

ОСИПОВ
Алексей Владимирович

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

3.1.9 – хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук профессор
Демко Андрей Евгеньевич

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Научный консультант: доктор медицинских наук профессор **ДЕМКО Андрей Евгеньевич**

Официальные оппоненты:

ГРАНОВ Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения РФ, научный руководитель центра.

КОРОЛЬКОВ Андрей Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры общей хирургии с клиникой.

ЗУБРИЦКИЙ Владислав Феликсович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» Министерства наук и высшего образования РФ, кафедра хирургии повреждений, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «23» сентября 2022 года в 12-00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.1.012.02, созданного на базе ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт» им. М.Ф. Владимирского, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей, 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65 и на официальном сайте ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова».

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета,
доктор медицинских наук профессор **Матвеев Сергей Анатольевич**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Исследования в области хирургических инфекций подтверждают, что в последние 15 лет частота выявления острого гнойного холангита постоянно повышается (Багненко С. Ф. и соавт., 2009; Зубрицкий В.Ф. и соавт., Котив Б.Н. и соавт., 2021; Braseth S.H. et al., 2021). Это связано с неуклонным ростом количества воспалительных и опухолевых заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны. Основная причина, приводящая к механической желтухе и холангиту – холедохолитиаз, (до 86,2 %) (Майстренко Н.А. и соавт., 2020). По данным различных авторов, лечение указанной категории больных сопровождается высокими показателями осложнений (до 54,1%) и летальности (до 28,5%), которые обусловлены стремительной развитием генерализацией инфекции (Ахаладзе Г.Г. и соавт., 2013; Корольков А.Ю. и соавт., 2018; Карпов О.Э. и соавт., 2019; Ромащенко П.Н. и соавт., 2020; Shaib Y et al., 2017). В настоящее время острый холангит из осложнения обтурации желчных протоков приобрел статус самостоятельной комплексной медицинской проблемы в связи с необходимостью особого подхода к диагностике и лечению.

Нельзя не отметить, что в последние годы очевидны успехи в лечении больных острым холангитом. По данным различных авторов, летальность при этой патологии снижается (Галлямов Э.А. и соавт., 2020; Корольков А.Ю. и соавт., 2020). Прежде всего это связано с развитием хирургических технологий, а также с внедрением во многих лечебных учреждениях этапной системы оказания помощи таким больным (Гранов Д.А. и соавт., 2020). Однако, следует отметить, что, несмотря на достижения в развитии подходов к диагностике и лечению больных острым холангитом, наличие широко известных исследований в области осложнений заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны, в Российской Федерации количество осложнений и летальность при остром холангите остается практически неизменной, а результаты лечения значительно отличаются в зависимости от региона и уровня стационара (Гальперин Э.И. и соавт., 2009; Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., 2011; Ромащенко П.Н. и соавт., 2021).

Не прекращается поиск различных малоинвазивных методик лечения острого холангита. В век минимизации операционной травмы, развития эндоскопических и лучевых методов операционной поддержки разработаны несколько десятков видов декомпрессивных и патогенетических оперативных вмешательств на желчных протоках. Однако, все острее встают вопросы выбора, показаний, сроков применения конкретных вмешательств, а также классификации и клинической стратификации пациентов с острым холангитом.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время частота развития осложнений после различных вмешательств, направленных на ликвидацию причины острого холангита остается на стабильно высоком уровне (Кулезнева Ю.В. и соавт., 2019; Охотников О.И. и соавт., 2020). Международными коллективами авторов предложены руководства по диагностике и лечению рассматриваемого заболевания, проведены масштабные исследования, проанализированы причины неудовлетворительных результатов и предложены методы их улучшения (Хатьков И.Е. и соавт., 2020; Котив Б.Н. и соавт., 2021; Корольков А.Ю. и соавт., 2021; Kiriya et al., 2018; Okamoto et al., 2018). Однако, несмотря на очевидные успехи в рассматриваемом направлении хирургии, в России в настоящий момент отсутствует единая принятая всеми специалистами обоснованная лечебно-диагностическая тактика у пациентов с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненными острым холангитом. Необходимо совершенствование принципов ранней диагностики, четкая маршрутизация, а также совершенствование подходов к применению малоинвазивных вмешательств в лечении заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны, вызвавших острый холангит. Нерешенными остаются вопросы оценки тяжести и прогноза острого холангита в а также сроков, показаний и оптимального объема оперативных вмешательств, направленных на

лечения пациентов с рассматриваемой патологией (Iqbal S. et al., 2020). Перечисленные аспекты явились основанием для проведения настоящего исследования.

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

Задачи исследования.

1. Определить причину и частоту развития острого холангита у пациентов с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной зоны.

2. Оценить значимость лабораторных и лучевых методов в диагностике острого холангита, разработать алгоритм диагностики рассматриваемого заболевания.

3. На основании результатов ретроспективного анализа определить оптимальную систему оценки тяжести холангита, необходимую для маршрутизации пациентов в условиях многопрофильного стационара скорой помощи.

4. На основе анализа бактериологических исследований предложить рациональную схему эмпирической антибактериальной терапии острого холангита в условиях распространенной антибиотикорезистентности.

5. Установить оптимальные сроки и методы билиарной декомпрессии, в зависимости от тяжести и этиологии острого холангита.

6. Определить роль и место гибридных оперативных вмешательств в лечении пациентов с острым холангитом.

7. Оценить эффективность предложенного алгоритма дифференцированного подхода к лечению пациентов с острым холангитом.

Научная новизна

В рамках одного исследования на достаточном количестве клинических наблюдений (959) разработана современная система маршрутизации больных острым холангитом в стационаре скорой помощи. Обоснованы и предложены оптимальные сроки первичной декомпрессии у пациентов с рассматриваемым заболеванием. Показана возможность одноэтапного лечения пациентов с острым холангитом легкой степени с хорошими клиническими результатами. Разработана и обоснована лечебно-диагностическая тактика лечения больных с осложнениями заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны, позволяющая уменьшить частоту развития послеоперационных осложнений и снизить значение послеоперационной летальности.

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

Выявлены предикторы послеоперационных осложнений различных видов вмешательств при декомпрессии желчных путей. Произведен анализ клинической значимости биомаркеров воспаления в диагностике и оценке эффективности лечения больных острым холангитом. Разработан и внедрен оригинальный способ выполнения гибридных операций, позволяющий снизить продолжительность и травматичность манипуляций, а также сократить сроки госпитализации больных.

Предложена схема рациональной эмпирической антибактериальной терапии в комплексном лечении острого холангита, основанная на микробиологическом мониторинге возбудителей заболевания.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы состоит в проведении анализа, выявлении факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений и летальности, а также предложении оптимальных путей снижения рассматриваемых показателей в группах пациентов с острым

холангитом. Проведён анализ микробиологических образцов желчи и крови пациентов, разработана схема эмпирической антибактериальной терапии острого холангита

Практическое значение работы состоит в разработке, обосновании и внедрении в повседневную лечебную тактику учреждений здравоохранения алгоритма диагностики и хирургического лечения пациентов с острым холангитом, а также в проведении многофакторного анализа эффективности предложенных подходов. Кроме того, предложен способ диагностики причины острого холангита, отличающийся высокими показателями чувствительности и специфичности.

Результаты применения гибридных операций у больных острым холангитом легкой и средней степени тяжести показали практическую целесообразность использования данной технологии.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины с применением клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования. Объектом исследования были пациенты с острым холангитом различной этиологии, лечившиеся в условиях многопрофильного стационара скорой помощи. Предмет исследования – анализ результатов лечения пациентов с острым холангитом, поступивших в хирургические отделения Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе и клиники военно-морской хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова с 2010 по 2021 гг.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Острый холангит является самостоятельной нозологической единицей, требующей соответствующих подходов к тактике диагностики и хирургического лечения. Ведущей патологией, приводящей к острому холангиту, является холедохолитиаз.

2. Комплексная оценка данных УЗИ, МР-холангиографии, чрездренажной СКТ-холангиографии позволяет выявить факт билиарной гипертензии, уровень билиарного блока и этиологию острого холангита. Использование биомаркеров воспаления является ведущим в определении прогноза у пациентов с острым холангитом.

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

4. При назначении антибактериальной терапии следует учитывать данные локального мониторинга возбудителей, степень тяжести острого холангита и анамнестические контакты пациента с системой здравоохранения.

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

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

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

Степень достоверности и апробация результатов исследования

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

Основные положения диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: Форум «Современные подходы к лечению пациентов с ЖКБ, осложненной механической желтухой в многопрофильном стационаре» (Санкт-Петербург, 2016),

Международный научно-практический форум «Многопрофильная клиника XXI века. Передовые медицинские технологии» (Санкт-Петербург, 2016), научное общество хирургов Санкт-Петербурга им. Н.И. Пирогова, заседание № 2474 Санкт-Петербург, 2016); Межрегиональная научно-практическая конференция "Специализированная медицинская помощь в мегаполисе" (Санкт-Петербург, 2016); Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием "Санкт-петербургский септический форум 2016" (Санкт-Петербург, 2016); VII научно-практическая конференция хирургов северо-западного федерального округа Российской Федерации (Санкт-Петербург, 2016); XXVII пленум хирургов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции "Актуальные вопросы неотложной хирургии" (Молодечно, 2016); Конгресс "Избранные вопросы хирургической и терапевтической гастроэнтерологии" (Санкт-Петербург, 2017); "Национальный хирургический конгресс. XX съезд российского общества эндоскопических хирургов» (Москва, 2017); Санкт-Петербургский септический форум – 2017 (Санкт-Петербург, 2017); XXIV Международный конгресс Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ "Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Санкт-Петербург, 2017); Медицинский форум "Неделя образования в Елизаветинской больнице. Возможности малоинвазивной хирургии в многопрофильном стационаре" (Санкт-Петербург, 2017); Пироговское общество хирургов Санкт-Петербурга, заседание № 2508 (Санкт-Петербург, 2018); WSES 5th congress (Бертиноро, Италия , 2018); Санкт-Петербургский септический форум 2018 (Санкт-Петербург, 2018); 2514 заседание Хирургического общества Пирогова (Санкт-Петербург, 2018); XXV Международный Конгресс Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатобилиарной хирургии» (Алма-Аты, Казахстан, 2018); XXII съезд Российского общества эндоскопических хирургов (Москва, 2019); 20-th European Congress of Trauma and Emergency Medicine (Прага, Чехия, 2019); Конференция «Высокие технологии - вектор развития современной медицины» (Рязань, 2019); 6-th World Society of Emergency Surgery (WSES) Congress (Ниемеген, Голландия, 2019); Санкт-Петербургский септический форум - 2019 (Санкт-Петербург, 2019); III неделя образования в Елизаветинской больнице (Санкт-Петербург, 2019); Межрегиональная конференция «Джанелидзеvские чтения» (Санкт-Петербург, 2020); Септический форум 2021 (Санкт-Петербург, 2021); V съезд врачей экстренной медицинской помощи Республики Узбекистан (Ташкент, 2021).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором выполнен обзор современного состояния проблемы на основе изучения более 300 источников как отечественной, так и зарубежной литературы, сформулированы цели и задачи направления научного поиска, разработан дизайн исследования, определены сроки работы и клинические группы пациентов, предложены критерии включения и невключения в статистический анализ. Автором проведен комплексный ретроспективный анализ непосредственных результатов лечения пациентов с острым холангитом, на основе которого разработан алгоритм диагностики и дифференцированного хирургического лечения пациентов с острым холангитом в зависимости от степени тяжести и этиологии заболевания. Автор принимал непосредственное участие в определении тактики, хирургическом лечении и послеоперационном ведении большинства пациентов как в ретроспективной, так и в проспективной группах исследования. Все гибридные оперативные вмешательства, рассматриваемые в рамках настоящего исследования выполнены Осиповым А. В. самостоятельно в качестве оперирующего хирурга. Автором оценены результаты внедрения предложенного алгоритма лечения пациентов с острым холангитом, проведены статистические параллели с данными литературы, на основании которых сформулированы выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Результаты настоящего исследования внедрены в повседневную клиническую, научную и образовательную деятельность Санкт-Петербургского научно-исследовательского

института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, кафедры военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

Публикации

Материалы настоящей диссертации в полной мере изложены в работах, опубликованных автором. По теме исследования опубликовано 46 печатных работы, в том числе 11 публикаций в периодических изданиях, рекомендованных ВАК министерства образования и науки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 296 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора современной литературы, описания материалов и методов работы, результатов исследования и их обсуждения, выводов, списка цитируемой литературы и приложений. Список литературы включает 307 источников, в том числе 97 отечественных и 210 иностранных авторов. Диссертация содержит 52 таблицы, 1 приложение, иллюстрирована 44 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Основу работы составили данные обследования и лечения больных острым холангитом, находившихся в клинике Санкт-петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе и кафедры военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, в период с 2010 по 2021 годы. Настоящее исследование относится к категории комбинированных (включает как проспективную, так и ретроспективную группы), когортных, многоцентровых.

Было сформировано 2 группы исследуемых:

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

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

Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, клинические признаки острого холангита, подтвержденная одним или несколькими методами визуализация билиарного блока, лабораторные данные, свидетельствующие о системной воспалительной реакции.

Диагноз острого холангита ставился на основании критериев, рекомендованных Токийскими протоколами (Kiryama S. Et al., 2013), а также Национальными клиническими рекомендациями (Российское общество хирургов, 2017).

С учетом особенностей медико-экономических аспектов лечения пациентов с генерализованной инфекцией, применяли стратегию «сепсис -2».

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

Применялись следующие диагностические критерии:

Тяжелый холангит (Grade III)

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

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

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

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

Исследование проходило в 2 этапа. На первом этапе проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с острым холангитом, находившихся на лечении в период с 01 января 2010 года по 31 декабря 2013 года (группа сравнения). Были определены потенциальные предикторы неблагоприятных исходов лечения больных с острым холангитом и разработан алгоритм лечения пациентов с учетом этих факторов и предложены методы улучшения непосредственных результатов лечения. Вторым этапом было спланировано и проведено проспективное исследование. Разработан и применен и оценен алгоритм диагностики и лечения больных острым холангитом в условиях стационара скорой помощи.

Ретроспективному анализу подверглись истории болезни 224 больных острым холангитом. Средний возраст в этой группе исследования составил $64 \pm 6,04$ лет.

Холангит легкой степени встречался в 49 (21,9%) случаях, средней степени тяжести в 141 (62,9%) случае, тяжелый у 34 (15,1%) больных. Пациенты группы сравнения по этиологии заболевания распределялись следующим образом: холедохолитиаз - 161 (71,9%), опухоль головки поджелудочной железы – 24 (10,7%), стриктуры желчных протоков – 21 (9,4%), хронический панкреатит – 9 (4,0%), опухоль большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки – 6 (2,7%), папиллостеноз - 2 (0,9%), другие - 1 (0,4%).

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

Для устранения билиарной гипертензии у больных использовался широкий арсенал хирургических методов: от малоинвазивных до традиционных открытых операций. Характер выполненных первичных декомпрессивных вмешательств представлен в таблице 1.

Таблица 1. Выполненные первичные декомпрессивные вмешательства в ретроспективной группе

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

Сопутствующие заболевания были выявлены у 202 (90,2 %) пациентов ретроспективной группы.

В проспективную часть исследования было включено 735 больных с острым холангитом. Средний возраст пациентов этой группы составил $65,3 \pm 29,5$ лет

Холангит легкой степени встречался в 162 (22,0%) случаях, средней степени тяжести в 421 (57,3%) случаях, тяжелый у 152 (20,6%) больных.

Средняя длительность механической желтухи в проспективной группе составила $11,6 \pm 4,2$ суток (от 8 часов до 36 дней). Средний уровень общего билирубина сыворотки крови был $134,5 \pm 23,4$ мкмоль/л (от 76,5 до 654,2 мкмоль/л). Характер выполненных первичных декомпрессивных вмешательств представлен в таблице 2.

Таблица 2. Выполненные первичные декомпрессивные вмешательства в проспективной группе

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

Сопутствующие заболевания были выявлены у 619 (84,2 %) пациентов.

Статистически достоверных различий по полу, возрасту, характеру сопутствующих заболеваний в основной и контрольной группах отмечено не было.

Всем больным при поступлении проводили общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ сыворотки крови, оценивались показатели свёртывающей системы крови, выполняли тромбоэластографию. Помимо стандартных биохимических показателей определяли биомаркеры системного воспалительного ответа: пресепсин, прокальцитонин, С-реактивный белок, ИЛ-6, концентрацию которых оценивали до операции, на первые, третьи и пятые сутки послеоперационного периода.

Для исследования органов брюшной полости, оценки размеров, структуры печени, а также для определения уровня билиарного блока, всем больным выполняли УЗИ живота. По показаниям проводили МРХПГ, комбинированную с 2d и 3d ангиографией и фазово-контрастной визуализацией. Спиральную компьютерную томографию, а также КТ-фистулографию пациентам после наружного дренирования желчных путей выполнялась с использованием цифровых рентгенодиагностических систем.

Всем больным проводили фибро (видео)-гастродуоденоскопию.

Продолжительность догоспитального периода варьировала от 3 часов до 40 суток в основной группе, от 6 часов до 36 суток в контрольной группе и, в среднем, составила $3,54 \pm 2,14$. и $3,47 \pm 2,44$ суток, соответственно ($p = 0,53$). Предоперационный период варьировал от 2 часов до 3 суток (в случае холангита легкой степени, с положительным ответом на терапию) и в среднем составил $17,4 \pm 10,3$ часов.

Чрескожные чреспеченочные вмешательства проводили под комбинированной внутривенной анестезией без перевода пациентов на ИВЛ. Во всех случаях пункцию желчных протоков выполняли под УЗ -контролем. От проведения наружновнутренних первичных декомпрессивных вмешательств отказались ввиду большого количества осложнений в этой группе пациентов по литературным данным (Кулезнева Ю.В., 2014; Covey A.M. et al., 2008).

Эндоскопические манипуляции проводились в условиях рентген-операционной, оборудованной передвижным рентгеновским комплексом с С-дугой (General Electrics, США). Для доступа к большому дуоденальному сосочку ДПК использовали дуоденоскоп Pentax, диаметром 12мм с двумя инструментальными каналами. В случаях, сопряженных с высоким риском осложнений и неэффективности эндоскопических процедур, применяли

интраканальный холедохоскоп SpyGlass (Boston-Scientific, США) диаметром 3 мм с инструментальным каналом диаметром 1,2 мм.

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия производилась по общепринятой методике (Гращенко С.А., 2005; Бебуришвили А.Г. и соавт., 2010; Karki S. et al., 2013).

У 40 больных проспективной группы в качестве первичного вмешательства производили назобилиарное дренирование общего желчного протока. При отсутствии показаний к назобилиарному дренированию, при стриктурах общего желчного и общего печеночного протоков производили ретроградное стентирование пластиковыми стентами диаметром 6-10 Фр. При высоком расчетном риске острого послеоперационного панкреатита, выполняли профилактическое стентирование Вирсунгова протока стентом 5,5-7 Фр.

Открытые операции в основной группе с целью декомпрессии при остром холангите проводились лишь в единичных случаях, когда технически невозможно было произвести эндоскопическое, либо антеградное дренирование желчных протоков. Также в 16 случаях основной группы производили лапароскопическое дренирование общего желчного протока во время выполнения ЛСХЭ по поводу острого деструктивного холецистита, сочетавшегося с острым холангитом. В проспективной группе у 117 (15,9%) больных острым холангитом легкой и средней степени тяжести выполняли комбинированные одноэтапные лапароэндоскопические вмешательства, направленные как на неотложную декомпрессию, так и на устранение причины билиарной обструкции.

Для оценки степени тяжести осложнений пользовались общепринятой классификацией, предложенной Clavien-Dindo в 2004 году.

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

Сравнение групп при нормальном распределении данных проводилось с использованием однофакторного дисперсионного анализа, или критерия Манна-Уитни в случае распределения, отличного от нормального.

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

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

Результаты исследования

Результаты диагностики и лечения острого холангита в ретроспективной группе.

Из 224 пациентов ретроспективной группы 212 (94,6%) поступили в стационар по неотложным показаниям. Из них 7(3,1%) больных были доставлены в отделение хирургической реанимации ввиду тяжести состояния. Диагноз «Острый холангит» был поставлен на догоспитальном этапе только в 41 (18,3%) случае, хотя в сопроводительных документах были указаны жалобы на боли в эпигастрии и правом подреберье, желтушность кожных покровов, повышение температуры тела. В подавляющем большинстве (156 – 69,6%) наблюдений в картах скорой помощи указывалось на наличие механической желтухи. Встречались также диагнозы: цирроз печени (9 – 4,0%), острый инфаркт миокарда (4 – 1,8%), тромбоэмболия легочной артерии (1 – 0,4%), перфоративная язва ДПК (1- 0,4%). 12(5,3%)

больных поступили в стационар в плановом порядке по направлению из амбулаторных учреждений для оперативного лечения.

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

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

Ретроспективно по данным историй болезни были оценены параметры, указанные в Токийских рекомендациях (2013 года) и больные были распределены по степени тяжести острого холангита на три группы, представленные в таблице 3.

Таблица 3. Распределение больных ретроспективной группы по степени тяжести острого холангита (согласно Токийским рекомендациям 2013 г.)

	Острый холангит легкой степени	Острый холангит средней степени	Тяжелый острый холангит	Всего
Количество больных	49	141	34	224
Доля, %	21,9	62,9	15,2	100

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

Ретроспективно были оценены основные лабораторные показатели клинического, биохимического анализов крови и коагулограммы.

Обращало на себя внимание наличие статистически значимых отличий в большинстве случаев только в лабораторных показателях между легким и тяжелым острым холангитом. Отмечалось существенное отклонение в уровне лейкоцитоза ($9,5 \pm 3,5 \times 10^9/\text{л}$ при легком и $17,8 \pm 4,4 \times 10^9/\text{л}$ при тяжелом $p=0,004$) и тромбоцитов ($254,7 \pm 40,2 \times 10^9/\text{л}$ при легком и $116,4 \pm 32,1 \times 10^9/\text{л}$ при тяжелом, $p=0,001$) что может свидетельствовать о выраженности воспалительной реакции и тенденции к гематологической дисфункции у пациентов с тяжелым острым холангитом. Несмотря на большое количество публикаций, посвященных коагулопатии при механической желтухе и остром холангите, мы не выявили критических средних отклонений показателей свертываемости крови. В ретроспективной группе тромбоэластография не выполнялась.

В ходе ретроспективного анализа оценивали уровень прокальцитонина (ПКТ) при поступлении и после оперативного лечения. Динамика уровня прокальцитонина в зависимости от степени тяжести острого холангита представлена в таблице 4.

Таблица 4. Динамика уровня прокальцитонина у больных ретроспективной группы.

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

*p<0,05

Таким образом, оценивая данные распределения уровня прокальцитонина в зависимости от степени тяжести острого холангита, мы не выявили прямой корреляционной зависимости и, учитывая значения диапазонов показателей, пришли к выводу, что невозможно определенно классифицировать больных с холангитом по степени тяжести в зависимости от уровня ПКТ.

Уровень С-реактивного белка также ретроспективно оценивался до и после оперативного вмешательства. Отмечались статистически достоверные отличия в уровне С-реактивного белка у больных ретроспективной группы в зависимости от степени тяжести острого холангита. Была выявлена связь между декомпрессивным вмешательством и снижением показателя СРБ. Кроме того, при оценке значений, существенно выходящих за средний показатель С-реактивного белка (более 100 мг/л) отмечалась корреляция с неблагоприятным исходом. Летальность в группе больных с уровнем С-реактивного белка свыше 100 мг/л составила 42,4%. Таким образом, следует оценить показатель С-реактивного белка как значимого маркера тяжести воспалительной реакции при остром холангите, маркера эффективности хирургического лечения и в случае пиковых значений отнести рассматриваемый показатель к предикторам неблагоприятного исхода.

При первичном ультразвуковом исследовании достоверно установлен факт желчной гипертензии был у 204 (91,1%) пациентов, в то время как причина билиарной обструкции выявлена в 103 (64,0%) случаях холедохолитиаза, 19 (79,1%) опухоли головки поджелудочной железы, 10(47,6%) стриктур общего желчного протока, 5(55,5%) хронического панкреатита и в 3(33,3) других причин. Таким образом, чувствительность методики при первичном ее выполнении составляла 91,1% для выявления билиарной гипертензии и от 33,3% (злокачественные поражения) до 79,1% (доброкачественные заболевания) для определения причины острого холангита. Интересным фактом является то, что при анализе результатов повторных ультразвуковых исследований, выполненных в течение 1-2 суток после первичного, количество случаев выявления билиарной гипертензии и холедохолитиаза возрастает до 216 (96,4%) и 122 (75,8%) соответственно. По-видимому, такая разница в чувствительности методики определяется информированностью врачей УЗД о клинической картине и предварительном диагнозе пациентов в динамике, а также о данных других исследований, выполненных в рамках рутинной практики.

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

сложность их интерпретации не позволяла поставить диагноз острого холангита только на основании СКТ.

В ретроспективной части исследования магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) применялась у 61 больного. Факт наличия билиарной гипертензии был выявлен в 60 (98,4%) случаях. Доброкачественные причины билиарной обструкции были достоверно диагностированы в 27 (из 31) – 87,0%, злокачественные в 29 (из 30) – 96,7% случаях. Дополнительно у 52 (85,2%) больных были выявлены специфические признаки острого холангита: утолщение и отек стенок желчных протоков, накопление контраста в них. Сравнительный анализ информативности инструментальных методик диагностики острого холангита в ретроспективной группе представлены в таблице 5.

Таблица 5. Сравнительная оценка инструментальных методов, применявшихся ретроспективной группе исследования.

	УЗИ	СКТ	МРХПГ
Количество исследований	224 (100%)	54 (24,1%)	61(27,2%)
Чувствительность для факта билиарного блока, %	91,1 – первично 96,4 - повторно	98,1	98,4
Чувствительность для уровня билиарного блока, %	60,1% - первично 64,3 - повторно	87,0	96,7
Чувствительность для доброкачественной природы холангита, %	64,0-первично 75,8-повторно	81,4	87,0
Чувствительность для злокачественной природы холангита, %	79,1-первично 79,1-повторно	74,1	96,7
Выявлены признаки холангита	18 (8,0%)- первично 22 (9,8%) - повторно	22 (40,7%)	52 (85,2%)

В ретроспективной части работы инвазивные методы диагностики этиологии острого холангита изолированно от мероприятий по устранению механической желтухи встречались довольно редко (9 случаев – 4%), несмотря на большое количество сообщений в литературе о ценности данных методик (Корольков А.Ю., 2009; Фокин Ю.В., 2019 г.). В большинстве указанных случаев к инвазивным методикам прибегали при невозможности дифференциальной диагностики причин острого холангита более безопасными способами. ЭРХПГ выполнялась только как этап эндобилиарных вмешательств, а прямая контрастная чрескожная чреспеченочная холангиография имела место только при выполнении антеградного дренирования желчевыводящих путей. Тем не менее, проанализировав протоколы операций, можно оценить информативность указанных мероприятий для постановки правильного диагноза. Так при выполнении ЭРХПГ, холедохолитиаз был выявлен в 74,6% случаев (при сопоставлении данных с окончательным диагнозом), опухоль Клацкина подтвердилась в 54,6% наблюдений, новообразование головки поджелудочной железы у 46,2% пациентов. При выполнении ретроградного контрастирования желчных протоков ятрогенные повреждения холедоха были выявлены в 100% случаев. Таким образом, становится очевидным, что диагностическая значимость ЭРХПГ как скринингового метода

существенно уступает лучевым исследованиям и таит в себе риск послеоперационных осложнений.

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

Оценивая назначение антибактериальной терапии у пациентов ретроспективной группы, можно сделать вывод об отсутствии в исследуемый период единых подходов к использованию эмпирических схем противомикробного лечения. Сроки начала рассматриваемой терапии варьировали от 1 до 48 часов. Предпочтения отдавались цефалоспорином 3 поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим), которые применялись у 64,1% пациентов в качестве монотерапии и у 12,1% больных в сочетании с метронидазолом. В 11,6% случаев применялся цефазолин (парентеральный цефалоспорин 1 поколения). У больных с диагностированным тяжелым билиарным сепсисом использовались цефалоспорины 4 поколения (цефепим) или карбапенемы (имепенем или меропенем), учитывая их широкий антимикробный спектр. Несмотря на наличие верификации возбудителя и определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам у 76,4% пациентов, перенесших наружное дренирование, смена антибактериальных препаратов была произведена только в 40,6% случаев. Длительность антимикробного лечения варьировала от 4 до 53 суток и в среднем составила $13,6 \pm 12,4$ суток. Выбор продолжительности назначения АБ-препаратов был эмпирическим и не коррелировал со степенью тяжести холангита, его этиологией, контактами с системой здравоохранения, сроками и объемом перенесенного вмешательства.

При анализе эффективности первичной терапии острого холангита у больных ретроспективной группы необходимо обратить внимание на показатели динамики течения заболевания. Для этого мы повторно оценили критерии диагностики тяжести заболевания через 3-6 часов после поступления в стационар и выявили, что в 49 (21,9%) случаях состояние больных ухудшалось и они попадали в категорию прогрессии степени тяжести острого холангита.

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

Время от поступления в стационар до выполнения первичных декомпрессивных вмешательств у больных ретроспективной группы отражены в таблице 6.

Таблица 6. Сроки первичной декомпрессии у пациентов с острым холангитом в ретроспективной группе.

Степень тяжести острого холангита	Сроки первичных декомпрессивных вмешательств				
		До 6 часов	6-12 часов	12-24 часа	24-48 часов

Легкий	0	2(4,0%)	9(18,4%)	3 (6,1%)	35 (71,4%)*
Средней тяжести	0	18 (12,8%)	17 (12,1%)	42 (29,8%)	64 (45,4%)
Тяжелый	2(5,9%)	7 (20,5%)	4 (11,8%)	16 (47,1%)	5(14,7%)
Всего	2	27	30	61	104

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

Ранняя декомпрессия билиарного тракта (до 6 часов от поступления) была выполнена только у 2 больных, которых можно было отнести к группе острого холангита тяжелой степени. Большинству больных (165-73,6%) первичные вмешательства были произведены в сроки, превышающие 1 сутки, при этом 104 (46,4%) больных подверглись операциям позднее, чем 48 часов после поступления. Зависимости частоты осложнений и летальности от времени билиарной декомпрессии представлена на рисунках 1 и 2 соответственно.

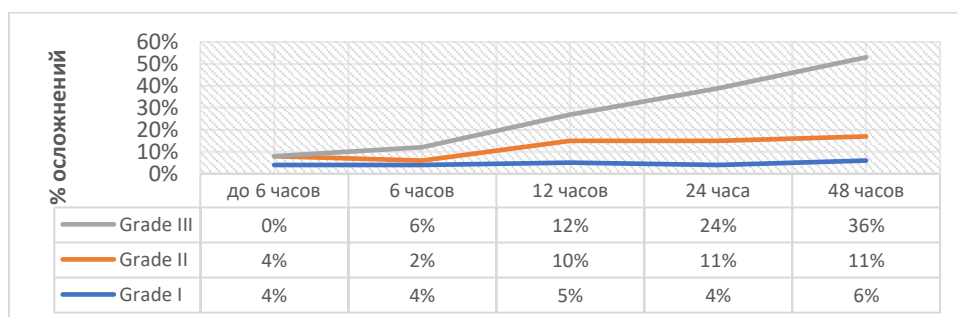


Рисунок 1. Зависимость частоты осложнений от времени первичных декомпрессивных вмешательств у больных ретроспективной группы.

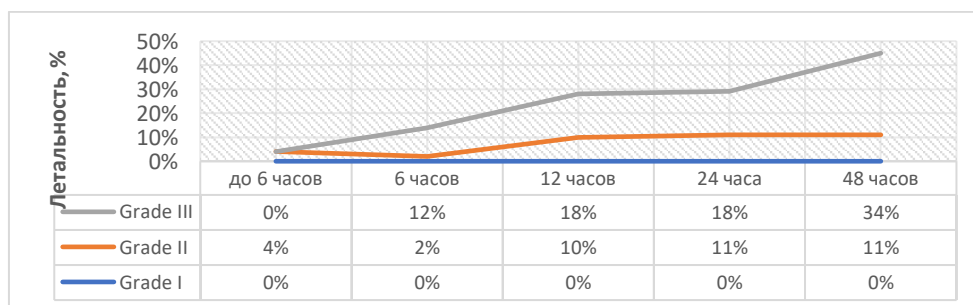


Рисунок 2. Зависимость летальности от времени первичных декомпрессивных вмешательств у больных ретроспективной группы.

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

Структура первичных вмешательств, а также количество осложнений и летальность среди оперированных больных ретроспективной группы отражены в таблице 7.

Наибольшая доля осложнений и летальности встречалась у больных с тяжелым острым холангитом, причем в подгруппах открытых операций эти показатели достигали 75%.

У больных, которым выполнялись эндоскопические вмешательства с целью декомпрессии желчных протоков, в структуре послеоперационных осложнений преобладали острый панкреатит и кровотечения из зоны папиллотомии. В большинстве случаев с

указанными негативными последствиями удалось справиться консервативно. В 2 случаях потребовались эндоскопические вмешательства: остановка кровотечения, респентирование общего желчного протока. В 3 наблюдениях были необходимы повторные операции под общей анестезией: дуоденотомия с прошиванием зоны папиллотомии и в 2 случаях некрсеквестрэктомии при деструктивном остром послеоперационном панкреатите. Несмотря на значительное число послеоперационных осложнений эндоскопических вмешательств, доля случаев, потребовавших повторных операций не превышала 7%. Следует отметить, что в группе пациентов, перенесших назобилиарное дренирование послеоперационный период осложнился в одном случае, у больного была диагностирована двусторонняя пневмония, что может характеризовать метод как относительно безопасный.

Таблица 7. Осложнения и летальность первичных декомпрессивных вмешательств у больных ретроспективной группы.

Наименование операции	Количество операций, Степень тяжести острого холангита			Всего	Осложнения	Летальность
	Легкий	Средний	Тяжелый			
ЭПСТ	16	69	7	92	16 (17,4%)	3(3,3%)
Энд. стентирование	2	6	2	10	6 (60%)	2(20%)
ЭНБД	2	4	0	6	1(16,7%)	0
ЧЧХД (наружное)	6	14	10	30	15(50%)	12(40%)
ЧЧХД (наружно-внутреннее)	4	9	3	16	14(87,5%)	5(31,3%)
ЛСХЭ+Д	5	17	3	25	6(24%)	2(8%)
Лапаротомия. Холедохолитотомия	2	15	1	18	14(77,8%)	7(38,9%)
Операция диссоциации	2	2	1	5	4(80%)	3(60%)
Формирование гепатикоюноа настомоза	1	2	1	4	3(75%)	3(75%)
Холецистоюноа настомоз	1	1	1	3	2(66,7%)	2(66,7%)
Всего:				209	81(38,8%)	38(18,2%)

Успешность чрескожного дренирования при расширенных внутрипеченочных протоках составляла 86,7%. При анализе результатов лечения, мы столкнулись со значительной долей осложнений (до 50%) и, вопреки ожиданиям, со значительной летальностью (до 40%). Оценивая полученные сведения, мы стратифицировали неблагоприятные исходы по группе тяжести заболевания, срокам от момента поступления до операции, показаниям к вмешательству и видам антеградного дренирования. Оказалось, что большинство летальных исходов относится к группе больных с тяжелым острым холангитом, 12 больным (40%) процедуры выполнялись после неудачной попытки эндоскопической декомпрессии, а в структуре послеоперационных осложнений, относящихся непосредственно к операциям, 60% приходилось на долю острого послеоперационного панкреатита и внутренней гемобилии при

наружновнутреннем чрескожном дренировании желчных протоков. Большинство вмешательств было произведено в сроки, превышающие 24 часа.

Учитывая, что у 13,4% больных ретроспективной группы острый холангит сочетался с острым холециститом, лапароскопическая холецистэктомия с дренированием общего желчного протока по Холстеду или Керу выполнялась каждому шестому пациенту с острым холангитом. В 2 случаях были отмечены послеоперационные осложнения, не относящиеся к категории манипуляционных (ОНМК и ОИМ). В единичных наблюдениях регистрировались желчеистечение и нагноения послеоперационной раны. У 1 пациента рассматриваемой группы потребовалось выполнение релапароскопии в связи с выпадением дренажа.

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

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

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

Таблица 8. Структура операций второго этапа в ретроспективной группе.

Наименование операции	Количество	Осложнения	Летальность
ЭПСТ	28	2 (7,1%)	0
Энд. стентирование	9	2 (22,2%)	0
Чрескожное стентирование	2	0	0
ЧЧХД (наружно-внутренне)	6	2(33,3%)	1 (16,6%)
Лапароскопическая холецистэктомия	27	3(11,1%)	0
Панкреатодуоденальная резекция	12	8(66,6%)	4(33,3%)
Формирование гепатикоеюноанастомоза	6	4(66,7%)	1(16,6%)
Холецистоеюноанастомоз	1	0	0
Всего:	91	19(20,9%)	6(6,6%)

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

Был проведен математический анализ ретроспективного сопоставления различных показателей с исходом и осложнениями. На основании данной работы разработана математическая формула, позволяющая выделить группы пациентов с высоким риском развития осложнений в послеоперационном периоде.

С целью построения прогностической функции использовали базу данных, которая включала 224 пациента из группы ретроспективного анализа.

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

В итоге, при проведении дискриминантного анализа получены следующие результаты:

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

2. В прогностическую модель из дискриминантных переменных, были отобраны 4 значимые ($p < 0,05$) переменные: время от поступления в стационар до декомпрессивного вмешательства, уровень общего билирубина при поступлении, уровень прокальцитонина, характер первичного оперативного вмешательства.

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

Вычисленная дискриминантная функция:

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

Значение D вычислялось для каждого конкретного пациента по формуле. Если $D \leq 0$, то данный пациент был подвержен развитию послеоперационных осложнений, в противном случае – вероятность развития осложнений минимальна.

Эффективность рассчитанного прогноза отображает матрица правильной классификации, представленная в таблице 9.

Таблица 9. Таблица матрицы верной классификации

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

Достигнутый общий процент правильной классификации – 97,3%.

Для оценки качества полученного прогноза был проведен ROC-анализ. Соответствующая ROC-кривая и её площадь представлена на рисунке 3.

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

Таким удалось установить, что на неблагоприятный исход влияли такие показатели как объем первичного оперативного вмешательства, срок от момента поступления до декомпрессивной процедуры, уровень билирубина при поступлении, уровень прокальцитонина при поступлении. Благодаря указанным параметрам можно выбрать ряд мероприятий по улучшению непосредственных результатов лечения пациентов с острым холангитом путем стандартизации и оптимизации объема и срока предоперационного обследования, отказа или минимизации открытых вмешательств у пациентов с острым холангитом, максимальное сокращение сроков первичной декомпрессии.

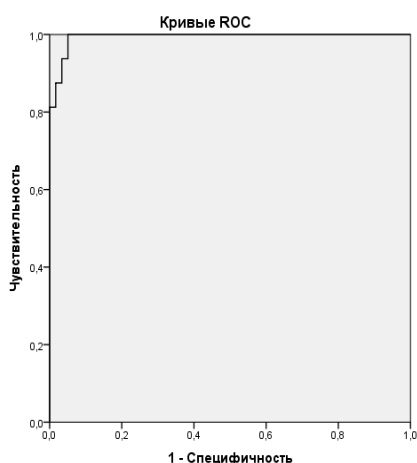


Рисунок 3. Полученная ROC-кривая рассчитанной прогностической модели

Алгоритм диагностики острого холангита и причины билиарного блока.

Основываясь на данных ретроспективного анализа результатов лечения больных 1 группы, можно сделать вывод, что выбор методов выявления причин заболевания, его тяжести, зависел от суждений и опыта конкретного специалиста и носил несистемный характер.

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

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

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

Рутинный перечень лабораторных тестов должен включать общий анализ крови с анализом лейкоцитарной формулы и оценкой вариабельности эритроцитов и тромбоцитов, анализ мочи с определением концентрации уробилиногена и билирубина, биохимический анализ крови с обязательным определением маркеров цитолиза и холестаза (общий, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, КФК, ЛДГ, амилаза, глюкоза, мочевиная кислота, креатинин, мочевиная), анализ электролитов крови (K, Na, Cl, Mg), развернутую коагулограмму для определения риска развития коагулопатии на фоне механической желтухи и острого холангита, общий анализ мочи, определение прокальцитонина крови, С-реактивного белка, пресепсина (при наличии технической возможности), определение группы крови и резус-фактора. Важными принципами в назначении лабораторных тестов являются обоснованность, своевременность и динамичность. Оценивая данные ретроспективного анализа пациентов 1 группы, мы выявили, что среднее время получения общего клинического и биохимического анализов крови составило $131,0 \pm 47,9$ минут после поступления пациента в стационар. Соответственно необходимо оптимизировать сроки назначения и интерпретации лабораторных методов диагностики острого холангита. Так, на наш взгляд, первичные данные должны быть получены в течение 60 минут после поступления больного в стационар. Существенным фактом является то, что динамическую оценку лабораторных данных необходимо планировать через 6-12 часов от получения первичных значений для определения эффективности лечения и возможной прогрессии заболевания и коррекции тактических подходов в лечении. В указанные сроки с учетом патофизиологии острого холангита, необходимо контролировать общий анализ крови, С-реактивный белок, прокальцитонин.

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

Ультразвуковое исследование – наиболее распространенный и доступный метод инструментальной диагностики, позволяющий с высокой точностью определить заболевания гепатопанкреатобилиарной зоны. У пациентов ретроспективной группы в 100% случаев выполняли УЗИ живота с прицельной оценкой состояния желчевыводящих путей, желчного пузыря, поджелудочной железы.

У 61 (27,2%) больных 1 группы выполнялась МР-холангиография с целью выявления причин билиарного блока. При этом только в 29 (12,9%) случаях исследование проведено в качестве первичной диагностики для определения показаний к оперативным вмешательствам. Рассматриваемый метод диагностики является неинвазивным, точным и позволяет кроме диагностики холангита помочь в планировании оперативного вмешательства. Таким образом, целесообразно выполнение МР-холангиографии в первые сутки от поступления в стационар пациентам со сложностями определения характера обструкции и больным с тяжелым острым холангитом, так как это может способствовать оптимальному выбору методов билиарной декомпрессии и позволит прогнозировать развитие тех или иных послеоперационных осложнений.

В ретроспективной группе исследования компьютерная томография выполнялась больным с подозрением на опухолевую этиологию заболевания, а также в случаях невозможности верификации причины билиарной обструкции. Выполнение СКТ необходимо в случаях затруднений в выявлении причин билиарной обструкции, а также во всех наблюдениях острого холангита злокачественной этиологии. Очевидно, что при диагностике различных осложнений в лечении острого холангита, СКТ является «золотым стандартом». Это касается как инфекционных нежелательных явлений (билиарные абсцессы печени, целлюлофасциты), так и диагностики повреждения сосудов и органов

гепатопанкреатобилиарной зоны. В ретроспективной группе выполнено 34 исследования 31 пациенту для выявления послеоперационных осложнений.

Рациональная антибактериальная терапия острого холангита

При ретроспективной оценке параметров назначения противомикробных средств обращало на себя внимание, что в большинстве наблюдений - 174 (77,7%) терапия была назначена только в хирургических отделениях, то есть позднее 6 часов после поступления. Оптимальным является временной интервал в 1 час после постановки диагноза.

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

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

При сопоставительном анализе эмпирической терапии и результатов посевов желчи и крови пациентов ретроспективной группы были выявлены несоответствия чувствительности к препаратам, стандартно назначавшимся в стационаре в 39,4% случаев. Исходя из ретроспективного анализа микробиологических исследований с определением чувствительности к противомикробным препаратам, а также выявленной резистентности госпитальной флоры с учетом истории контакта системы здравоохранения, составлена схема назначения антибактериальных препаратов больным острым холангитом, представленная в таблице 10.

Таблица 10. Алгоритм назначения эмпирической антибактериальной терапии в зависимости от степени тяжести острого холангита.

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

Указанная схема позволяет обеспечить перекрытие широкого спектра микроорганизмов, наиболее часто вызывающих острый холангит.

Что же касается продолжительности противомикробной терапии, то в основе принятия решения об отмене препаратов должна решать уверенность в эффективной санации желчных протоков и обеспечения эффективного оттока желчи. Оптимальный срок введения

противомикробных средств - 3-7 дней после успешной декомпрессии и до 14 дней при выявлении бактериемии грамположительными микроорганизмами для профилактики бактериального эндокардита.

Маршрутизация и выбор метода билиарной декомпрессии у пациентов с острым холангитом.

В настоящее время в условиях значительного количества больных, поступающих в хирургические стационары мегаполисов первоочередной задачей, является правильная диагностика и выявление пациентов с острым холангитом на этапе стационарного отделения скорой медицинской помощи. Больные острым холангитом тяжелой степени должны получать терапию в условиях отделений реанимации хирургического профиля. Общая схема маршрутизации пациентов с острым холангитом показана на рисунке 4.

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



Рисунок 4. Общая схема маршрутизации больных с острым холангитом.

Результаты ретроспективного анализа лечения пациентов с острым холангитом, позволяют говорить о критических периодах в 12 и 6 часов у больных с холангитом средней и тяжелой степени, что в совокупности с данными литературы позволяет нам предложить алгоритм оптимальных сроков первичного оперативного лечения у больных с острым холангитом. Пациентам с холангитом легкой степени вмешательство целесообразно выполнять в сроки до 24–48 часов, средней степени – до 12 часов и у больных с органной дисфункцией необходимо произвести декомпрессионную процедуру в сроки до 6 часов, что, может способствовать снижению количества осложнений и уровня послеоперационной летальности.

Из анализа прогностических факторов неблагоприятного исхода следует, что имеется достоверная зависимость между объемом оперативного вмешательства и вероятностью

осложнений и летального исхода. Таким образом, становится очевидным, что, минимизировав хирургическую агрессию, можно добиться лучших непосредственных результатов лечения больных с острым холангитом. Следует отказаться от выполнения традиционных (открытых) вмешательств, у пациентов со всеми формами рассматриваемого заболевания, за исключением тех единичных клинических ситуаций, когда традиционная (открытая) операция является единственным доступным способом дренирования желчевыводящих путей или у пациента кроме острого холангита имеется деструктивный холецистит, осложненный распространенным перитонитом.

К выбору способа первичного вмешательства следует подходить с учетом не только степени тяжести, но и этиологии заболевания и оценки уровня билиарного блока. Однако, в группе больных с острым холангитом тяжелой степени, с учетом необходимости максимального раннего разрешения билиарной гипертензии, допустимо ограничение диагностического определения только уровня желчного блока.

Исходя из литературных данных и результатов анализа лечения больных в ретроспективной части исследования, при остром холангите тяжелой степени и дистальном уровне билиарной обструкции, целесообразно выполнять ретроградные (эндоскопические) вмешательства без выполнения папиллотомии (Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, 2017). Учитывая возможности развития осложнений в послеоперационном периоде, а также для осуществления оптимального темпа декомпрессии, операциями выбора являются назобилиарное дренирование и временное стентирование общего желчного протока пластиковыми стентами. Оптимальный диаметр дренажей и стентов должен быть 7-9 Фр. В случае дистального блока и наличия у пациента легкого или среднетяжелого острого холангита предпочтение следует отдавать ЭПСТ.

При проксимальном уровне билиарной обструкции, невозможности верификации зоны обтурации желчных путей, а также при наличии объективных факторов риска неудачи эндоскопического доступа (реконструктивные операции на верхних отделах ЖКТ, парафатериальные дивертикулы, стеноз ДПК и др.) необходимо прибегать к антеградным (чрескожным чреспеченочным) методам разрешения билиарной гипертензии. Причем, оптимальным способом декомпрессии является чрескожное чреспеченочное наружное дренирование. Для всех вариантов антеградного дренирования необходимо использовать стандартные наборы с дренажами типа pig tail диаметром 8-10 Фр. Кроме того, что антеградные методы характеризуются эффективностью выше 90% (Ромащенко П.Н. с соавт., 2020), дополнительным их преимуществом является возможность интраоперационной диагностики уровня и характера билиарного блока, а также позже можно использовать дренаж для выполнения чрездренажной КТ-холангиграфии.

В группах острого холангита Grade I, GradeII целесообразно расширение спектра вмешательств. При наличии холедохолитиаза, непротяженных дистальных стриктур (до 10 мм) необходимо выполнять ЭПСТ, санацию общего желчного протока, литоэкстракцию. В случае холангита средней степени тяжести или неуверенности в полноте санации желчных протоков и обеспечения оптимального желчеоттока, целесообразно ЭПСТ дополнять стентированием общего желчного протока пластиковым стентом 7-8 Фр.

При диагностированном злокачественном поражении органов гепатопанкреатобилиарной зоны, вызвавшем острый холангит, в многопрофильных стационарах необходимо использовать антеградные методы устранения билиарной гипертензии, так как в случае операбельных опухолей наличие дренажа в проксимальных отделах билиарного дерева способствует сокращению продолжительности радикальной операции и достоверно снижает вероятность несостоятельности билиодигестивных анастомозов.

При легком холангите возможно также выполнение комбинированных или гибридных операций, позволяющих как купировать билиарную гипертензию, так и устранить причину заболевания. Обобщенный алгоритм лечения пациентов в стационаре представлен на рис. 5.

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

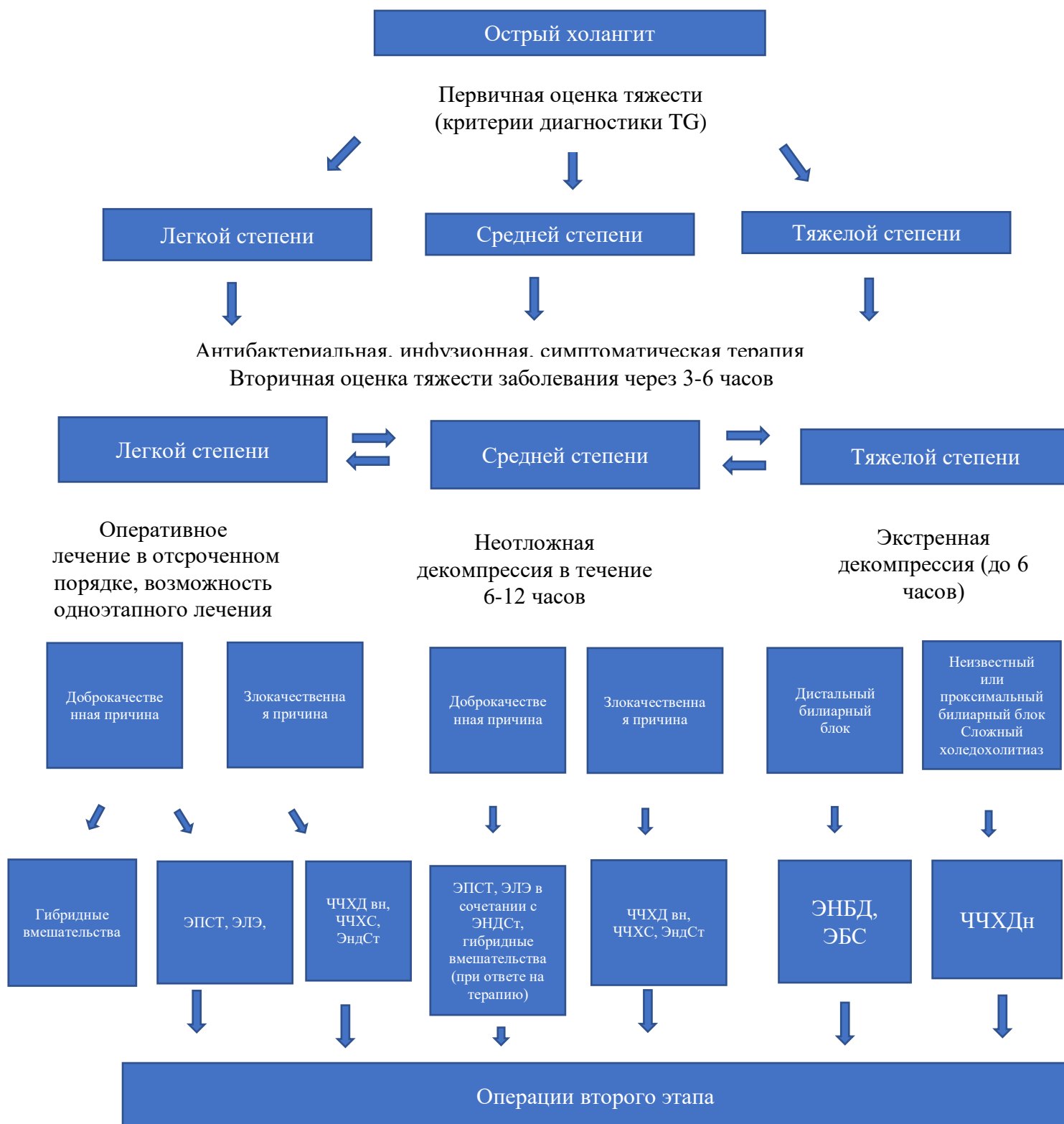


Рисунок 5. Алгоритм лечения больных с острым холангитом в стационаре.

Результаты применения модифицированного алгоритма диагностики и лечения пациентов с острым холангитом (проспективная часть исследования).

При оценке структуры жалоб пациентов проспективной группы и причин их обращения за медицинской помощью, выявлено, что ведущим симптомом была желтуха, указанная в сопроводительных документах в 701 (95,4%) случае. Однородность с ретроспективной группой также показал анализ первичных диагнозов направления врачами службы скорой

помощи: в качестве основного диагноза острый холангит указывался в 105 (14,2%) наблюдений, механическая желтуха, цирроз печени, острый холецистит указывались в 544 (74%), 29(4,1%) и 107(14,6%) случаях соответственно.

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

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

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

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

При оценке биохимических показателей у больных проспективной группы отмечается некоторая разнородность в уровне билирубина по сравнению с контрольной группой. Данные анализа лабораторной диагностики в проспективной группе подтвердили тот факт, что рассматриваемые параметры имеют низкую чувствительность и специфичность для диагностики острого холангита и не могут коррелировать в необходимой степени с клинической картиной.

У пациентов с острым холангитом тяжелой степени применение эффективных противомикробных средств в течение первого часа от выявленной гипотензии способствовало повышению показателей выживаемости до 79,9%. Каждый час задержки лечения в течение первых 6 ч снижал выживаемость на 7,6 %. В связи с этим для более раннего выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом нами было спланировано и проведено исследование значения определения различных биомаркеров системной воспалительной реакции и сепсиса диагностике острого холангита.

Уровень прокальцитонина является общепринятым маркером генерализации инфекции, однако, достаточно большое (25-30 часов) время полужизни ограничивает применение данного маркера для оценки непосредственной эффективности билиарной декомпрессии у больных с острым холангитом. Прокальцитонин рутинно определялся всем пациентом с

острым холангитом при поступлении, на 3 и 7 сутки лечения. В эти же сроки 93 больным основной группы, не отличавшимся по полу, возрасту, относительному распределению по степени тяжести заболевания оценивали уровень пресепсина, ИЛ-6, С-реактивного белка. С учетом того, что основную роль в синтезе пресепсина играет активация макрофагов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный протеид мСD-14, ожидалось, что данный биомаркер будет иметь большую специфичность для бактериальной инфекции и динамичность изменений в ответ на билиарную декомпрессию. Также предполагалось, что определение ПСП, С-РБ и интерлейкинов будет иметь значение в стратификации больных по степени тяжести и рискам неблагоприятного исхода.

Рассматриваемые биохимические показатели должны способствовать определению тех групп, для которых попадание в «терапевтическое окно» существенно отразится на прогнозе. Значения уровней ПКТ, ПСП, ИЛ-6, С_РБ представлены в таблице 11.

Таблица 11 Уровень биомаркеров генерализованной инфекции при поступлении в стационар в зависимости от степени тяжести острого холангита

	Легкий холангит	Средней тяже	Тяжелый холангит	Значение p
Прокальцитонин, нг/мл	1,9±1,4	2,2±0,9	4,2±3,1	P1-2>0,05 P1-3, 2-3<0,05
Пресепсин, пг/мл	631,2±423,2	801±371,3	1021±342,2	<0,05
ИЛ-6, пг/мл	1603±1201	1829±809	2312±1206	<0,05
С-реактивный белок, нг/мл	8,4±5,6	8,9±6,3	10,2±12,6	P1-2, 2-3>0,05 P1-3 <0,05

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

Немаловажно изменение уровней маркеров генерализованной инфекции после начала лечения и операции. Для этого мы оценили динамические концентрации рассматриваемых белков у пациентов с острым холангитом тяжелой степени по клиническим данным (рис. 6). В первые сутки оценивались рассматриваемые показатели до выполнения декомпрессивных вмешательств.

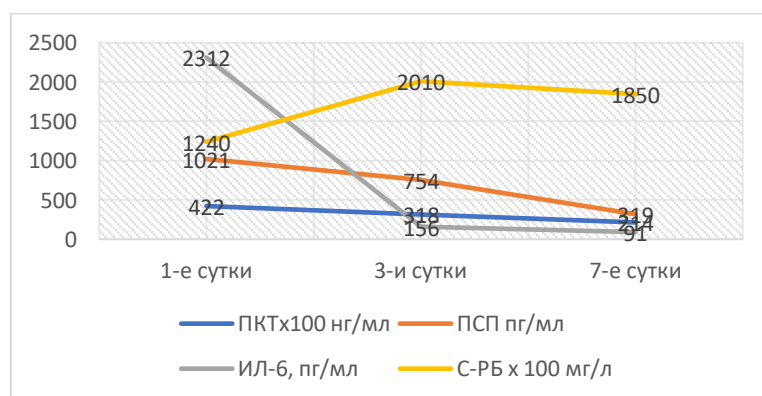


Рисунок 6. Динамика уровней биомаркеров у пациентов с тяжелым острым холангитом.

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

При анализе данных выяснили, что уровни ПСП и прокальцитонина с высокой достоверностью дискриминировали пациентов с неблагоприятными исходами. Средний уровень неблагоприятного прогноза составил для ПКТ – 14,4 нг/мл и 3603 пг/мл для ПСП соответственно. ИЛ-6 и С-РБ не показали статистической разнородности в обеих сравниваемых группах.

При анализе результатов лечения пациентов с прогрессией тяжести заболевания на фоне терапии, оказалось, что летальность в этой категории больных превышала 40%. Для исследования возможности предиктивной функции исследовали уровни ПКТ, ПСП, ИЛ-6, С-РБ у пациентов с клинически подтвержденной отрицательной динамикой состояния. Выборка включала 23 больных. Средний уровень прокальцитонина составил $8,8 \pm 5,4$ нг/мл, что было достоверно выше среднего показателя среди всех пациентов с острым холангитом. Значение пресепсина составляло $876,5 \pm 431,1$ пг/мл, при этом статистической достоверности в отличиях со средним показателем указанный биомаркер не демонстрировал. Значения ИЛ-6 и С-РБ отличались высокой вариативностью и не показали возможности прогнозирования ухудшения течения заболевания.

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

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

ИЛ-6 и С-РБ при остром холангите были оценены как маркеры, отражающие степень выраженности воспалительного ответа в большей мере, чем показатели генерализации бактериальной инфекции и предикторы неблагоприятного исхода. Применение их у пациентов с острым холангитом целесообразно при проведении дифференциальной диагностики с системными аутоиммунными заболеваниями и определение уровней этих биомаркеров целесообразно в качестве дополнительного метода для симптоматического лечения.

Лучевые методы в диагностике острого холангита и его этиологии в проспективной группе исследования.

Согласно разработанному протоколу диагностики острого холангита при выявлении факта, уровня и причины билиарной обструкции всем пациентам применяли УЗИ брюшной

полости, причем на 1, 3, 7 сутки послеоперационного периода этот метод использовали для оценки динамики билиарной гипертензии и как скрининговый для выявления осложнений.

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

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

СКТ с болюсным контрастированием выполнена 241(32,8%) пациенту основной группы. По нашим данным чувствительность для факта, уровня и этиологии билиарного блока составила – 95,4%, 85,1%, и 79,4% соответственно

Относительно новой методикой, применяемой в диагностике причин острого холангита, является чрездренажная контрастная КТ-холангиография. В нашем исследовании мы модифицировали рассматриваемую методику следующим образом: при наличии дренированных желчных протоков (ЧЧХД, НБД, дренирование общего желчного протока по Холстеду, Керу) по специальной методике вводилось 20 мл контрастного вещества (урографин 76%), разведенного на 50% с физиологическим раствором натрия хлорида. При этом использовалось внутривенное введение контраста. Наиболее эффективно оценить гепатопанкреатобилиарную зону представлялось возможным в отсроченную венозную фазу исследования. Данная модификация в сравнении со стандартным протоколом КТ позволяла выявлять не только собственно поражение печени, поджелудочной железы, желчных протоков, но и оценивать эффективность дренирования, наличие послеоперационных осложнений, а также анализировать косвенные признаки микроциркуляции в органах и тканях при воспалительных и опухолевых поражениях. Исследование более информативно в выявлении «сложных форм» холедохолитиаза. Всего данный вид исследования выполнен 85 (11,6%) больным проспективной группы. Ограничением к более широкому применению метода стали необходимость наружного дренирования желчных протоков (ЧЧХД, ЧЧХС, НБД), а также невозможность выполнения у пациентов с почечной дисфункцией или ХБП. Однако, чувствительность метода составила 100% для выявления блока, 100% для уровня блока, 94,3% для доброкачественных форм заболеваний и 92,2% для злокачественных, что отличает данный способ от обще применяемых. На основании предложенного метода строились 3-d модели поражения и синтопии сосудистых и билиарных структур, которые помогали в планировании операций и интраоперационной навигации (рис. 7)

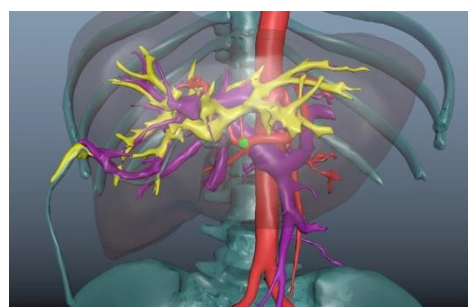


Рисунок 7 – чрездrenaжная КТ-холангиография (а), синтопическая модель для интраоперационной навигации (б) у пациентки с ятрогенным повреждением желчных протоков, осложненным острым холангитом.

В проспективной части исследования МР-холангиографию применяли для ургентной диагностики этиологии острого холангита. Всего выполнили 602 исследования: 147 больным (96,7%) с острым холангитом тяжелой степени выполняли МР-холангиографию в первые сутки от поступления в стационар. Пациентам с заболеванием средней и легкой степени рассматриваемый метод диагностики применялся в 354 случаях (84,1%) и 101 (62,3%) соответственно. 133 больным не выполняли МР-холангиографию из-за наличия противопоказаний или по организационным причинам.

Проанализировав заключения МР-холангиографии исследования, мы пришли к выводу, что существует ряд лучевых маркеров, коррелирующих с клинической картиной острого холангита. МР-находки при остром холангите и их значение в диагностике острого холангита представлены в таблице 12.

Таблица 12. Значение МР-признаков в диагностике острого холангита

Признак	Всего	При тяж холангите
1. Расширение внутрипеченочных протоков	597 (99,2%)	147 (100%)
2. Наличие стриктур желчных протоков (в том числе опухолей)	108 (17,9%)	24 (16,3%)
3. Визуализация конкрементов	342 (56,8%)	102 (70,1%)
4. Скопление жидкости вокруг желчных протоков	64 (10,6%)	31(21,1%)
5. Наличие жидкости перипортально	37(6,1%)	18(12,2%)
6. Утолщение стенки долевых и внепеченочных желчных протоков на T2ВИ	431(71,6%)	142 (96,6%)
7. Отек стенки желчных протоков на DWI	117(19,4%)	61 (41,5%)
8. Внутрипросветно в билиарном дереве визуализируется содержимое с промежуточным или гипоинтенсивным сигналом на T2 ВИ и промежуточным по интенсивности сигналом на T1 ВИ	63 (10,5%)	34(23,1%)
9. Диффузно неравномерное контрастирование паренхимы печени: обнаруживаются участки накопления контраста, имеющие клиновидную форму	37 (6,1%)	29 (19,7%)
10. Инфильтрация жировой клетчатки печеночно-двенадцатиперстной связки.	24(4,0%)	15(10,2%)
11. Лимфаденопатия ворот печени	191(31,7%)	51 (34,7%)
12. Холангиогенные абсцессы	21 (34,9%)	16(10,9%)
13. Наличие тромбов в воротной вене	5(0,8%)	5(3,4%)

Как видно из таблицы, чувствительность изолированно рассматриваемых признаков за исключением расширения внутрипеченочных протоков низкая. Однако, если разделить указанные факторы на 3 категории: признаки визуализации билиарного блока (1-3), признаки описания местных изменений тканей гепатопанкреатобилиарной зоны (4-10) и признаки наличия осложнений (11-13), можно предположить вероятностную модель диагностики острого холангита. Для перевода в балльную систему нами предложено оценивать наличие явлений группы визуализации билиарного блока в 2 балла, признаков местных изменений тканей в 1 балл и визуализации осложнений в 3 балла. Проведен дискриминантный анализ значения указанной модели и выяснено, что при наличии 6 баллов и выше AUC ROC для представленной модели составляет 0,91. Таким образом, МР-холангиография в диагностике острого холангита может не только способствовать выявлению причины билиарного блока и предоперационному планированию, но и при помощи соответствующей математической модели помочь в диагностике острого холангита.

Результаты лечения больных в проспективной группе исследования.

В проспективной группе исследования были прооперированы 735 (100%) больных, включенных в эту группу. При этом двухэтапная тактика лечения применялась у 618 больных, 117 пациенты вошли в группу гибридных оперативных вмешательств. С учетом данных, полученных при анализе результатов лечения в ретроспективной группе, стремились отказаться от традиционных (открытых) вмешательств, минимизировали хирургическую агрессию, стремились укоротить сроки ожидания билиарной декомпрессии во всех подгруппах больных, руководствуясь принципом: чем уже терапевтическое окно, тем лучше непосредственный результат лечения.

Сроки декомпрессивных вмешательств в проспективной группе отражены в таблице 12.

Таблица 12. Сроки первичной декомпрессии у пациентов с острым холангитом в проспективной группе.

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

При проведении сравнительного анализа с ретроспективной группой исследования обращает на себя внимание существенное смещение в сторону сокращения сроков от поступления в стационар до выполнения билиарной декомпрессии. При оценке отклонений от заданных целевых временных параметров в проспективной группе мы обнаружили прямую положительную связь с количеством осложнений и послеоперационной летальностью в группах среднетяжелого и тяжелого холангита. Причем, вопреки ожиданиям, основанным на данных ретроспективного анализа результатов лечения, мы не обнаружили статистически достоверных отличий в группах до 12 и 12-24 часа у пациентов с острым холангитом средней степени тяжести. В группе острого холангита Grade I не было статистически достоверной зависимости результатов лечения от сроков оперативного лечения. Тем не менее, стоит отметить, что у пациентов, состояние которых ухудшалось на

фоне терапии летальность превышала 40%, поэтому, на наш взгляд, с учетом неблагоприятного прогностического фактора прогрессии тяжести заболевания к таким больным нужно относиться как к требующим максимально ранней (экстренной) билиарной декомпрессии независимо от первоначальной категории тяжести острого холангита. Корреляция летальности и сроков первичных вмешательств в проспективной части исследования представлена в таблице 13.

Таблица 13. Зависимость летальности от сроков первичных вмешательств.

Степень тяжести острого холангита	Сроки первичных декомпрессивных вмешательств,				
	До 6 часов	6-12 часов	12-24 часа	24-48 часов	Свыше 48 часов
Легкий (GI)	0(0%)	1(3,7%)	3 (3,6%)	1 (4,0%)	1 (11,1%)
Средней тяжести (GII)	1 (4,5%)	17 (5,0%)	5 (10,9%)	2 (14,3%)	-
Тяжелый (GIII)	29 (22,1%)	7 (43,8%)	3 (75%)	1(100%)	-

Распределение больных основной группы по степени тяжести и выполненные первичные и одномоментные операции представлены в таблице 14.

Таблица 14. Распределение пациентов проспективной группы по степени тяжести острого холангита и видам первичных оперативных вмешательств.

Виды вмешательств	Острый холангит n=735						Всего
	Легкой степени		Средней степени		Тяжелой степени		
	Доброкачественный	Злокачественный	Доброкачественный	Злокачественный	Доброкачественный	Злокачественный	
ЭПСТ	12	-	271	-	44	-	327
ЭНБД	2	-	8	-	28	2	40
ЭСТ	1	7	-	11	34	10	63
ЧЧХДн	-	20	18	45	-	28	111
ЧЧХД нв	-	5	-	-	-	-	5
ЧЧХС	-	1	2	16	-	4	23
ЛСХЭ+д	6	-	34	-	-	-	42
Гибридные	106	-	11	-	-	-	117
Открытые	2	-	5	-	-	-	7
Всего	129	33	349	72	108	44	735

Из приведенных данных видно, что наиболее часто билиарная декомпрессия достигалась при помощи ретроградных методик, причем в группе тяжелого холангита преимущественно использовали эндоскопическое стентирование и эндоскопическое назобилиарное дренирование. У пациентов со злокачественной (или неопределенной на этапе ОЭМП) этиологией заболевания выполняли чрескожное чреспеченочное холангиодренирование.

Выполнение дренирующих операций во всех случаях способствовало клинически значимой регрессии механической желтухи. Однако, эффективность первичной билиарной декомпрессии, оцененная по динамике уровня общего билирубина крови, отличалась для

разных видов вмешательств. Так стоит отметить, что наименее эффективным и прогнозируемым методом декомпрессии билиарного тракта являлась холецистостомия.

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

Эндоскопическое оперативное лечение применялось в 430 случаях у пациентов основной группы. При этом, эндоскопическая папиллосфинктеротомия выполнялась только в подгруппах с доброкачественным билиарным блоком ($n=327$). При этом следует отметить, что еще в 18 случаях первичное выполнение ЭПСТ было неэффективным, поэтому указанные пациенты вошли в группу открытых вмешательств ($n=2$) и группу ЧЧХД ($n=16$). В итоге добиться надежной декомпрессии при ЭПСТ удалось в 94,8%. У 28 пациентов в ходе ФГДС было выявлено вклинение конкрементов ампулу БДС и в этих случаях производили экстренную ЭПСТ, несмотря на степень тяжести острого холангита.

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

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

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

Эндоскопическое назобилиарное дренирование желчных протоков применялось в 40 (5,4%) случаях проспективной группы, в основном у пациентов с тяжелым течением заболевания.

В 3 (7,5%) наблюдений отмечалась миграция дренажа и возникала необходимость повторного вмешательства. К тому же пациенты отмечают существенный дискомфорт от стояния дренажа через носовой ход. Тем не менее, с учетом достаточной простоты эндоскопической манипуляции и эффективной декомпрессии желчевыводящих путей, можно рекомендовать указанный способ в качестве первичной дренирующей операции у пациентов с острым холангитом тяжелой степени и в случаях прогнозируемых высоких периоперационных рисков. Средняя длительность эндоскопических вмешательств составила $44,3 \pm 18,6$ минут.

Осложнения эндоскопических операций в проспективной группе исследования представлены в таблице 15. Нежелательные явления после ЭПСТ встречались в 29 (8,9%), после НБД и эндоскопического стентирования в 4(10%) и 15 (23,8%) наблюдений. Из представленных данных можно сделать вывод, что несмотря на относительно невысокий общий уровень послеоперационных осложнений, высок удельный вес тяжелых нежелательных явлений, к тому же использование эндоскопического стентирования для

первичной билиарной декомпрессии продемонстрировало значимо высокий уровень осложнений, превышающий 20%. Летальность в группе составила 6,0% (26 из 430 пациентов), что при анализе литературных данных позволяет сделать вывод об относительной безопасности ретроградных методов в лечении пациентов с острым холангитом.

Таблица 15. Осложнения эндоскопических методик дренирования желчных протоков в основной группе исследования.

Осложнения	Количество, n (%)	Степень по Clavien–Dindo (2004)
Кровотечение в зоне папиллотомии	4(0,9%)	II, IIIa
Резидуальный холедохолитиаз	9 (2,1%)	IIIa, IIIb
Дислокация стента (НБ дренажа)	7(1,6%)	III a
Острый панкреатит, не потребовавший оперативного лечения	31 (7,2%)	II, IIIa
Острый панкреатит, потребовавший оперативного лечения	3 (0,7%)	IIIb
Перфорация ДПК	1 (0,2%)	IV
Вклинение корзины Dormia в ампулу БДС	1 (0,2%)	IIIb
Перфорация холедоха	2 (0,4%)	IV
Всего	58 (13,5%)	

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

При анализе основной и контрольной групп исследования, в проспективной группе оказалось больше пациентов со злокачественной природой билиарного блока – 119 (92,2%). Во всех 10 наблюдениях антеградного дренирования в проспективной группе больных с доброкачественным характером билиарного блока данный метод использовался при невозможности применения эндоскопических методов. Антеградные методы декомпрессии оказались эффективным у всех больных проспективной группы вне зависимости от уровня билиарного блока и этиологического фактора, что выгодно отличает эту группу манипуляций от эндоскопических способов. Средняя длительность антеградных оперативных вмешательств вне зависимости от их вида составила $37,9 \pm 10,5$ минут, что достоверно отличается от эндоскопических методов лечения.

Таблица 16. Структура послеоперационных осложнений в группе антеградного дренирования желчных путей в проспективной группе.

Осложнения	Количество(%)	Степень тяжести
Внутрибрюшное кровотечение	5 (3,8%)	IIIb
Гемобилия, потребовавшая оперативного вмешательства	1(0,8%)	IIIa
Гемобилия, не требующая оперативного вмешательства	11 (8,5%)	II

Миграция дренажа	4 (3,1%)	IIIа
Желчный перитонит	2 (1,6%)	IIIб
Острый панкреатит	5 (3,9%)	IIIб
Всего	28 (21,7)	

Осложнения после антеградных вмешательств возникли у 28 (21,7%) больных, при этом при анализе структуры осложнений (табл. 16) обращает на себя тот факт, что большинство из них не требовали повторных вмешательств и не отмечалось летальных исходов, непосредственно обусловленных оперативным вмешательством.

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

Традиционным способом оперированы 7 больных с сочетанием острого холецистита и острого холангита, так как выполнить холецистэктомию и адекватное дренирование общего желчного протока у этих пациентов не представлялось возможным. При этом осложнения в виде инфекции области хирургического вмешательства наблюдались у 3(42,9%) больных, у 1 больного в послеоперационном периоде развился ОИМ, у одного ТЭЛА, летальность в этой группе оказалась ожидаемо высокой и составила 42,9%. В послеоперационном периоде погибли 3(42,9%) из 7 пациентов, причем среди них не было больных с острым холангитом тяжелой степени.

В случаях клинического сочетания острого холангита и острого холецистита в 42 случаях выполнялись лапароскопические холецистэктомии с дренированием общего желчного протока. Преимущественно дренировали холедох через культю пузырного протока, в 11 наблюдениях использовали дренирование ОЖП по Керу. ЛСХЭ с дренированием выполнялись в 34 наблюдениях в группе острого холангита средней тяжести, в 2 тяжелой и в 6 легкой степени тяжести острого холангита. Несмотря на малую травматичность вмешательств, осложнения в виде желчеистечения развились в 7 (16,7%) случаев, миграции дренажа в 2 (4,8%), ИОХВ в 2 (4,8%). У двух пациентов диагностирован ОИМ, в 1 наблюдении ОНМК. Летальные исходы зарегистрированы в 9 (21,4%) случаев.

Выбор сроков и методов оперативных вмешательств второго этапа.

При применении двухэтапной тактики лечения после эффективной декомпрессии встает вопрос о необходимости и выборе оперативных вмешательств, направленных на устранение этиологического фактора, приведшего к острому холангиту. Также важны сроки выполнения этих процедур. Всего в отсроченном порядке выполнено 435 операций 401 больному, что составило 54,6% от общего числа пациентов основной группы. В 117 наблюдениях применен одноэтапный подход к лечению острого холангита. Структура и показатели непосредственных результатов операций второго этапа представлены в табл. 17.

Таблица 17. Структура операций второго этапа, их осложнений и летальности в проспективной группе исследования.

Наименование операции	Количество	Осложнения	Летальность
ЭПСТ, литоэкстракция	51	4 (7,8%)	0
Энд. стентирование нитиноловым стентом	6	1 (17,5%)	0
ЧЧХД (наружно-внутренне)	21	7 (33,3%)	3 (14,2%)
ЛСХЭ	291	11(3,8%)	0

Панкреатодуоденальная резекция	34	16 (47,1%)	8(23,5%)
Формирование гепатикоеюноанастомоза	31	8(25,8%)	4(12,9%)
Гемигепатэктомия	1	1 (100%)	0
Всего:	435	48 (11,0%)	15(3,5%)

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

Для определения подходов к срокам вмешательств, в проспективной группе нами были детально оценены результаты лапароскопических холецистэктомий у пациентов с нетяжелым острым холангитом, без осложнений после первичных вмешательств, перенесших ЭПСТ и санации желчных путей. Мы разделили 218 пациентов по срокам выполненного в плановом порядке оперативного лечения. ЛСХЭ была выполнена до 7 (3-7) суток после первичного вмешательства у 89 больных и в 129 случаях рассматриваемая операция выполнялась в сроки, превышающие 7 суток (8-29 дней). Больные относились первично к острому холангиту легкой и средней степени, у всех пациентов было выполнено первичное оперативное вмешательство, отмечалась уверенная регрессия ССВР и продолжалась антибактериальная терапия. В подгруппах не было различий по полу, возрасту, степени тяжести заболевания. При оценке результатов мы отметили, что среднее время операции достоверно не отличалось ($58,1 \pm 21,4$ минут и $62,0 \pm 24,6$ минут в группах ранней и отсроченной холецистэктомии, $p=0,12$), также не было различий в летальности и количестве послеоперационных осложнений, В группе ранней холецистэктомии в 1 случае наблюдалась конверсия или конверсии на открытую холецистэктомию из-за технических сложностей, связанных с местными воспалительными изменениями при синдроме Мириззи 2 типа. В то же время длительность госпитализации для группы ранней холецистэктомии была достоверно меньше ($10,6 \pm 3,1$ дня против $16,2 \pm 5,4$ дня $p = 0,04$). Также продолжительность антибактериальной терапии составила $6,8 \pm 1,1$ в группе пациентов, кому ЛСХЭ выполнялась до 7 суток, что существенно ($p=0,017$) отличалось от указанного параметра в группе отсроченных операций: $10,2 \pm 3,4$ дней.

Общая летальность на протяжении лечения пациентов проспективной группы составила 3,7% для легкого холангита, 5,9% средней степени и 26,3% для тяжелого.

Несмотря на значительное снижение этого показателя по сравнению с ретроспективной группой исследования, при детальном рассмотрении структуры летальности в проспективной группе (табл. 18) можно сделать вывод о том, что оптимизированная тактика лечения больных с острым холангитом позволила существенно повлиять на результаты лечения пациентов с этим заболеванием доброкачественной этиологии, однако летальность в группе злокачественных причин острого холангита остается высокой.

Таблица 18 Структура летальности в проспективной группе исследования

Причина смерти	Доброкачественный			Злокачественный			Всего 735
	Легкий 129	Средний 329	Тяжелый 108	Легкий 33	Средний 72	Тяжелый 44	
Сепсис	1 (0,8%)	3 (0,9%)	8 (7,4%)		1 (1,4%)	2 (4,5%)	
ПОН		2 (0,6%)	3 (2,8%)		2 (2,8%)	8 (18,1)	
ОИМ	1 (0,8%)	4 (1,2%)	9 (8,3%)	1 (3,0%)	1 (1,4%)	1 (2,3%)	
ОНМК		2 (0,6%)	2 (1,9%)	1 (3,0%)			
ТЭЛА		4 (1,2%)	2 (1,9%)		1 (1,4%)	1 (2,3%)	

Раковая интоксикация				2 (6,0%)	5 (6,9%)	4 (9,0%)	
Всего	2 (1,6%)	15 (4,6%)	24 (22,2%)	4 (12,1%)	10 (13,9%)	16 (36,4%)	71 (9,7%)
	41 (7,2%)			30 (20,1%)			

Для отражения изменений в результатах лечения после внедрения разработанного алгоритма диагностики и лечения, мы произвели сравнительную оценку с показателями ретроспективной группы. Динамика показателей осложнений и летальности представлена на рис. 8.

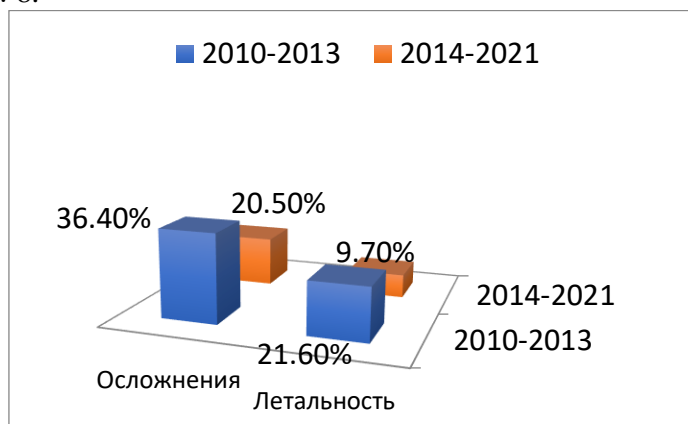


Рисунок 8. Сравнительные характеристики летальности и осложнений в ретроспективной и проспективной группах.

К значимым контрольным точкам результатов лечения пациентов также относятся показатели длительности госпитализации, пребывания в ОРИТ и сроков антибактериальной терапии. Эти данные для проспективной группы представлены в таблице 19.

Таблица 19. Длительность госпитального периода, нахождения в ОРИТ, антибактериальной терапии для пациентов основной группы в зависимости от тяжести заболевания.

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

Гибридные оперативные вмешательства у больных с острым холангитом.

Сочетание хронического калькулезного холецистита с холедохолитиазом, явившимся причиной острого холангита в проспективной группе больных наблюдалось в 51,4 % случаев, то есть составляли более половины от общего числа пациентов.

При оценке исходов лечения как в ретроспективной, так и в проспективной группах настоящего исследования, обращал на себя тот факт, что непосредственные результаты, количество осложнений и значения летальности были сопоставимы при одноэтапном и двухэтапном лечении в группе больных с острым холангитом легкой степени доброкачественной этиологии. Гибридные операции заключаются в сочетании нескольких технологий (лапароскопии, эндоскопии, рентгена). При этом, как правило участвует одна хирургическая бригада, имеющая специализацию и опыт эндоскопических выполнения

эндоскопических операций. В случае комбинации лапароскопической холецистэктомии с ЭПСТ, целесообразно участие двух бригад (хирургической, эндоскопической).

Перспективному исследованию подверглись результаты лечения 117 пациентов, которым выполнялись гибридные вмешательства в период с 2014 по 2021 годы. Критериями включения в группу гибридных вмешательств являлись: острый холангит легкой степени или средней тяжести, которые положительно отреагировали на консервативную терапию, отсутствие органной дисфункции, доказанная доброкачественная причина билиарного блока, отсутствие общих противопоказаний к лапароскопическим или эндоскопическим вмешательствам, индекс коморбидности Charlson менее 4. Для определения показаний и вида вмешательств руководствовались критериями, предложенными Roger S.J. (2010).

Были применены следующие методики лапароэндоскопических вмешательств: 84 (71,8%) лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с лапароскопической холедохотомией, холедохоскопией и литоэкстракцией. Доступ в общий желчный проток через пузырный с предварительной его мобилизацией и дилатацией осуществляли в 6 случаях (5,1%). 9 пациентам (7,7%) с парафатериальными дивертикулами выполнено сочетание ЛСХЭ с дренированием, канюлированием ОЖП и последующей ЭПСТ и литоэкстракцией (методика Rendezvous). В 18 (16,8%) случаях одномоментная операция включала лапароскопическую холецистэктомию и эндоскопическую папиллосфинктеротомию. У всех пациентов диагностирован острый холангит, вызванный холедохолитиазом. Пациентов с острым холангитом легкой степени (Grade I) было 106 (90,6%), средней степени тяжести (Grade II) – 11 (9,4%). Больные с признаками тяжелой формы (стадии) заболевания в группы гибридных операций не включались. Средний уровень общего билирубина при поступлении у больных составил $134,8 \pm 36,1$ микромоль/л. Время от поступления пациентов до выполнения операции варьировало от 4 до 42 часов, и в среднем составляло $16,4 \pm 5,2$ часа. При этом все операции у больных с острым холангитом средней степени тяжести выполнялись в сроки до 12 часов.

Эффективным (то есть полноценная санация желчных протоков) вмешательство было признано в 113 (96,6%) случаев.

В таблице 20 отражены контрольные данные по группам различных видов оперативных вмешательств.

Таблица 20. Основные показатели периоперационного периода в группах гибридных операций.

Тип вмешательства	Время вмешательства, минут	Кровопотеря, мл	Время дренирования (стентирования) ЖВП, дни	Длительность госпитального периода, дни
ЛСХЭ+ХТ	$89,6 \pm 22,2$	$95 \pm 35,6$	$16,3 \pm 4,7$	$9,6 \pm 3,7$
ЛСХЭ+ХСПП	$96,4 \pm 33,3$	$50,1 \pm 28,4$	$14,1 \pm 2,1$	$10,3 \pm 3,4$
ЛСХЭ+ЭПСТ	$73,4 \pm 16,1$	$34,9 \pm 19,6$	$10,1 \pm 4,2$	$9,0 \pm 4,1$
ЛСХЭ+ Rendezvous	$92 \pm 31,2$	$40,2 \pm 20,4$	$11,4 \pm 2,8$	$11,7 \pm 2,2$
Значение p	$P_{1-3} = 0,018;$ $0,67$	0,59	0,88	0,54

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

Осложнения встречались у 8 пациентов (6,8%). Виды нежелательных явлений и их тяжесть представлены в таблице 21. У 2 больных группы сочетания ЛСХЭ и ЭПСТ отмечалась транзиторная гиперамилаземия, не имевшая клиники острого панкреатита. Дополнительной терапии или изменения тактики лечения не требовалось. В 4 (3,4%) случаях наблюдался резидуальный холедохолитиаз, потребовавший повторной эндоскопической литоэкстракции под общим обезболиванием (тип III b по Clavien-Dindo, 2004). Следует отметить, что трое из четырех пациентов относились к группе выполнения доступа в общий желчный проток через холедохотомию, и всем из них выполнялся двойной (холедохоскопия и холангиография) контроль санации желчных путей. Одному пациенту с описанным осложнением выполнялась ЛСХЭ в сочетании с методикой Rendezvous. Также, необходимо обратить внимание, что в 2 наблюдениях (1,7%) отмечено желчеистечение по контрольному дренажу, не потребовавшее изменения тактики лечения (тип I по Clavien-Dindo 2004). В одном случае вмешательство было выполнено через пузырный проток, который был, по-видимому, поврежден вовремя холедохоскопии, и в одном наблюдении рассматриваемое осложнение наблюдалось после холедохотомии и последующего дренирования общего желчного протока по Керу.

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

Таблица 21. Виды и тяжесть осложнений гибридных вмешательств.

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

ВЫВОДЫ

1. Острый холангит является патологическим состоянием, осложняющим течение разнородных заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны. Основной причиной развития ОХ является холедохолитиаз (71,9%-72,5%). В 10,7-15,6% случаев указанное заболевание развивается в следствие билиарной обструкции при опухоли головки поджелудочной железы, в 6,5-9,4% наблюдений при стриктурах общего желчного, в 0,7-4,0%, 1,4-2,7% при хроническом панкреатите и опухолях БДС соответственно.

2. При остром холангите нет патогномичных изменений в лабораторных тестах, однако, существенную роль в прогнозировании исхода заболевания играют показатели маркеров генерализации инфекции. При значении ПКТ более 14,4 нг/мл имеется высокая вероятность неблагоприятного исхода. Уровень пресепсина

достоверно коррелирует со степенью тяжести острого холангита: легкой степени – 600-750 пг/мл, средней и тяжелой степени 750-900 пг/мл и выше 900 пг/мл соответственно. Среди лучевых методов сочетание УЗИ органов брюшной полости с МР-холангиографией является оптимальным для определения этиологии заболевания и уровня билиарного блока. У пациентов, подвергшихся наружной декомпрессии желчных путей целесообразно применение чрездренажной КТ-холангиографии, позволяющей поставить диагноз у большинства больных.

3. Оптимальным является разделение острого холангита на легкий, средний и тяжелый, основанное на клинических и доступных лабораторных данных наличия синдрома системной воспалительной реакции и органной дисфункции.

4. Эмпирическая антибактериальная терапия должна назначаться с учетом локальных бактериологических данных, степени тяжести острого холангита и анамнестического контакта с системой здравоохранения. При тяжелом холангите и предикторах развития госпитальной инфекции, целесообразно назначение препаратов группы карбапенемов.

5. Целевыми сроками декомпрессии для больных с острым холангитом являются: тяжелой степени – 6 часов, средней и легкой степени – 12-24 часа. Для острого холангита тяжелой степени максимальное сокращение сроков первичной декомпрессии ассоциировано с уменьшением количества осложнений и летальности в 2,4 и в 1,9 раза соответственно ($p < 0,05$). Оптимальными методами декомпрессии билиарного тракта для холангита доброкачественной природы являются эндоскопические, для злокачественной – антеградные.

6. Гибридные вмешательства при остром холангите легкой и средней степени тяжести на фоне холедохолитиаза являются обоснованными и эффективными. В указанных группах выполнение лапароскопических операций позволяет добиться снижения показателей осложнений до 6,8%, а летальности до 1,7%, сократить пребывание пациентов в стационаре и улучшить качество жизни больных.

7. Применение разработанного алгоритма диагностики и лечения пациентов с острым холангитом позволяет снизить уровень летальности в 2,2 раза ($p < 0,01$) и осложнений в 1,8 раз ($p < 0,05$), добиться сокращения периода госпитализации, длительности пребывания в АиР и сроков антибактериальной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для стратификации пациентов с острым холангитом и определения дифференцированной хирургической тактики целесообразно применение классификации, основанной на клинических и доступных лабораторных показателях. Оптимальной является классификация, предложенная в Токийских протоколах 2013 (2018) г. Кроме первичной оценки тяжести состояния пациентов необходимо применение динамической оценки этого параметра через 3-6 часов от поступления в стационар.

2. При выявлении острого холангита тяжелой степени пациенты должны госпитализироваться в отделение реанимации хирургического профиля. При средней степени тяжести заболевания целесообразно лечение пациентов в клиничко-диагностической палате ОЭМП или ПИТ.

3. Больных с легкой и средней степенью тяжести холангита и уровнем прокальцитонина выше 8,8 нг/мл должны тактически приравниваться к пациентам с острым холангитом тяжелой степени из-за высокого риска прогрессии заболевания.

4. Антибактериальная терапия должна быть назначена в течение 1 часа от поступления у больных с острым холангитом. При выборе эмпирической схемы терапии целесообразно применять разработанную схему, а длительность противомикробного лечения должна основываться на верификации возбудителя

инфекции и адекватности дренирования желчных путей. При соблюдении этого условия оптимальными сроками АБ-терапии для острого холангита являются 5-7 дней. У больных с бактериемией, сохраняющейся органной дисфункцией или сомнениями в адекватности билиарной декомпрессии целесообразно продление периода противомикробного лечения до 14 дней.

5. Оптимальными способами билиарной декомпрессии на первом этапе при доброкачественных поражениях у пациентов с легким и среднетяжелым острым холангитом являются ЭПСТ, ЭЛЭ, у больных с тяжелым холангитом – назобилиарное дренирование и эндоскопическое стентирование общего желчного протока. У пациентов с опухолевой природой острого холангита, проксимальным билиарным блоком целесообразно выполнение чрескожного чреспеченочного наружного холангиодренирования.

6. Пациентам с острым холангитом доброкачественной этиологии легкой степени и средней степени тяжести при положительной динамике на фоне терапии целесообразно применение тактики одноэтапного лечения.

7. После билиарной декомпрессии на первом этапе с применением эндоскопических методик у пациентов с осложнениями ЖКБ и хроническим калькулезным холециститом ЛСХЭ следует выполнять в ранние сроки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

А. В рецензируемых научных изданиях

1. Осипов, А.В. Антеградное желчеотведение у больных с механической желтухой в условиях многопрофильного стационара скорой помощи / А.В. Осипов, А.В. Святненко, Г.В. Мартынова [и др.] // Эндоскопическая хирургия. -2016. - Т.10, №1.-С. 241-244.

2. Осипов, А.В. Тактика хирургического лечения больных острым холангитом в условиях многопрофильного стационара скорой помощи / А.В. Осипов, С.А. Шляпников, А.Е. Демко [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2016.- Т.14, №3.-С. 16-20.

3. Осипов, А.В. Антеградная декомпрессия билиарного тракта у больных острым холангитом в многопрофильном стационаре скорой помощи / А. В. Осипов, Г. В. Мартынова, А. В. Святненко [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13. – № 2. – С. 58-61.

4. Осипов, А.В. Обоснование тактики лечения больных старшей возрастной группы с опухолевым поражением органов гепатопанкреатодуоденальной зоны / А.В. Осипов, И. А. Соловьев, А. Е. Демко [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13. – № 1. – С. 68-73.

5. Осипов, А.В. Эволюция концепции ускоренного восстановления после операции: от истоков учения о стрессе до использования в неотложной хирургии / А.В. Осипов, Н. А. Сизоненко, Д. А. Суков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 11. – С. 71-79. – DOI 10.17116/hirurgia201811171.

6. Осипов, А.В. Сравнительная оценка экономической эффективности различных способов дренирования билиарного тракта у пациентов с острым холангитом в многопрофильном стационаре скорой помощи / А. В. Осипов, А.В. Святненко, И. Т. Русин [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2018. – Т. 19. – С. 79-91.

7. Осипов, А.В. Синдром Мириizzi, осложненный острым холангитом у беременной / А. В. Осипов, А. Е. Демко, Д. А. Суков [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – Т. 25. – № 1. – С. 124-128. – DOI 10.16931/1995-5464.20201124-128.

8. Осипов, А.В. Ложная послеоперационная киста печени - редкая причина острого холангита / А. В. Осипов, Г. В. Мартынова, А. В. Святненко [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – № 1(79). – С. 88-90. – DOI 10.34215/1609-1175-2020-1-88-90.

9. Осипов, А.В. Гибридные оперативные вмешательства в лечении холецистохоледохолитиаза, осложненного острым холангитом / А. В. Осипов, А. Е. Демко, Д. А. Суров [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2021. – Т. 22. – С. 243-253.

10. Осипов, А.В. Чрездренажная КТ-холангиография в диагностике этиологии билиарной обструкции у пациентов с острым холангитом / А. В. Осипов, А. Е. Демко, Д. А. Суров [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2022. – Т. 23. – С. 76-283.

11. Осипов, А.В. Билиарное дренирование после одноэтапных лапароэндоскопических вмешательств при остром холангите / А.В. Осипов, А.Е. Демко // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17. – № 2. – С. 54-58.

Б. В других научных изданиях.

12. Осипов, А.В. Антеградное наружное дренирование желчных протоков при механической желтухе неопухолевого генеза / А.В. Осипов, А.В. Святненко, Г.А. Мартынова [и др.] // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции на тему " Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». - Санкт-Петербург, 2016. – С. 185-186.

13. Осипов, А.В. Тактика лечения больных механической желтухой в условиях стационара скорой помощи / А.В. Осипов, А.Е. Демко, А.В. Святненко [и др.] // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции на тему " Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». - Санкт-Петербург, 2016. – С. 111-113.

14. Осипов, А.В. Транспеченочная декомпрессия билиарного тракта / А.В. Осипов, А.В. Святненко // Материалы XXVII пленума хирургов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции "Актуальные вопросы неотложной хирургии". – Молодечно, 2016. - С. 437.

15. Осипов, А.В. Современная тактика лечения больных острым холангитом / А.В. Осипов, В.М. Унгуриян, Г.В. Мартынова [и др.] // Материалы XXVII пленума хирургов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции "Актуальные вопросы неотложной хирургии". – Молодечно, 2016. - С. 396.

16. Осипов, А.В. Чрескожно-чреспеченочные вмешательства у пациентов с механической желтухой / А. В. Осипов, А. В. Святненко, Г. В. Мартынова [и др.] // Острые кровотечения желудочно-кишечного тракта. Современная лечебная тактика при остром панкреатите и билиарном сепсисе. Сочетанная черепно-мозговая травма. Вопросы специализированной медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах. Новые технологии в практической хирургии: материалы VII-ой научно-практической конференции хирургов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации, Петрозаводск, 22–23 сентября 2016 года. – Петрозаводск: Петрозаводский государственный университет, 2016. – С. 51.

17. Осипов, А.В. Тактика лечения больных с механической желтухой в условиях стационара скорой помощи / А. В. Осипов, Г. В. Мартынова, А. В. Святненко, [и др.] // Острые кровотечения желудочно-кишечного тракта. Современная лечебная тактика при остром панкреатите и билиарном сепсисе. Сочетанная черепно-мозговая травма. Вопросы специализированной медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах. Новые технологии в

практической хирургии: материалы VII-ой научно-практической конференции хирургов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации, Петрозаводск, 22–23 сентября 2016 года. – Петрозаводск: Петрозаводский государственный университет, 2016. – С. 47-48.

18. Осипов, А.В. Тактика хирургического лечения больных острым холангитом в условиях многопрофильного стационара скорой помощи / А. В. Осипов, А. Е. Демко, С. А. Шляпников [и др.] // Ежегодная конференция хирургов Северо-Запада "Хирургия: вчера, сегодня, завтра", Санкт-Петербург, 29 ноября 2016 года. – Санкт-Петербург: ООО Фирма "Стикс", 2016. – С. 11.

19. Осипов, А. В. Гибридные операции как возможный вариант лечения пациентов с "трудным" холецисто холедохолитиазом / А. В. Осипов, А. В. Святненко, Г. В. Мартынова // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии : Материалы XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, Санкт-Петербург, 19–22 сентября 2017 года / Под редакцией В.А. Вишневого, С.Ф. Багненко, Ю.А. Степановой. – Санкт-Петербург: ООО "Альта Астра", 2017. – С. 253-254.

20. Осипов, А.В. Тактика хирургического лечения больных острым холангитом доброкачественной этиологии / А. В. Осипов, А. Е. Демко, Д. А. Сувор [и др.] // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии : Материалы XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, Санкт-Петербург, 19–22 сентября 2017 года / Под редакцией В.А. Вишневого, С.Ф. Багненко, Ю.А. Степановой. – Санкт-Петербург: ООО "Альта Астра", 2017. – С. 107-108.

21. Осипов, А.В. Антибактериальная терапия при остром холангите / А.В. Осипов, С.А. Шляпников, А.Е. Демко [и др.] // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневого. -2017.-№1.-Материалы Национального хирургического конгресса совместно с XX съездом РОХ.-С.984.

22. Осипов, А.В. Гибридные вмешательства в лечении осложненного холецистолитиаза / А.В. Осипов, М.И. Сафоев, А.Е. Демко [и др.] // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневого. -2017.-№1.-Материалы Национального хирургического конгресса совместно с XX съездом РОХ.-С.1436.

23. Осипов, А.В. Лечение больных острым холангитом в стационаре скорой помощи с использованием принципов, рекомендованных Токийскими протоколами 2013 г. / А.В. Осипов, А.Е. Демко, С.А. Шляпников [и др.] // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневого.-2017.-№1.-Материалы Национального хирургического конгресса совместно с XX съездом РОХ.-С.792.

24. Осипов, А.В. Энтеральная оксигенация при остром холангите / А.В. Осипов, В.Н. Румянцев, Д.А. Сувор [и др.] // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневого. -2017.-№1.-Материалы Национального хирургического конгресса совместно с XX съездом РОХ.-С.1266.

25. Осипов, А.В. Преимущества неотложной антеградной декомпрессии билиарного тракта у больных с осложненной механической желтухой в условиях стационара скорой помощи / А.В. Осипов, А.В. Святненко, Д.А. Сувор [и др.] // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневого.-2017.-№1.-Материалы Национального хирургического конгресса совместно с XX съездом РОХ.-С.1273.

26. Осипов, А.В. Тактика лечения при остром холангите доброкачественной этиологии / А.В. Осипов, А.Е. Демко, Д.А. Сувор [и др.] // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневого. -2017.-№2.-Материалы Первого съезда хирургов ЦФО.-С.491-492.

27. Осипов, А.В. Микробный пейзаж желчи пациентов с острым холангитом / А.В. Осипов, А.Е. Демко, Д.А. Сувор [и др.] // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневого. -2017.-№2.-Материалы Первого съезда хирургов ЦФО.-С.492-493.

28. Осипов, А.В. Гибридные вмешательства – перспективное направление в лечении пациентов с острым холангитом / А.В. Осипов, А.Е. Демко, Д.А. Суров [и др.] // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. -2017.-№2.-Материалы Первого съезда хирургов ЦФО.-С.496-497.
29. Осипов, А.В. Чресфистульная КТ-холангиография в диагностике причин механической желтухи и острого холангита / А.В. Осипов, А.М. Антонова, Т.А. Шумакова [и др.] // Материалы 14 республиканской научно-практической конференции "Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи: вопросы ургентной хирургии при заболеваниях и травмах гепатопанкреатодуоденальной зоны.-2017.-Минск.-С.44-46.
30. Осипов, А.В. Одноэтапные вмешательства при осложненных формах ЖКБ / А.В. Осипов // Материалы 14 республиканской научно-практической конференции "Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи: вопросы ургентной хирургии при заболеваниях и травмах гепатопанкреатодуоденальной зоны.-2017.-Минск.-С.88-91.
31. Осипов, А.В. Место малоинвазивных вмешательств в лечении пациентов с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной зоны / А.В. Осипов, А.В. Святненко, Г.В. Мартынова // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2018. – № 1. – С. 462.
32. Осипов, А.В. Место малоинвазивных вмешательств в лечении пациентов с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной зоны / А.В. Осипов, А.В. Святненко, Г.В. Мартынова, // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2018. – № 1. – С. 462–465.
33. Osipov, A.V. Treatment of patients with acute cholangitis in an emergency hospital / A.V. Osipov, A.E. Demko // WSES 5th congress materials. - 2018.-Bertinoro, Italy. - P.9-11.
34. Osipov, A.V. Laparo-endoscopic interventions in treatment of patients with CBD stones / A.V. Osipov, A.E. Demko // WSES 5th congress materials. - 2018.-Bertinoro, Italy. - P.16-18.
35. Осипов, А.В. Место лапароскопических операций в лечении пациентов с синдромом Мирizzi / А. В. Осипов, А. Е. Демко // Вестник хирургии Казахстана. - 2018.-№1.-С. 134-137.
36. Осипов, А.В. Острый холангит. Спорные и нерешенные вопросы / А.В. Осипов, А.Е. Демко // Материалы трудов Санкт-Петербургского септического форума. -2018. -Санкт-Петербург. - С.71-73.
37. Осипов, А.В. Лапароэндоскопические операции при холедохолитиазе / А.В. Осипов, И.А. Соловьев, А.Е. Демко [и др.] // Вестник экстренной медицины. – 2018. – Т. 11. – № 2. – С. 4-10.
38. Осипов, А.В. Профилактика местных послеоперационных осложнений при реконструктивных вмешательствах на желчных протоках / А. В. Осипов, А. Е. Демко, Ю. Н. Ульянов // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3. – № 1. – С. 29-30.
39. Осипов, А.В. Верификация возбудителя как основа антибактериальной терапии при остром холангите / А.В. Осипов, А.Е. Демко, И.А. Соловьев, [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии №3 (63). -2018.-С.36-38.
40. Осипов, А.В. Дифференцированный подход к методу выбора билиарной декомпрессии при остром холангите в стационаре скорой помощи / А. В. Осипов, А. В. Святненко, Г. А. Мартынова // Скорая медицинская помощь – 2018 : Материалы 17-го Всероссийского конгресса (Всероссийской научно-практической конференции с международным участием), посвященного 135-летию со дня рождения академика АМН СССР, профессора И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, 31 мая – 01 2018 года / Главный редактор С.Ф. Багненко. – Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский

государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2018. – С. 138-139.

41. Осипов, А.В. Лечение пациентов с синдромом Мириззи в стационаре скорой помощи / А. В. Осипов, А. Е. Демко, А. В. Святненко, Д. А. Суров // Скорая медицинская помощь – 2018 : Материалы 17-го Всероссийского конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 31 мая – 01 2018 года / Главный редактор С.Ф. Багненко. – Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2018. – С. 114-115.

42. Osipov AV Optimal terms of laparoscopic cholecystectomy as the second stage of treatment of patients with benign acute cholangitis / Osipov AV, Sizonenko NA, Demko AE [et. al.] // Eur J Trauma Emerg Surg (2019) 45 (Suppl 1): S101-S102.

43. Осипов, А.В. Современные подходы к диагностике и лечению острого холангита и билиарного сепсиса / А. В. Осипов, И. А. Соловьев, А. Е. Демко, Д. А. Суров // Нестираемые скрижали: сепсис et cetera : Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, Ярославль, 18–19 мая 2020 года. – Ярославль: Цифровая типография, 2020. – С. 172-173.

44. Осипов, А.В. Антеградная декомпрессия билиарного тракта у больных острым холангитом / А.В. Осипов, А. В. Святненко, А. Е. Демко [и др.] // Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. – 2021. – № S2. – С. 71-72.

45. Осипов, А.В.. Техника выполнения эндоскопической санации желчных протоков при трудной канюляции БДС / А.В. Осипов, М. И. Сафоев, А. Е. Демко [и др.] // Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. – 2021. – № 3(4). – С. 37-44.

46. Осипов, А.В. Неотложная билиарная декомпрессия у больных с опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны / А. В. Осипов, Н. Г. Чатова, А. Е. Демко, Д. А. Суров // Морская медицина. – 2021. – Т. 7. – № S. – С. 113-114.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БДС – большой дуоденальный сосочек
 ГПЖ – головка поджелудочной железы ДПК – двенадцатиперстная кишка
 ДПК – двенадцатиперстная кишка
 ЖКБ – желчнокаменная болезнь
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 КТ – компьютерная томография
 ЛСХЭ – лапароскопическая холецистэктомия
 ЛСХЭ+д – лапароскопическая холецистэктомия с дренированием общего желчного протока
 МКБ – международная классификация болезней
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ОИМ – острый инфаркт миокарда
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография
 ПКТ – прокальцитонин
 ПСП - пресепсин
 ПДР – панкреатодуоденальная резекция
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
 СКТ – спиральная компьютерная томография
 ТОХ – терминальный отдел холедоха
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗД – ультразвуковая диагностика.

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ЧЧХД – чрескожно-чреспеченочное холангиодренирование

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭНБД – эндоскопическое назобилиарное дренирование

Э. стент.- эндоскопическое стентирование

ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография