградная холангиография

ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм диагностики и лечения больных пожилого и старческого возраста с острым холециститом, холедохолитиазом и механической желтухой / М. Д. Дибиров, Г. С. Рыбаков, В. Л. Домарев [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2017. – № 2. – С. 145-148.
2. Аляев, Ю.Г. Исследование состава мочевых камней *in vivo* с применением современных информационных технологий / Ю.Г. Аляев, Г.М. Кузьмичева, М. Колесникова // Врач. - 2009. - Т. 1, №3. - С. 19-22.
3. Антеградная и ретроградная холангиография при диагностике механической желтухи / Ф. А. Хаджибаев, С.О. Тилемисов, М.А. Хашимов, Р.О. Тилемисов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. – № 3. – С. 76-79.
4. Антеградное желчеотведение: анализ осложнений и способы их профилактики / Ю. В. Кулезнева, О. В. Мелехина, Л. И. Курмансеитова [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – № 3. – С. 37-46.
5. Возможности антеградного доступа в лечении холангиолитиаза, осложненного синдромом механической желтухи / Э. Н. Праздников, Г. А. Баранов, Д. Р. Зинатулин [и др.] // Хирургия. – 2018. – № 1. – С. 21-25.
6. Возможности внутрипротоковой контактной литотрипсии при пероральной холангиоскопии в лечении "сложного" холедохолитиаза / С.А. Будзинский, М.А. Анищенко, С.Г. Шаповальянц [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2024. - Т. 29, № 1.- С.30-38.
7. Возможности пероральной контактной литотрипсии в лечении крупного холедохолитиаза / Л.Л. Генердукаев, Ю.С. Тетерин, П.А. Ярцев, Д.А. Благовестнов, К.Р. Джаграев, Ш.А. Басханов, Е.С. Елецкая // Доказательная гастроэнтерология. – 2022. - № 11(4). - С. 41-45.
8. Возможности пероральной транспапиллярной холангиоскопии в лечении сложного холедохолитиаза / В.Ю. Дынько, С.А. Габриэль, А.К. Мамишев [и др.] // Инновационная медицина Кубани. - 2024. - Т. 9, № 4.- С.113-119.

9. Выбор тактики хирургического лечения больных с острым холециститом, осложненным холедохолитиазом / М.Л. Рогаль, С.В. Новиков, М.М. Магомедбеков [и др.] // Хирургия. - 2018. - Т. 4 № .- С.41-45.
10. Гальперин, Э.И. Контрастное исследование в хирургии желчных путей /Э.И. Гальперин, И.М. Островская. - Москва: Медицина, 1964. - 165 с.: ил.
11. Гальперин, Э. И. Классификация тяжести механической желтухи / Э. И. Гальперин, О. Н. Момунова // Хирургия. – 2014. – № 1. – С. 5-9.
12. Гепатобилисцинтиграфия в диагностическом алгоритме осложненных форм желчнокаменной болезни / Н.Е. Кудряшова, Ф.А. Шарифуллин, К.Н. Луцык [и др.] // REJR Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. Материалы VI Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология - 2012». - 2012. - Т. 2, № 2.- С. 292-293.
13. Гуликян, Г. Н. Острый панкреатит в хирургической патологии в современной медицине / Г. Н. Гуликян // Московский хирургический журнал. – 2022. – № 2. – С. 20–27.
14. Диагностика, тактика лечения и эндоскопические транспапиллярные вмешательства у пациентов с холангиолитиазом: учебное пособие / А.Г. Федоров, С.В. Давыдова, В.А. Иванов, А.Е. Климов. – Москва: РУДН, 2022. – 80 с.: ил.
15. Дооперационная диагностика холедохолитиаза: возможности и перспективы / А.Г. Натрошвили, А.М. Шулутко, Э.Х. Байчоров [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2021. - Т. 16, № 1.- с.1-5.
16. Желчнокаменная болезнь – современные возможности хирургического лечения (обзор литературы) / А.В. Гейниц, А.В. Максименков, О.В. Саакян, А.Р. Яфаров // Лазерная медицина. - 2010. - Т. 14, №4. - С. 49-59.
17. Ильченко, А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей / А.А. Ильченко. - Москва: Медицинское информационное агентство, 2011. - 880 с.: ил.
18. Клецко, И.Я. Факторы риска острого панкреатита после лечебной эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии / И.Я. Клецко, А. И. Кушнирук // Новости хирургии. - 2018. - Т. 26, № 3. - С. 301-310.

19. Клинические проявления холедохолитиаза / О.С. Антонюк, И.Н. Шаповалов, В.В. Хацко [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии.-2021. -Т. 25,№ 1.-С.62-5.
20. Коломийцев, В.И. Анализ диагностических критериев малосимптомного холедохолитиаза у пациентов с острым калькулезным холециститом / В.И. Коломийцев, О.М. Терлецкий, М.М. Буфан // Новости хирургии. - 2019. - Т.27, № 4. - С. 394-401.
21. Кудряшова, Н.Е. Радионуклидная диагностика при неотложных состояниях : автореф. дис....д-ра мед. наук: 14.00.19-Лучевая диагностика, лучевая терапия / Кудряшова Наталья Евгеньевна. - Москва, 2009. - 46 с.
22. Лучевая диагностика и малоинвазивное лечение механической желтухи. Руководство / под ред. Л.С. Кокова, Н. Р. Черной, Ю.В. Кулезневой. - Москва: Радиология-пресс, 2010. - 288 с.
23. Майоров, М.М. Механическая желтуха калькулезной этиологии: патогенез, осложнения и леченая тактика / М.М. Майоров, И.Г. Драженков // Клиническая медицина. - 2012. - №5. - С. 12-16.
24. Место транспапиллярных эндоскопических вмешательств при остром холецистите, осложненном патологией желчных протоков / С.Г. Шаповальянц, А.Г. Паньков, С.А. Будзинский, Э.Э. Эрназаров // Анналы хирургической гепатологии. - 2020. - Т. 25, № 3.- С. 48-54.
25. Натрошвили, И.Г. Частота выявления холедохолитиаза у больных острым холециститом (по результатам ретроспективного многоцентрового исследования) / И.Г. Натрошвили, М.И. Прудков //Вестник ВолгГМУ. -2019. -Т.71, № 3. - С.14-18.
26. Ничипор, Е.А. Лучевая диагностика некоторых заболеваний желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков / Е.А. Ничипор, Н.С. Серова // REJR. - 2016. - Т.6, № 2. - С. 80-90.
27. Особенности хирургического лечения сложных форм холедохолитиаза / Т.Б. Ардасенов, С.А. Будзинский, А.Г. Паньков [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2013. - Т. 18, № 1.- с.23-28.

28. Охотников, О.И. Антеградные эндобилиарные вмешательства при нерасширенных желчных протоках / О. И. Охотников, М. В. Яковлева, С. Н. Григорьев // Хирургия. – 2016. – № 12. – С. 42-47.
29. Оценка значения факторов риска развития послеоперационных осложнений при эндоскопической ретроградной холангиографии и литоэкстракции: ретроспективное одноцентровое исследование / Е.С. Елецкая, Л.С. Коков, П.А. Ярцев П.А., В.Я. Киселевская-Бабинина, Ю.С. Тетерин, Р.Ш. Байрамов, Л.Т. Хамидова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2025. - №8. - С.15-22.
30. Патент на изобретение №2850756 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61В 17/221, А61В 17/94, А61В 1/100. Способ выбора техники эндоскопической ретроградной холедохолитоэкстракции по данным ретроградной холангиографии: №2850756: заявл. 15.04.2025, опубл. 13.11.2025. - Бюл. № 32 / Е.С. Елецкая, В.Я. Киселевская-Бабинина, М.Х. Гурциев, Л.С. Коков, П.А. Ярцев, Л.Т. Хамидова; патентообладатель: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы». - 2 с.
31. Патент на полезную модель № 203393 U1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Устройство для удаления инородных тел из желчных протоков: № 2020131260: заявл. 22.09.2020, опубл. 02.04.2021. - Бюл. № 10 / Е. С. Елецкая, Ю. С. Тетерин, Л.С. Коков, Л.С. Рафф, Ю.Г. Андреев; патентообладатель: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы». – 18 с.
32. Патент на полезную модель № 205366 U1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61В 17/221. Устройство для удаления конкрементов из желчных протоков: № 2021111131: заявл. 20.04.2021, опубл. 12.07.2021. - Бюл. № 20 / Е.С. Елецкая, Ю.С. Тетерин, Л.С. Коков, Л.С. Рафф, Ю.Г. Андреев; патентообладатель: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы». – 16 с.

33. Подолужный, В.И. Механическая желтуха: принципы диагностики и современного хирургического лечения / В.И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2018. - Т.3, № 2. - С. 82-92.
34. Постманипуляционный панкреатит: актуальность проблемы, сложности диагностики и нерешенные проблемы / М.А. Попова, А.С. Леонтьев, А.Г. Короткевич [и др.] // Политравма. - 2018. - №3. - С. 93-101.
35. Профилактика острого постманипуляционного панкреатита / П.А. Фролов, А.Г. Короткевич, В.В. Павленко [и др.] // ЭиКГ. - 2023. - №5 (213). - С. 114-121.
36. Радионуклидный метод при неотложных состояниях и осложнениях острых заболеваний и травм / Н.Е. Кудряшова, А.С. Ермолов, Е.В. Мигунова [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. - 2014. - № 2-С.14-19.
37. Результат лечения осложнений эндоскопических транспапиллярных вмешательств / С.А. Будзинский, Е.Д. Федоров, Г.В. Конюхов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2015. - Т.20, №3. - С. 84-93.
38. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению жёлчнокаменной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Е.К. Баранская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2016. - Т. 26, № 3.- с.64-80.
39. Референсные значения диаметра общего желчного протока у пациентов с желчекаменной болезнью в разных гендерно-возрастных группах / Е.С. Елецкая, Л.С. Коков, В.Я. Киселевская-Бабинина, Т.В. Богницкая, П.А. Ярцев, Л.Т. Хамидова // Медицинская Визуализация. – 2023. - № 4(27). – с. 104-114.
40. Рецидивный холедохолитиаз диагностика, профилактика и лечение / С. Г. Шаповальянц, А.Г. Мыльников, А.Г. Паньков [и др.] // ЭиКГ. -2012.-№ 4.-С.32-38.
41. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025624025 Российская Федерация. База данных пациентов с желчекаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом: заявл. 23.05.2025: опубл. 25.09.2025. – Бюл. № 10. / Е.С. Елецкая, В.Я. Киселевская-Бабинина, М.Х. Гурциев, Л.С. Коков, П.А. Ярцев, Л.Т. Хамидова; патентообладатель: Государственное бюджетное учреждение

здравоохранения города Москвы "Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ". – 1 с. [Версия системы управления базой данных: Excel. Объем базы данных: 2,84 МБ].

42. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025618476 Российская Федерация. Риск-индекс показаний к применению литотрипсии: заявл. 26.03.2025 : опубл. 03.04.2025. - Бюл. № 4 / Е.С. Елецкая, В.Я. Киселевская-Бабинина, М.Х. Гурциев, Л.С. Коков, П.А. Ярцев, Л.Т. Хамидова; патентообладатель: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы". – 1 с. [Язык программирования: Python, Html. Объем программы для ЭВМ: 13,7 МБ].

43. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025669339 Российская Федерация. Выбор способа эндоскопической холедохолитозэкстракции – без литотрипсии или с внутривидеовой литотрипсией – по данным ретроградной холангиографии: заявл. 14.07.2025: опубл. 24.07.2025. - Бюл. № 8. / В.Я. Киселевская-Бабинина, Е.С. Елецкая, М.Х. Гурциев, Л.С. Коков, П.А. Ярцев, Л.Т. Хамидова; патентообладатель: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы". – 1 с. [Язык программирования: Python, Html. Объем программы для ЭВМ: 1,16 МБ].

44. Сравнительный анализ современных методов диагностики микрохоледохолитиаза / А.В. Шабунин, З.А. Багателья, В.В. Бедин [и др.] // Московский хирургический журнал. - 2022. - № 4. - С.51-57.

45. Стентирование панкреатического протока при остром тяжелом панкреатите / С. В. Новиков, М. Л. Рогаль, П. А. Ярцев, Ю. С. Тетерин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2022. - №6. - С. 18-26.

46. Стяжкина, С. Н. Механическая желтуха – основное осложнение гепатопанкреатобилиарной системы / С. Н. Стяжкина, А. А. Гадельшина, Е. М. Ворончихина // Вестник науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 103-105.

47. Шульпекова, Ю. О. Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи / Ю.О. Шульпекова, И.Р. Попова, В.М. Нечаев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2024. - Т. 34, № 4. - С. 94-103.
48. Эффективность эндоскопического стентирования при травмах желчевыводящих путей / А. С. Краснов, А. В. Миронов, П. А. Ярцев, К.Р. Джаграев, Е.С. Елецкая // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2020. –№ 4. – С.30-36.
49. A grey zone of hyperamylasemia following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: follow-up and differential diagnosis from acute pancreatitis / Cakir M., Hut A., Akturk O.M. [et al.] // Videosurgery Miniinv. - 2021. - Vol. 16, №. 1. - P. 38-34.
50. A machine learning-based choledocholithiasis prediction tool to improve ERCP decision making: a proof-of-concept study / S.N. Steinway, B. Tang, J. Telezing [et al.] // Endoscopy. - 2024. - Vol. 56, №. 3.- P.165-171.
51. Accuracy of Imaging Modalities in Choledocholithiasis: A Real-Life Data / S. Orman, E. Senates, C. Ulasoglu, I. Tuncer // Int Surg . - 2018. - Vol. 103.- P.177-183.
52. Accuracy of intraoperative cholangiography and outcomes of ERCP in hospitalized patients with suspected choledocholithiasis / M. Syed, S.K. Choi, N. Thiruvengadam [et al.] // Investigations: original article. - 2023. - Vol. 2, № 2.- P.117-125.
53. ACR Appropriateness Criteria ® Jaundice / N.M. Hindman, H. Arif-Tiwari, I.R. Kamel [et al.] // Journal of the American college of radiology. - 2019. - Vol. 16, № 59.- P.126-140.
54. Acute Cholecystitis from Biliary Lithiasis: Diagnosis, Management and Treatment / M.L. Costanzo, V. D'Andrea, A. Lauro, M.I. Bellini // Antibiotics. - 2023. - Vol. 12, № 3.- P.482.
55. Acute transient hepatocellular injury in cholelithiasis and cholecystitis without evidence of choledocholithiasis / CW. Chang, WH. Chang, CC. Lin [et al.] // World J Gastroenterol. - 2009. - Vol. 15, № 30.- P.3788-92.
56. Akoglu, H. User's guide to correlation coefficients / H. Akoglu // Turkish Journal of Emergency Medicine. - 2018. - Vol. 18, № 3. - P. 91-92.

57. Analysis of the efficacy of 449 cases within 10 mm common bile duct stones by different methods in endoscopic extraction / Zh. Wang, W-c. Wang, G. Zhang, Sh-y. Su // Lingnan Modern Clinics in Surgery. - 2023. - Vol. 23, № 2.- P.106-117.
58. Analysis of the relationship between bile duct and duodenal microbiota reveals that potential dysbacteriosis is the main cause of primary common bile duct stones / Z. Lyu, T. Yu, L. Zhang [et al.] // Synthetic and Systems Biotechnology. - 2021. - Vol. 6.- P. 414-428.
59. Application and usefulness of a new eight-wire basket catheter for endoscopic extraction of small common bile duct stones: A retrospective multicenter study / O. Inatomi, M. Katayama, K. Soga [et al.] //DEN Open. - 2022. - Vol. 3, № 1.- P.e138.
60. Application of EUS or MRCP prior to ERCP in patients with suspected choledocholithiasis in clinical practice / M.J.P. de Jong, M.M.L. Engels, C. Sperna Weiland [et al.] // Endoscopy International open. - 2025. - Vol. 13.- P.a24750099.
61. Artificial intelligence-empowered assessment of bile duct stone removal challenges / Z. Wang, H. Yuan, K. Lin [et al.] // Expert Systems with Applications. - 2024. - Vol. 258. - P.125146.
62. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis / J.L. Buxbaum, S.M. Abbas Fehmi, S. Sultan S [et al.] // Gastrointest Endosc. - 2019. - Vol. 89, № 6. - P. 1075-1105.e15.
63. Asymptomatic Common Bile Duct Stones Are Associated with Increased Risk of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis / M. Kadokura, Y. Takenaka, H. Yoda [et al.] // JMA J. - 2021. - Vol. 4, № 2.- P.141-147.
64. Bile Duct Stone Size May Influence the Efficacy of Endoscopic Sphincterotomy With or Without Large-Balloon Dilation: A Meta-Analysis / T-W. Chuang, J. Leung, J-J. Chen [et al.] // Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. - 2023. - Vol. 33, № 4.- P.355-369.
65. Biliary Tract - Review and Recent Progress / D. R. Kleinübing , L.A. Rodrigues, S.L. Brum. United Kingdom: IntechOpen, 2023. - 124 p.: il.
66. Blum, J. Artificial intelligence in the detection of choledocholithiasis: a systematic review / J. Blum, L. Wood, R. Turner // HPB. - 2025. - Vol. 27, N. 1. - P. 1-9.

67. Burdened by biliary health: a global analysis of gallbladder and biliary diseases / S. Choday, G. Maddineni, D. Sidh [et al.] // American Journal of Gastroenterology. - 2023. - Vol. 118.- P.145.
68. Caliber of the common bile duct: effect of cholecystectomy and other factors in a ultrasonographic study of 8534 patient / W. Kratzer, S. Wahl, C. Vonend [et al.] // Z Gastroenterol. - 2015. - Vol. 53, № 10.- P.1161-1166.
69. Chen, J.E. Bilirubin Correlation May Preclude MRCP in Acute Cholecystitis Patients with Normal Common Bile Duct Diameter / J.E. Chen, A. Kadribegic, D. Sarkany // American journal of roentgenology. -2019.-Vol. 212, № 5.-P. 1018-1023.
70. Cholangioscopy-guided lithotripsy vs. conventional therapy for complex bile duct stones: a systematic review and meta-analysis / F. Galetti, D.T.H.D Moura,I.B. Ribeiro [et al.] // ABCD Arq Bras Cir Dig. - 2020. - Vol. 33, № 1.- P.1491.
71. Choledocholithiasis in acute calculous cholecystitis: guidelines and beyond / S. Reddy, N. Jagtap, R. Kalapala [et al.] // Annals of gastroenterology. - 2021. - Vol. 34.- P.247-252.
72. Choledocholithiasis: easy and early diagnosis / D.A. Sarmiento, A. Gallegos, M. Pacurucu [et al.] // Panamerican Journal of Trauma, Critical Care & Emergency Surgery. - 2023. - Vol. 12, № 2.- P.76-79.
73. Cianci, P. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches / P. Cianci, E. Restini // World J Gastroenterol. - 2021. - Vol. 27, № 28. - P. 4536-54.
74. Clinical spotlight review for the management of choledocholithiasis / V. K. Narula, E. C. Fung, D. W. Overby [et al.] // Surgical Endoscopy. - 2020. - Vol. 34.- P.1482-1491.
75. Clinical study on the necessity and feasibility of routine MRCP in patients with cholecystolithiasis before LC / X. Guo, Q. Fan, Y. Guo [et al.] // BMC Gastroenterology. - 2024. - Vol. 24.- P.28.
76. Clinical update on acute cholecystitis and biliary pancreatitis: between certainties and grey areas / P. Fugazzola, M. Podda, B.W. Tian [et al.] // ClinicalMedicine. - 2024. - Vol. 77.- P.102880.

77. Common bile duct diameter by age groups in adult patients without bile duct pathology / I.D. Herrera-LeBlanc, M. Domínguez-Hernández, G.C. Palacios-Saucedo, C.G. Herrera-Rivera // *Cir Cir.* - 2022. - Vol. 90, № 4.- P.503-507.
78. Common bile duct diameter in an symptomatic population: a magnetic resonance imaging study / R. Peng, L. Zhang, X.M. Zhang [et al.] // *World J Radiol.* - 2015. - Vol. 7, № 12.- P.501-508.
79. Common bile duct stone-related parameters and their potential prognostic values for stone extraction requiring endoscopic papillary large balloon dilation / C. Wongkanong, J. Patumanond, T. Ratanachu-ek [et al.] // *JGH Open: An open access journal of gastroenterology and hepatology.* - 2023. - Vol. 7, № 1. - P.16-23.
80. Comparative effectiveness of pharmacologic and endoscopic interventions for prevention of post-ERCP pancreatitis: a network meta-analysis / B. Njei, T.R. McCarty, T. Muniraj [et al.] // *Endosc Int Open.* - 2020. - Vol. 8, № 1.- P.E29-E40.
81. Comparative performance of non-contrast MRI with HASTE vs. contrast-enhanced MRI/3D-MRCP for possible choledocholithiasis in hospitalized patients /S.K. Kang, L. Heacock, A.M. Doshi AM [et al.] // *Abdom Radiol (NY).* - 2017. Vol. 42, № 6. - P. 1650-1658.
82. Comparative Risks of Post-ERCP Adverse Events in Patients with Asymptomatic and Symptomatic Choledocholithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis / I. Obaitan, M.F.H. Mohamed, A. Beran [et al.] // *Dig Dis Sci.* - 2024. - Vol. 69.- P.1880-1884.
83. Comparative risks of Post-ERCP pancreatitis in asymptomatic and symptomatic choledocholithiasis patients: a systematic review and meta-analysis / I. Obaitan, M.F.H. Mohamed, A. Beran A. [et al.] // *American Journal of Gastroenterology.* - 2023. - Vol. 118.- P.s144.
84. Comparative Study of Common Bile Duct Diameter between Normal and Post Cholecystectomy Cases Using Trans-abdominal Ultrasonography / R.C. Paudel, S. Karki, S. Suwal [et al.] // *Kathmandu Univ Med J.* - 2022. - Vol. 20, № 1.- P.66-69.
85. Comparing diagnostic accuracy of current practice guidelines in predicting choledocholithiasis: outcomes from a large healthcare system comprising both academic

and community setting / A. Chandran, S. Rashtak, P. Patil [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. - 2021. - Vol. 93, № 6.- P.1351-1359.

86. Comparing the efficacy of EUS versus MRCP with ERCP as gold standart in patients presenting with partial biliary obstruction - finding a better diagnostic tool / R.S.A. Khan, L. Alam, Z.A. Khan, U.A. Khan // *Pak J Med Sci*. - 2023. - Vol. 39, № 5.- P.1275-1279.

87. Comparison of Endoscopic Ultrasound and Transabdominal Ultrasound in the Detection of Gallbladder and Common Bile Duct Microlithiasis / K. Ul Hassan Khurshid, R.E. Hinna, R.S.A. Khan [et al.] // *Cureus*. - 2024. - Vol. 16, № 4.- P.e58756.

88. Comparison of Outcomes between a Basket Catheter and a Balloon Catheter for Endoscopic Common Bile Duct Stone Removal / H. Saito, H. Iwasaki, H. Itoshima [et al.] // *Dig Dis*. - 2024. - Vol. 42, № 1.- P.87-93.

89. Complications of common bile duct stones: A risk factors analysis / Oh D.J., Nam J.H., Jang D.K. [et al.] // *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. - 2021. - Vol. 5, № 48. - P. 361-365.

90. Comprehensive review on small common bile duct stones / S. Masuda, K. Koizumi, K. Shionoya [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. - 2023. - Vol. 29, № 13.- P.1955-1968.

91. Consensus definition of sludge and microlithiasis as a possible cause of pancreatitis / M. Żorniak, S. Sirtl, G. Beyer [et al.] // *Gut*. - 2023. - Vol. 72.- P.1919-1926.

92. Contrast cholangiography versus ultrasonographic measurement of the "extrahepatic" bile duct: a two-fold discrepancy revisited / R.P. Davies, P.R. Downey, W.R. Moore [et al.] // *J Ultrasound Med*. - 1991. - Vol. 10, № 12.- P.653-657.

93. Current clinical algorithm for predicting common bile duct stones have only moderate accuracy / M. Ebrahim, L.T. Sorensen, L.N. Jorgensen, E. Kalaitzakis // *Dig Endosc*. - 2018. - Vol. 30, № 4.- P.477-484.

94. Current endoscopic strategies for managing large bile duct stones / B. Doshi, I. Yasuda, S. Ryozaawa, G.H. Lee // *Digestive Endoscopy*. - 2018. - Vol. 30.- P.59-66.

95. Definition of age- dependent reference values for the diameter of the common bile duct and pancreatic duct on MRCP: a population- based, cross- sectional cohort study / G. Beyer, F. Kasprowicz, A. Hannemann [et al.] // *Gut*. - 2023. - Vol. 72.- P.1738-1744.

96. Determination of Diameter and Angulation of the Normal Common Bile Duct using Multidetector Computed Tomography / J.-S. Park, D.H. Lee, S. Jeong, S.G. Cho // Gut Liver. - 2009. - Vol. 3, № 4.- P.306-310.
97. Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasonography Versus the Gold Standard Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Detecting Common Bile Duct Stones / M. Anwer, M.S. Saghar, A. Rahman [et al.] // Cureus. - 2020. - Vol. 12, № 12.- P.e12162.
98. Diagnostic accuracy of updated risk assessment criteria and development of novel computational prediction models for patients with suspected choledocholithiasis / H. Zhang, J. Gao, Z. Sun [et al.] // Surgical Endoscopy. - 2023. - Vol. 37.- P.7348-7357.
99. Diagnostic performance of the current risk-stratified approach with computed tomography for suspected choledocholithiasis and its options when negative finding / H.W. Lee, T.J. Song, D.H. Park [et al.] // Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. - 2019. - Vol. 18, № 4.- P.366-372.
100. Diagnostic Performance of Ultrasonography Versus Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in Biliary Obstruction / S. Swaraj, M. Mohapatra, G. Sathpathy [et al.] // Cureus. - 2023. - Vol. 15, № 1.- P.e33915.
101. Diagnostic Value of Serum Amylase Levels Indicating Computed Tomography–Defined Post–Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis / Inatomi O., Bamba S., Nakai Y. [et al.] // Pancreas. - 2020. - Vol. 49, № 7. - P. 955-959.
102. Diagnostic Yield of Endoscopic Ultrasound in Common Bile Duct Dilation: A Real Breakthrough / A.I. Ferreira, S. Xavier, de Dias [et al.] // Dig Dis Sci. - 2024. - Vol. 69.- P.4275-82.
103. Diameters of the common bile duct in adults and postcholecystectomy patients: A study with 64-slice CT / S. Senturk, T.C. Miroglu, A. Bilici [et al.] // Eur J Radiol. - 2012. - Vol. 81.- P.39-42.
104. Difficult biliary stones: a comprehensive review of new and old lithotripsy techniques / E. Troncone, M. Mossa, P. De Vico [et al.] // Medicina. - 2022. - Vol. 58, № 1.- P.120.

105. Dindo, D. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P-A. Clavien // *Annals of surgery*. - 2004. - Vol. 240, № 2. - P. 205-213.
106. Disease-based risk stratification of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis for common bile duct stones / H. Saito, M. Sakaguchi, Y. Kadono [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* - 2022. - Vol. 67, № 1. - P. 305-314.
107. Doonan, M. Hepatobiliary imaging / M. Doonan // *Journal of Nuclear Medicine Technology*. - 2020. - Vol. 48, № 4. - P. 304-310.
108. Dubravcsik, Z. Risk factors of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients despite prevention with prophylactic pancreatic stents / Z. Dubravcsik, I. Hritz, A. Szepes, L. Madácsy // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. - 2019. - Vol. 55, №1. - P. 95-99.
109. Dufera, R.R. Post-ERCP complications: A case of duodenal perforation and literature review / R. R. Dufera, T. B. Berake, and B. Maliakkal // *Cureus*. - 2023. - Vol. 15, № 6. - e40303.
110. Efficacy of endoscopic ultrasound after removal of common bile duct stone / Y.J. Kim, W.C. Chung, I.H. Jo [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* - 2019. - Vol. 54, № 9. - P.1160-1165.
111. Endoscopic management of common bile duct stones: European society of gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline / G. Manes, G. Paspatis, L. Aabakken [et al.] // *Endoscopy*. - 2019. - Vol. 51.- P.417-491.
112. Endoscopic Management of Difficult Biliary Stones: An Evergreen Issue / M. Manti, J. Shah, A. Papaefthymiou [et al.] // *Medicina*. - 2024. - Vol. 60, № 2.- P.340-342.
113. Endoscopic management of difficult common bile duct stones: Where are we now? A comprehensive review / A. Tringali, D. Costa, A. Fugazza [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. - 2021. - Vol. 27, № 44.- P.7597-7611.
114. Endoscopic Treatment of Large Bile Duct Stones: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / A. Facciorusso, P. Gkolfakis, D. Ramai [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. - 2023. - Vol. 21, № 1.- P.33-44.e9.
115. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of computed tomography-negative common bile duct stone: Prospective

randomized controlled trial / M. Suzuki, Y. Sekino, K. Hosono [et al.] // Digestive Endoscopy. - 2022. - Vol. 34.- P.1052-1059.

116. ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) and EUS (endoscopic ultrasonography) in diagnosis of choledocholithiasis – battle or cooperation? / A. Szymkowicz, J. Pałuchowska, M. Sambura [et al.] // Journal of Education, Health and Sport. - 2024. - Vol. 70.- P.49529.

117. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / J.M., Dumonceau, C. Kapral, L. Aabakken [et al.] // Endoscopy. - 2020. - Vol.52, № 2. - P. 127-149.

118. EUS assessment for intermediate risk of choledocholithiasis after a negative magnetic resonance cholangiopancreatography / D. Wee, S. Izard, G. Grimaldi [et al.] // Endosc Ultrasound. - 2020. - Vol. 9, № 5.- P.337-344.

119. EUS Yield in Evaluating Biliary Dilatation in Patients with Normal Serum Liver Enzymes / S. Malik, N. Kaushik, A. Khalid [et al.] // Dig Dis Sci. - 2007. - Vol. 52.- P.508-512.

120. Evaluating the Revised American Society for Gastrointestinal Endoscopy Guidelines for Common Bile Duct Stone Diagnosis / J.S. Jacob, M.E. Lee, E.Y. Chew [et al.] // Clin Endosc. - 2021. - Vol. 54.- P.269-274.

121. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021 / N. Fujita, I. Yasuda, I. Endo [et al.] // J Gastroenterol. - 2023. - Vol. 58.- P.801-833.

122. Factors influencing gallstone formation: a review of the literature / H. Sun, J. Warren, J. Yip [et al.] // Biomolecules. - 2022. - Vol. 12.- P.550.

123. Factors predictive of the successful treatment of choledocholithiasis / L.P. Marcelino, S. Thofehrn, T.F. Eyff [et al.] // Surgical Endoscopy. - 2021. - Vol. 36.- P. 1838-1846.

124. Factors related to the spontaneous passage of common bile duct stones through the papilla: a single-center retrospective cohort study / S. Ding, S. Dong, H. Zhu [et al.] // Journal of international medical research. - 2021. - Vol. 49, № 11.- P.1-10.

125. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging / A.A. Bankier, H. MacMahon, T. Colby [et al.] // Radiology. - 2024. - Vol. 310, № 2.- P.e232558.

126. Gallbladder and biliary pathology: lessons learned from multidisciplinary conference / K.S. Konstantinoff, D.R. Ludwig, K. Sharbidre [et al.] // *Abdominal Radiology* . - 2025. - Vol. 50, № 2.- P.916-935.
127. Gallstone Pancreatitis and Choledocholithiasis: Using Imaging and Laboratory Trends to Predict the Likelihood of Persistent Stones at Cholangiography / N. Panda, Y. Chang, N. Chokengarmwong [et al.] // *World J Surg.* - 2018. - Vol. 42, № 10.- P. 3143-3149.
128. Gallstones / F. Lammert, K. Gurusamy, C. Ko [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* - 2016. - Vol. 2.- P.16024.
129. Garcia-Romo, J.R. Liver function tests for detection of choledocholithiasis in patients with acute calculous cholecystitis / J.R. Garcia-Romo, A. Shuchleib-Cung, M. Barrera-Ramirez // *An Med ABC.* - 2023. - Vol. 68, № 3. - P. 153-159.
130. Genetics of gallstone disease and their clinical significance: a narrative review / C.J. Costa, M.T.T. Nguyen, H. Vaziri G.Y. Wu // *Journal of Clinical and Transplantation Hepatology.* - 2024. - Vol. 12, № 3.- P.316-326.
131. Gillaspie, D.B. Total bilirubin ternd as a predictor of common bile duct stones in acute cholecystitis and symptomatic cholelithiasis / D.B. Gillaspie, K.A. Davis, K.M. Schuster // *The American Journal of surgery.* - 2019. - Vol. 217, № 1. - P. 98-102.
132. Govindan, S. Effect of aging of the common bile duct diameter / S. Govindan, N.E. Tamrat, Z.J. Liu // *Dig Surg.* - 2021. - Vol. 38, № 5-6. - P. 368-376.
133. How to predict the outcome of endoscopic mechanical lithotripsy in patients with difficult bile duct stones? / S.H. Lee, J.K. Park, W.J. Yoon [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* - 2007. - Vol. 42.- P.1006-1010.
134. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: an updated systematic review and meta-analysis of 145 randomized controlled trials / V.S. Akshintala, K. Kanthasamy, F.A. Bhullar [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* - 2023. Vol. 98, № 1. - P. 1-6.e12.
135. Increased Use of Prophylactic Measures in Preventing Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis / C.J. Sperna Weiland, M.M.L. Engels, A.C. Poen [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* - 2021. - Vol. 66, № 12. - P. 4457-4466.

136. Incremental diagnostic value of virtual non-contrast dual-energy CT for the diagnosis of choledocholithiasis over conventional unenhanced CT / C.H. Xiao, P. Liu, H.H. Zhang [et al.] // *Diagn Interv Imaging*. - 2024. - Vol.105,45876.-P.292-298.
137. Instant duodenal decompression after endoscopic retrograde cholangiopancreatography can effectively reduce the incidence of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia / Y.-Z. Bi, S.-J. Yan, L.-M. Zhou [et al.] // *Gastroenterology report*. - 2024. - Vol. 12.- P.goae025.
138. Intelligent difficulty scoring and assistance system for endoscopic extraction of common bile duct stones based on deep learning: multicenter study / L. Huang, X. Lu, X. Huang [et al.] // *Endoscopy*. - 2021. - Vol. 53, № 5.- P.491- 498.
139. Intervention versus surveillance in patients with common bile duct stones detected by intraoperative cholangiography: a population-based registry study / E. Johansson, J. Österberg, E. Sverden [et al.] // *BJS*. - 2021. - Vol. 108.- P.1506-1512.
140. Is fatty liver associated with post-ERCP pancreatitis? / A. Ghasemzadeh, N. Zabandan, A.H.M. Alizadeh [et al.] // *Archives of pharmacy practice*. - 2020. - Vol. 11, № S1 .- P.119-124.
141. Is the use of a routine intraoperative cholangiogram necessary in laparoscopic cholecystectomy? / H.C. Temperley, N.J. O'Sullivan, R. Grainger, J.C. Bolger // *The Surgeon*. - 2023. - Vol. 21, № 5.- P.e242-e248.
142. Is there a role for routine intraoperative cholangiogram in diagnosing CBD stones in patients with normal liver function tests? A prospective study / Y.P. Lim, V.M. Leow, J.K. Koong, M. Subramaniam // *Innov Surg Sci*. - 2024. - Vol. 9, № 1.- P.37-45.
143. Jagtap, N. EUS versus MRCP to perform ERCP in patients with intermediate likelihood of choledocholithiasis: a randomized controlled trial / N. Jagtap, JK Kumar, R. Chavan // *Gut*. - 2022. - Vol. 71, № 1. - P. 2005-2010.
144. Jana, S. Role of Routine Preoperative Liver Function Tests in Detection of Silent Choledocholithiasis / S. Jana, D. Saha, D. Monda // *Research Journal of Medical Sciences*. - 2024. - Vol. 19, № 1. - P. 623-626.
145. Kasemassawachanont, A. Correlation between axial and coronal common bile duct diameters in computed tomography: a retrospective study of 1064 patients. / A.

Kasemassawachanont, N. Chuangsuwanich, W. Lertpipopmetha // Egypt J Radiol Nucl Med. - 2025. - Vol. 56, № 5. - P. 1-9.

146. Keizman, D. The clinical significance of bile duct sludge: Is it different from bile duct stones? / D. Keizman, M. Ish-Shalom, F.M. Konikoff // Surg Endosc. - 2007. - Vol. 21, № 5. - P. 769-73.

147. Lal, N. Ultrasonographic measurement of normal common bile duct diameter and its correlation with age, sex and anthropometry / N. Lal, S.Mehra, V. Lal // J Clin Diagn Res. - 2014. - Vol. 8, № 12. -P. AC01-04.

148. Large common bile duct stones in high-risk elderly patients: Immediate endoscopic stone removal or elective stone removal? A single-center retrospective study / K. Meng, Dy. Zhang, Dx. Chen [et al.] // BMC Gastroenterol. - 2023. - Vol. 23, № 344.- P.1-5.

149. Latenstein, C.S.S. Tailoring diagnosis and treatment in symptomatic gallstone disease / C.S.S. Latenstein, P. R. de Reuver // BJS. - 2022. - Vol. 109, № 2. - P. 832-38.

150. Lewey, S. Fundamentals of ERCP Image Interpretation / S. Lewey, D.G. Adler // Practical Gastro. - 2023. - Vol. 47, № 8. - P. 21-67.

151. Lin, H. The Diagnostic Value of GGT-Based Biochemical Indicators for Choledocholithiasis with Negative Imaging Results of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography / H. Lin, X. Zhou, Z. Zhang // Contrast Media & Molecular Imaging. - 2022. - Vol. 1, № - 7737610.2022.

152. Liver function tests as predictors of choledocholithiasis: a scoping review / W.Y. Yuen, R. Piteša, T. McHugh [et al.] // AME Surgical Journal. - 2023. - Vol. 3.- P.35-36.

153. Liver function tests as predictors of common bile duct stones in acute cholecystitis patients with a chronic history / H. Zgheib, C. Wakil, N.A. Souky [et al.] // Medicine. - 2021. - Vol. 100, № 33.- P.e26885.

154. Lv, Y. Etiological classification and treatment strategies for secondary bile duct dilatation / Y. Lv, N. Liu, H. Wu H., Z. Li. // Experimental biology and Medicine. - 2021. - Vol. 246, № 2 - P. 281-285.

155. Magnetic resonance cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasound for diagnosis of choledocholithiasis: an updated systematic review and meta-analysis / S. Afzalpurkar, S. Giri, S. Kasturi [et al.] // Surgical Endoscopy. - 2023.- Vol.37.- P.66-73.

156. Management of Duodenal Perforation After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography and Sphincterotomy / M. Stapfer, R.R. Selby, S.C. Stain [et al.] // *Annals of surgery*. - 2000. - Vol. 232, № 2.- P.191–198.
157. Matcuk, G.R.Jr Ultrasound Measurements of the Bile Ducts and Gallbladder: Normal Ranges and Effects of Age, Sex, Cholecystectomy, and Pathologic States / G.R.Jr. Matcuk, E. Grant, P.W. Ralls // *Ultrasound Q*. - 2014. - Vol. 30, № 1. - P. 41-48.
158. Measurement of the distal bile duct density on computed tomography can differentiate choledocholithiasis from a control population / N. Bull, J. Goonawardena, L. Hua [et al.] // *ANZ J Surg*. - 2024. - Vol. 94.- P.2195-2200.
159. Metabolic dysfunction-associated gallstone disease: expecting more from critical care manifestations / P. Portincasa, A. Di Ciaula, L. Bonfrate [et al.] // *Internal and Emergency Medicine*. - 2023. - Vol. 18.- P.1897-1918.
160. Mirizzi syndrome and cholecystobiliary fistula: A unifying classification / A. Csendes, Diaz Carlos, Burdiles J. [et al.] // *British Journal of Surgery*. - 1989. - Vol. 76, № 11.- P.1139-1143.
161. Nakahata, A. Endoscopic Ultrasound and Intraductal Ultrasound in the Diagnosis of Biliary Tract Diseases: A Narrative Review / A. Nakahata, Y. Yamashita, M. Kitano // *Diagnostics*. - 2024. - Vol. 14, № 18. - 2086.
162. Native vs Non-Native Papilla: Defining and Mitigating the Post-ERCP Pancreatitis Risk / L. Huang, P.W. Chang, J.L. Buxbaum [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. - 2022. - Vol. 117, № 10S .- P.e69.
163. Neutrophil extracellular traps initiate gallstone formation. / L.E. Muñoz, S. Boeltz, R. Bilyy [et al.] // *Immunity*. - 2019. - Vol. 51.- P.443-450.
164. Niedarau, C. Comparison of the extrahepatic bile duct size measured by ultrasound and by different radiographic methods. / C. Niedarau, A. Sonnenberg, J. Mueller // *Gastroenterology*. - 1984. - Vol. 87, № 3. - P. 615-621. PMID: 6745614.
165. Non-interventional Management of Asymptomatic Diminutive Choledocholithiasis Versus Endoscopic Extraction in Consecutive Patients / A. Kayashima, M. Horibe, E. Iwasaki [et al.] // *Dig Dis Sci*. - 2023 -Vol. 68.- P.4456-4465.

166. Novel classification for adverse events in GI endoscopy: the AGREE classification / K.J. Nass, L.W. Zwager, M. Van Der Vlugt [et al.] // *Clinical Endoscopy*. - 2022. - Vol. 95, № 6.- P.1078-1085.
167. Okaniwa, S. Advanced ultrasound diagnosis of extrahepatic bile duct lesions / S. Okaniwa // *Journal of medical ultrasonics*. - 2025.-Vol. 52, № 12. - P. 69-83.
168. Orlando Protocol for single session ductal clearance of common bile duct stones at endoscopic retrograde cholangiopancreatography / J.Y. Bang, C.M. Wilcox, U. Navaneethan [et al.] // *Digestive Endoscopy*. -2023.-Vol.36, № 7.-P.825-833.
169. Pal, P. Management of ERCP complications / P. Pal, M. Ramchandani // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. - 2024. - 69:101897.
170. Parameters Suggesting Spontaneous Passage of Stones from Common Bile Duct: A Retrospective Stud / T. Khoury, M. Adileh, A. Imam [et al.] // *Can J Gastroenterol Hepatol*. - 2019. - 3:2019:5382708.
171. Perales, S.R. Comparative evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography and perioperative cholangiography in patients with suspect choledocholithiasis / S.R. Perales, L.R.M. Souza, E. Crema // *Arq Bras Cir Dig*. - 2019. - Vol. 32, № 1. - e1416.
172. Performance of European and American Societies of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines for Prediction of Choledocholithiasis in Patients with Acute Biliary Pancreatitis / Ž.P. Černe, N. Sever, L. Strniša [et al.] // *Medicina*. - 2023. - Vol. 59, № 12.- P.2176.
173. Poorly expandable common bile duct with stones on endoscopic retrograde cholangiography / CL. Cheng, YK. Tsou, CH. Lin [et al.] // *World J Gastroenterol*. - 2012. - Vol. 18, № 19.- P.2396-2401.
174. Post endoscopic retrograde cholangiopancreatography cholecystitis: The incidence and risk factors analysis / Ting P.-H., Luo J.C., Lee K.C. [et al.] // *J Chin Med Assoc*. - 2020. - Vol. 83, N 8. - P. 733-736.
175. Predicting common bile duct stones by non-invasive parameters / A. Kadah, T. Khoury, M. Mahamid [et al.] // *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. - 2020. - Vol. 19, № 3.- P.266-270.

176. Predictive factors of spontaneous common bile duct clearance and unnecessary ERCP in patients with choledocholithiasis / P.C. Correia, H. Coelho, M. Francisco [et al.] // Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. - 2024. - Vol. 49.- P.102515.
177. Predictive risk factors associated with cholangitis following ERCP / J. Tierney, N. Bhutiani, B. Stamp [et al.] // Surg Endosc.-2018.-Vol.32, № 2. - P. 799-804.
178. Predictive risk factors associated with cholangitis following ERCP / J. Tierney, N. Bhutiani, B. Stamp [et al.] // Surgical Endoscopy. - 2018. - Vol. 32, № 2.- P.799-804.
179. Predictors of unsuccessful mechanical lithotripsy and endoscopic clearance of large bile duct stones / K.P. Garg, R.K. Tandon, V. Ahuja [et al.] //. - 2004. - Vol. 59, № 6.- P.601-605.
180. Preoperative three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography for choledocholithotomy / J. Xiong, S. Xia, G. Peng [et al.] // Journal of Radiation Research and Applied Sciences. - 2023. - Vol. 16.- P.100499.
181. Prevention of post-ERCP complications / L. Triki, A. Tringali, M. Arvanitakis, T. Schepis // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. - 2024. - 69:101906.
182. Prognostic Factors for Severe-to-Fatal Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Multicenter Prospective Cohort Study / K. Matsumoto, H. Noma, K. Fujita [et al.] // Journal of clinical medicine. - 2024. - Vol. 13, № 4.- P.1135.
183. Prophylactic Pancreatic Stent Placement to Prevent Post-ERCP Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Sayeh, S. Dhoop, R. Patel [et al.] // The American journal of gastroenterology. - 2023. - Vol. 118, № 10S.- P.S928-929.
184. Prospective assessment of the accuracy of ASGE and ESGE guidelines for choledocholithiasis / A. Silva-Santisteban, I. Shah, M. Chandnani [et al.] // Endosc Int Open. - 2023. - Vol. 11, № 6.- P.E599-E606.
185. Randomized trial of cholangioscopy-guided laser lithotripsy versus conventional therapy for large bile duct stones (with videos). / J. Buxbaum, A. Sahakian, C. Ko [et al.] // Gastrointest Endosc. - 2018. - Vol. 87, № 4.- P.1050-1060.
186. Revised Clinical Practice Guideline of Korean Pancreatobiliary Association for Common Bile Duct Stones: Endoscopic Management of Difficult Common Bile Duct

- Stones / E. Cho, D.K. Jang, S-H. Kim, D. U. Kim // Korean J Pancreas Biliary Tract. - 2024. - Vol. 29, № 4.- P.135-143.
187. Risk factor analysis of post-ERCP cholangitis: a single-center experience / M. Chen, L. Wang, Y. Wang [et al.] // Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. - 2018. - Vol. 17, № 1.- P.55-58.
188. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years / P. B. Cotton, D. A. Garrow, J. Gallagher, J. Romagnuolo // Clinical Endoscopy. - 2009. - Vol. 70, № 1.- P.80-88.
189. Risk factors for post-ERCP cholecystitis: a single-center retrospective study / J. Cao, C. Peng, X. Ding [et al.] // BMC Gastroenterology. - 2018. - Vol. 18.- P.454-74.
190. Risk factors for post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: A retrospective single-center study / Q. B. He, T. Xu, J. Wang [et al.] // Journal of Digestive Diseases. - 2015. - Vol. 16, № 8.- P.471-478.
191. Role of serum amylase in early prediction of post ERCP pancreatitis / V. Sermadurai, V.S.C. Manivasagam, Rathnavel R. [et al.] // Int J Acad Med Pharm. - 2023. - Vol. 5, № 4. - P. 1180-1184.
192. Safety, quality and efficiency of intra-operative imaging for treatment decisions in patients with suspected choledocholithiasis without pre-operative magnetic resonance cholangiopancreatography / A.E.S. Bush, P. Christopoulos, R.M. Jones [et al.] // Surg Endosc. - 2021. - Vol. 36, № 2.- P.1206-1214.
193. Sauerbrei, E.E. The discrepancy between radiographic and sonographic bile-duct measurement / E.E. Sauerbrei, P.L. Cooperberg, P. Gordon // Radiology. - 1980. - Vol. 137, № 3. - P. 751-755.
194. Serum Amylase Levels is a Predictor for Negative Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for Suspected Common Bile Duct Stones / N. Pencovich, M. Lachiani, A. Phillips [et al.] // Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques. - 2021. - Vol. 31, № 5.- P.528-532.
195. Similarities and differences between biliary sludge and microlithiasis: Their clinical and pathophysiological significances / H.H. Wang, P. Portincasa, M. Liu [et al.] // Liver research. - 2018. - Vol. 2.- P.189-199.

196. Sridhar, S. Fluoroscopic cholangiography: anatomy, pathology and intervention / S. Sridhar, W.M. Thompson // Contemporary diagnostic radiology. - 2020. - Vol. 43, № 11. - P. 1-5.
197. Şurlin, V. Imaging tests for accurate diagnosis of acute biliary pancreatitis / V. Şurlin, A. Săftoiu, D. Dumitrescu D. // World J Gastroenterol. - 2014. - Vol. 20, № 44. - P. 16544-9.
198. Systematic intraoperative cholangiography during elective laparoscopic cholecystectomy: Is it a justifiable practice? / F. Esposito, I. Scoleri, R. Cattani [et al.] // Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. - 2023. - Vol. 27, № 2.- P.166-171.
199. Systematic Review: Impact of social determinants of health on the management and prognosis of gallstone disease / B. Dupont, O. Dejardin, N. Bouvier [et al.] // Health Equity. - 2022. - Vol. 6, № 1.- P.819-835.
200. Talukdar, R. Complications of ERCP / R. Talukdar // Best Pract Res Clin Gastroenterol. - 2016. - Vol. 30, № 5. - P. 793-805.
201. The etiology of cholelithiasis in children and adolescents - a literature review / K. Zdanowicz, J. Daniluk, D.M., Lebensztejn, U. Daniluk // International Journal of Molecular Sciences. - 2022. - Vol. 23.- P.13376.
202. The relationship between age, common bile duct diameter and diagnostic probability in suspected choledocholithiasis / E. Karamanos, K. Inaba, R.J. Berg [et al.] // Dig Surg. - 2017. - Vol. 34, № 5.- P.421-428.
203. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis / J.T. Maple, T. Ben-Menachem, M.A. Anderson [et al.] // Gastrointest Endosc. - 2010. - Vol. 71, № 1. - P.1-9.
204. The Role of the Bile Microbiome in Common Bile Duct Stone Development / J. Lee, H.J. Jeong, H. Kim, J.-S. Park [et al.] // Biomedicines. - 2023. - Vol. 11.- P.2124.
205. The role of transaminasis in predicting choledocholithiasis. A novel predictive composite score development in a cohort of 1089 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy / N. Kokoroskos, T. Peponis, J.M. Lee [et al.] // The American surgeon. - 2021. - Vol. 88, № 7.- P.1631-1637.

206. The Use of Intraoperative Cholangiography During Cholecystectomy: A Systematic Review / S. Sailan, M. Esailan, A.M. Alraddadi [et al.] // Cureus. - 2023. - Vol. 15, № 10.- P.e47646.
207. The use of serum alkaline phosphatase as a choledocholithiasis marker to mitigate the cost of magnetic resonance cholangiography / P. Costa, P. H., Sousa de [et al.] // Einstein (São Paulo). - 2023. - Vol. 21.- P.11:21: eAO0204.
208. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis / M. Yokoe, J. Hata, T. Takada [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. - 2018. - Vol. 25, № 1.- P.41-54.
209. Trikudanathan, G. Endoscopic management of difficult common bile duct stones / G. Trikudanathan, U. Navaneethan, M.A. Parsi // World J Gastroenterol. - 2013. - Vol. 19, № 2. - P. 165-173.
210. Tryliskyy, E. Post-ERCP pancreatitis: pathophysiology, early identification and risk stratification / E. Tryliskyy., G.J. Bryce // Advances in clinical and experimental medicine. - 2018. - Vol. 27, № 1. - P. 149-154.
211. Unalp-Arida, A. Burden of gallstone disease in the United States populatiuon: prepandemic rates and trends / A. Unalp-Arida, C.E. Ruhl // World J Gastrointest Surg. - 2024. - Vol. 16, № 4. - P. 1130-1148.
212. Using artificial intelligence to predict choledocholithiasis: can machine learning models abate the use of MRCP in patients with biliary dysfunction? / J. Blum, S. Hunn, J. Smith [et al.] // ANZ J Surg. - 2024. - Vol. 94.- P.1260-1285.
213. Wachsberg, R.H. Sonographic versus endoscopic retrograde cholangiographic measurements of the bile duct revisited: importance of the transverse diameter. / R.H. Wachsberg, K.H. Kim, K. Sundaram // Am J Roentgenol. - 1998. - Vol. 170, № 3. - P. 669-674.
214. Wangchuk, K. Accuracy of SAGES, ASGE, and ESGE criteria in predicting choledocholithiasis / K. Wangchuk, P. Srichan // Surgical Endoscopy. - 2022. - Vol. 36, № 5. - P. 7233-7239.
215. Zeissman, H.A. Nuclear Medicine Hepatobiliary Imaging / H.A. Zeissman //Clinical Gastroenterology and Hepatology. - 2010 -Vol. 8, № 2.- P. 111-116.