

Паліативне хірургічне лікування хворих із проксимальним пухлинним ураженням жовчних проток і синдромом жовтяниці

Я. М. Сусак¹, Р. Я. Палиця², Л. Ю. Маркулан¹, О. О. Дирда³

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ,

²Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ,

³Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

Palliative surgical treatment of patients, suffering proximal tumoral affection of biliary ducts and the jaundice syndrome

Ya. M. Susak¹, R. Ya. Palytsya², L. Yu. Markulan¹, O. O. Dyrda³

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv,

²National Military Medical Clinical Centre «The Main Military Clinical Hospital», Kyiv,

³Kyiv's Municipal Clinical Hospital of Emergent Help

Реферат

Мета. Порівняти ефективність методів мініінвазивного паліативного лікування злоякісних хілярних стриктур із синдромом жовтяниці.

Матеріали і методи. У дослідження включено 71 хворого з проксимальною обтураційною жовтяницею пухлинного генезу. Хворі розподілені на три групи: 1–ша – 26 хворих, яким виконана зовнішньо–внутрішня супрапапілярна холангіостомія; 2–га – 28 хворих, яким виконано черезшкірне черезпечінкове антеградне ендобілірне стентування; 3–тя – 17 хворих, яким виконано ендоскопічне ретроградне білірне стентування.

Результати. Технічний успіх у групах становив 100%; клінічний – 94,0%; у 1–й групі – 96,2%, у 2–й групі – 89,3%, у 3–й групі – 82,4% ($p > 0,05$). У 1–й групі загальна частота ускладнень була меншою, зокрема холангіту і панкреатиту. Також меншою була тривалість холангіту. Кумулятивна виживаність була найбільшою у групі хворих, яким виконана зовнішньо–внутрішня супрапапілярна холангіостомія (в середньому 135 діб), найменшою – у групі хворих, яким виконано ендоскопічне ретроградне білірне стентування (90,6 діб). У групі хворих, яким виконано черезшкірне черезпечінкове антеградне ендобілірне стентування цей показник становив 101,2 доби.

Висновки. При проксимальних стриктурах жовчних шляхів пухлинного генезу на тлі жовтяниці пріоритетним методом паліативного лікування має бути зовнішньо–внутрішня супрапапілярна холангіостомія, другою лінією хірургічного лікування – черезшкірне черезпечінкове антеградне ендобілірне стентування. Ендоскопічне ретроградне білірне стентування має найнижчий пріоритет.

Ключові слова: обтураційна жовтяниця; пухлина Клацкіна; зовнішньо–внутрішня супрапапілярна холангіостомія; черезшкірне черезпечінкове антеградне ендобілірне стентування; ендоскопічне ретроградне білірне стентування; холангіт; тривалість життя.

Abstract

Objective. To compare the efficacy of methods of miniinvasive palliative treatment of malignant hilar strictures with the jaundice syndrome.

Materials and methods. Into the investigation 71 patients, suffering proximal obturation jaundice of tumoral genesis, were included. The patients were divided into three Groups: Group I – 26 patients, to whom external–internal suprapapillary cholangiostomy was done; Group II – 28 patients, in whom transcutaneous transhepatic antegrade endobiliary stenting was performed; Group III – 17 patients, to whom endoscopic retrograde biliary stenting was accomplished.

Results. Technical success in all the Groups have constituted 100%; clinical one – in 94.0%: in Group I – 96.2%, in Group II – 89.3%, and in group III – 82.4% ($p > 0.05$). In Group I general rate of morbidity was lesser, including cholangitis and pancreatitis. The duration of cholangitis was lesser as well. Cumulative survival were the highest in Group of patients, to whom external–internal suprapapillary cholangiostomy was performed (135 days at average), while the least one – in Group of the patients, in whom endoscopic retrograde biliary stenting was done (90.6 days). In Group of patients, to whom transcutaneous transhepatic antegrade endobiliary stenting was performed, this index have constituted 101.2 days.

Conclusion. In proximal strictures of biliary ducts of tumoral genesis on background of jaundice the priority method of palliative treatment must be external–internal suprapapillary cholangiostomy, while the second–line of surgical treatment must constitute transcutaneous transhepatic antegrade endobiliary stenting. Endoscopic retrograde biliary stenting owes the lowest priority.

Keywords: obturation jaundice; Klatskin tumor; external–internal suprapapillary cholangiostomy; transcutaneous transhepatic antegrade endobiliary stenting; endoscopic retrograde biliary stenting; cholangitis; life span.

Злоякісна хілярна обструкція виникає внаслідок первинних пухлин (холангіокарцином) у ділянці біфуркації лівих та правих печінкових проток, місцевого розповсюдження пухлини на біфуркацію із сусідніх структур жов-

човивідної системи (наприклад, жовчного міхура) та метастазів пухлин інших органів, але провідною причиною є первинна холагіокарцинома [1]. У США хілярні холангіокарциноми становлять приблизно 50 – 60% від усіх хо-

лангіокарцином (на дистальні припадає 20 – 30%, на внутрішньопечінкові – 10 – 20%) [1, 2].

Захворюваність на холангіокарциному становить 0,3 – 6 на 100 000 населення на рік, за винятком таких регіонів, як Південна Корея, Китай, де частота виявлення цієї патології перевищує 6 на 100 000 населення, Тайланд, де цей показник ще вищий – 84 на 100 000 чоловіків і 36 на 100 000 жінок [2]. Частота холангіокарциноми має тенденцію до зростання, і в даний час вона наближається до рівня 15% від усіх спостережень первинного раку печінки та 3% від усіх злоякісних утворень травної системи [3, 4]. Скоригована за віком частота холангіокарциноми є найвищою серед іспаномовних американців і вихідців з Азії (2,8 – 3,3 на 100 000 населення), а найнижчою – серед неіспаномовних білих і чорношкірого населення (2,1 на 100 000) [5].

Глобальна смертність від холангіокарциноми за базами даних Всесвітньої організації охорони здоров'я і Панамериканської організації охорони здоров'я (1 – 6 на 100 000 населення на рік) також збільшується [6] з етнічними, статевими та віковими відмінностями. Зокрема, найбільші темпи зростання смертності з 2004 по 2014 р. відмічено для афро–американського населення (на 45%), азіатського (на 22%) і білих (на 20%) [7]. Смертність від цього захворювання серед чоловіків дещо вище, ніж серед жінок – 1,9 і 1,5 на 100 000 відповідно [5].

Невиражені клінічні прояви цих пухлин поєднуються з їх агресивним характером та рефрактерністю до хіміотерапії, що сприяє високій смертності хворих – приблизно 2% всіх смертей, пов'язаних із раком, у всьому світі [3]. При зверненні до лікаря більшість пацієнтів з хілярною обструкцією мають метастатичний рак або місцеворозповсюджену холангіокарциному і лише приблизно у 25% із них можливе радикальне лікування [8, 9]. Отже, більшість хворих потребують паліативного лікування, спрямованого на зменшення проявів жовтяниці, інтоксикації, больового синдрому, продовження тривалості життя.

У теперішній час при хілярних стриктурах прийнятним паліативним лікуванням є мініінвазивні методики, які забезпечують надходження жовчі до кишківника (стендування жовчних проток: ендоскопічне – внутрішнє або черезшкірне черезпечінкове – зовнішнє та дренування жовчних проток, зокрема зовнішньо–внутрішнє) [10, 11]. Але вибір методу мініінвазивного лікування залишається дискусійним [12, 13].

Мета дослідження: порівняти ефективність методів мініінвазивного паліативного лікування злоякісних хілярних стриктур із синдромом жовтяниці.

Матеріали і методи дослідження

У проспективне дослідження включено 71 хворого з проксимальною обтураційною жовтяницею (ОЖ) пухлинного генезу. Хворі були розподілені на групи таким чином. 1–ша група – 26 хворих, яким було виконано зовнішньо–внутрішню супрапапілярну холангіостомію (ЗВХС). 2–га група – 28 хворих, яким було виконано черезшкір-

не черезпечінкове антеградне ендобілірне стентування (ЧЧАЕСТ). 3–тя група – 17 хворих, яким було виконано ендоскопічне ретроградне біліарне стентування (ЕРБСт). Критерії включення до дослідження: наявність ОЖ (рівень білірубіну понад 34 мкмоль/л), вік пацієнта будь–якої статі від 18 років, неможливість виконання радикальної операції. Критерії не включення до дослідження: обтураційна перешкода жовчовідведенню без синдрому жовтяниці, вік менше 18 років, високий анестезіологічний ризик за класифікацією Американського товариства анестезіологів (American Society of Anesthesiologist – ASA) ASA IV [14], множинні метастатичні ураження печінки, асцит, геморагічний діатез, наявність запальних захворювань легень, сечовивідних шляхів, коагулопатії (міжнародне нормалізоване відношення більше 1,5).

Кінцевими точками дослідження були: технічний і клінічний успіх процедури; частота і характер ускладнень маніпуляції; індекс тривалості холангіту як кількість холангіто–днів на 100 пацієнто–днів у групі; кумулятивна виживаність.

Втручання вважалось технічно успішним, якщо зовнішньо–внутрішній дренаж або стент розташовувався у запланованій ділянці ураженого сегмента жовчовивідних шляхів та забезпечував успішний дренаж жовчі через дренувані або стентовані протоки. Процедура вважалась клінічно успішною, якщо протягом перших 2 – 5 днів після стентування загальний рівень сироваткового білірубіну зменшився щонайменше на 10 – 15% у порівнянні з початковим рівнем [15].

У відповідності з керівними принципами Товариства інтвенційної радіології [16] післяпроцедурні ускладнення були класифіковані на незначні (не викликають довгострокових наслідків, необхідності в лікуванні немає або, якщо є така необхідність, лікування мінімальне чи передбачається лише спостереження) і значні (спричиняють довгострокові несприятливі наслідки або смерть, необхідні госпіталізація і лікування). До незначних ускладнень відносили кровотечу, що не потребує гемотрансфузії, біліовенозні нориці і субкапсулярну біліому, до значних – гостру гемобілію, панкреатит, пневмоторакс, сепсис, абсцес печінки, холецистит, біліарний перитоніт, кровотечу, що потребує гемотрансфузії, розрив жовчної протоки і холангіт [17].

Клінічний діагноз холангіту встановлювали на основі таких критеріїв: температура тіла вище 38,5 °С, кількість лейкоцитів більше $10 \times 10^9 / \text{л}$, а кількість нейтрофільних гранулоцитів у білих кров'яних клітинах перевищує 70% [18, 19].

Панкреатит після процедури оцінювали як легкий у разі виникнення або посилення болю в животі і підвищення амілази сироватки крові в 3 чи більше разів понад норму протягом 24 год після процедури, що потребувало щонайменше 2 – 3–добової госпіталізації; середній – у разі необхідності госпіталізації хворого на 4 – 10 діб; тяжкий – у разі необхідності госпіталізації більше 10 діб, формування некрозів і псевдокіст, необхідності у черезшкірно–муну дренуванні або виконанні відкритої операції [20].

Усім хворим проводили антибіотикопрофілактику – за 20 год до процедури та 48 – 72 год після неї внутрішньо-венно вводили цефуроксим 1,5 г та метронідазол 500 мг.

Хворим 1-ї групи виконували холангіостомію під ультразвуковим та рентгенологічним контролем за стандартною методикою [19, 21] з використанням дренажів типу Pigtail діаметром 9 Fr. З метою профілактики підтримання прохідності дренажу рекомендували хворим самостійно проводити його санацію 20 мл фізіологічного розчину двічі на добу.

У хворих 2-ї групи стентування жовчних проток проводили в два етапи. Першим етапом виконували черезшкірну черезпечінкову холангіостомію. Після формування зовнішньої жовчної нориці (2 – 3 тижні) проводили контрольну холангіографію для визначення місця встановлення стента, довжини і діаметра. Через дренажний канал встановлювали металевий нітіноловий непокритий стент, що саморозширюється. Після успішного стентування черезшкірний черезпечінковий дренажний катетер видаляли [22].

У разі ретроградного стентування жовчних проток першочергово виконували ретроградну холангіографію, уточнюючи локалізацію, ступінь і протяжність пухлинної стриктури, і визначали необхідну довжину стента. Потім виконували ендоскопічну папілосфінктеротомію та здійснювали глибоку катетеризацію супрастенотичних відділів жовчних проток за допомогою діагностичного ка-

тета із струною. Після цього катетер витягували, залишивши струну в жовчній протоці вище стриктури, і по ній встановлювали більш жорсткий пластиковий провідник для проведення по ньому стента вище ділянки обструкції. Після установки доставочного комплексу на потрібний рівень під рентгенологічним і візуальним (ендоскопічним) контролем з нього видаляли пластиковий кожух із досягненням адекватного розправлення стента, орієнтуючись на розправлення «рентгенологічної талії» під контролем ретроградної холангіографії.

При утрудненні проведення стента через дуже вузьку або звиту пухлинну стриктуру виконували механічну або балонну дилатацію стриктури з подальшим виконанням стентування.

У разі як антеградного, так і ретроградного стентування особливу увагу приділяли тому, щоб проксимальна частина дренажу локалізувалась вище стриктури не менше ніж на 1 см, а дистальна частина стента виступала в кишку на 1 – 1,5 см.

Довжину нітінолових стентів підбирали на підставі даних холангіографії, орієнтуючись на відстань від проксимального краю звуження до гирла спільної жовчної протоки, додаючи до отриманої довжини 2 – 3 см.

Статистичне опрацювання отриманих даних проводили з використанням статистичного пакета IBMSPSS Statistics 22. Застосовували описову (дескриптивну) статистику. Нормальність розподілу змінних оцінювали за допомо-

Таблиця 1. Вік, стать та розподіл хворих досліджуваних груп за стадією онкологічного процесу і критеріями TNM

Показник	Групи хворих						p _{1/2}	p _{1/3}	p _{2/3}
	1-ша (n=26)		2-га (n=28)		3-тя (n=17)				
Вік (роки), ($\bar{x} \pm m$)	60,4±1,6		65,8±2,9		62,9±2,2		0,087	0,376	0,442
Стать, ч/ж	12/14		16/12		6/11		0,419	0,480	0,155
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
T									
T2	1	3,8	3	10,7	1	5,9	0,061	0,488	0,667
T3	14	53,8	21	75,0	12	70,8			
T4	11	42,3	4	14,3	4	23,5			
N									
N0	3	11,5	2	7,1	1	5,9	0,680	0,697	0,949
N1	16	61,5	18	64,3	11	64,7			
N2	1	3,8	2	7,4	2	11,8			
Nx	6	23,1	6	21,4	3	17,6			
M									
M0	18	69,2	20	71,4	10	58,8	0,860	0,484	0,384
M1	8	30,8	8	28,6	7	41,2			
Стадія									
IIA	–	–	1	3,6	1	5,9	0,061	0,010	0,344
IIB	–	–	2	7,1	–	–			
III	8	30,8	15	53,6	12	70,6			
IV	18	69,2	10	37,5	4	23,5			
<i>Примітка.</i>	T – первинна пухлина і її поширеність, N – наявність або відсутність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах і ступінь їх ураження; M – наявність або відсутність віддалених метастазів; n – кількість хворих; p _{1/2} – значущість різниці між показниками хворих 1-ї і 2-ї груп; p _{1/3} – значущість різниці між показниками хворих 1-ї і 3-ї груп; p _{2/3} – значущість різниці між показниками хворих 2-ї і 3-ї груп.								

Таблиця 2. Розподіл хворих досліджуваних груп за причинами ОЖ

Причини ОЖ	Групи хворих						p _{1/2}	p _{1/3}	p _{2/3}
	1-ша (n=26)		2-га (n=28)		3-тя (n=17)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Пухлина Клацкіна	21	80,8	22	78,6	15	88,2	0,841	0,517	0,411
Mts	5	19,6	6	21,4	2	11,8			

Примітка. Mts – метастази органів черевної порожнини; n – число хворих; p_{1/2} – значущість різниці між показниками хворих 1-ї і 2-ї груп; p_{1/3} – між показниками хворих 1-ї і 3-ї груп; p_{2/3} – між показниками хворих 2-ї і 3-ї груп.

Таблиця 3. Розподіл хворих за категоріями холангіокарциноми за Н. Bismuth, M. V. Corlette [23]

Категорія холангіокарциноми	Групи хворих						p _{1/2}	p _{1/3}	p _{2/3}
	1-ша (n=26)		2-га (n=28)		3-тя (n=17)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
1	5	23,8	5	21,7	4	26,7	0,668	0,517	0,657
2	2	9,5	5	21,7	4	26,7			
3А	8	38,1	9	39,1	6	40,0			
3В	5	23,8	4	17,4	1	6,1			
4	1	4,8	–	–	–	–			

Примітка. n – число хворих; p_{1/2} – значущість різниці між показниками хворих 1-ї і 2-ї груп; p_{1/3} – між показниками хворих 1-ї і 3-ї груп; p_{2/3} – між показниками хворих 2-ї і 3-ї груп. Те саме в табл 4 – 6.

Таблиця 4. Розподіл хворих досліджуваних груп за частотою дренування (стенування) різних жовчних проток

Жовчні протоки	Групи хворих						p _{1/2}	p _{1/3}	p _{2/3}
	1-ша (n=26)		2-га (n=28)		3-тя (n=17)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Права	9	36,0	13	46,4	9	52,9	0,391	0,727	0,549
Ліва	9	36,0	9	32,1	3	26,7			
Загальна печінкова	7	28,0	6	21,4	5	40,0			

гою тесту Шапіро–Вілка. Дві незалежні групи за однією кількісною ознакою порівнювали з використанням U-критерію Манна – Вітні, за якісною ознакою – з використанням χ^2 -критерію Пірсона; зв'язок двох змінних (ознак) оцінювали за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом. Для оцінки виживаності застосовували метод Каплана – Мейера, порівняння рівнів факторів проводили за допомогою логрангового тесту. Нульову гіпотезу рівності змінних відхиляли, якщо значення p було менше 0,05.

Результати

Досліджувані групи хворих суттєво не відрізнялися за середнім віком і статтю. Відповідні дані та розподіл хворих за стадією онкологічного процесу і критеріями TNM наведені в *табл. 1*.

Звертаємо увагу, що у групі, де застосовували антеградне, і у групі, де застосовували ретроградне стентування, була менша відсоткова частка хворих з пухлинами IV стадії порівняно з групою, де проводили дренування жовчних проток. При цьому групи 1-ша і 3-тя за розподілом хворих за стадією онкологічного процесу відрізнялися на рівні статистичної значущості (p=0,010).

Причиною високого блоку жовчовивідних шляхів в усіх групах була переважно пухлина Клацкіна, значно рідше – метастази пухлин органів черевної порожнини – шлунка або кишечника (*табл. 2*). За причинами високого блоку жовчовивідних шляхів групи статистично значущо не відрізнялися (p=0,887).

Не було статистично значущих відмінностей між групами (p=0,137) за розподілом за категоріями холангіокарциноми за Н. Bismuth, M. V. Corlette [23] (*табл. 3*).

Середні значення рівня білірубіну до виконання мініінвазивної процедури (*рис. 1*) у 1-й групі становили (196,8 ± 13,4) мкмоль/л (від 77,2 до 333,1 мкмоль/л); у 3-й групі – (207,7 ± 19,4) мкмоль/л (від 66,8 до 301,1 мкмоль/л); у 2-й групі – (195,1 ± 11,5) мкмоль/л (від 69,2 до 331,2 мкмоль/л); медіани значень рівнів білірубіну відповідно становили 203,0, 230,0 і 194,0 мкмоль/л (всі значення p > 0,05).

Тривалість ОЖ у хворих 1-ї групи становила в середньому (16,8 ± 0,5) доби (від 14 до 24 діб), у хворих 3-ї групи – (17,5 ± 0,9) доби (від 9 до 23 діб), у хворих 2-ї групи – (17,6 ± 0,4) доби (від 13 до 21 доби). Всі значення p > 0,05.

За частотою дренування (стенування) різних жовчних проток (*табл. 4*) групи суттєво не відрізнялися (всі

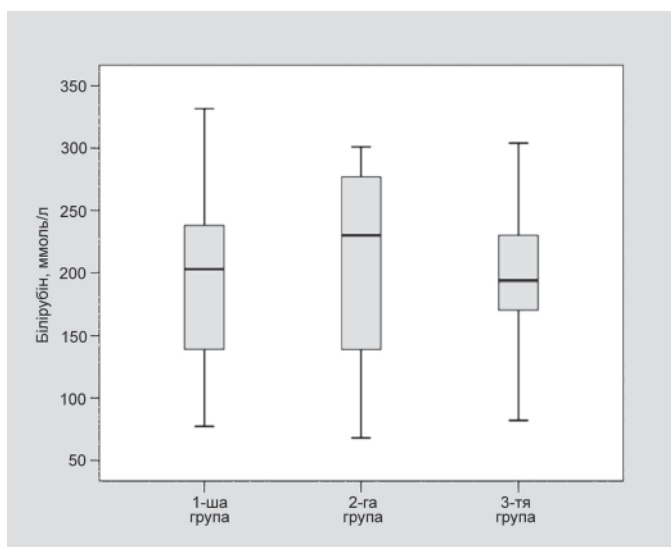


Рис. 1.

Медіани і міжквартильні інтервали значень рівнів білірубину до маніпуляції.

значення $p > 0,05$). У всіх хворих вдалося дреноувати більше половини печінки. За розподілом за обсягом дренованої печінки (табл. 5) групи хворих також статистично значущо не відрізнялися ($p = 0,540$).

Технічний успіх мініінвазивних процедур, який визначався у разі розміщення дренажної трубки у біліарних протоках, у групах становив 100%; клінічний успіх – 94,0%: у 1-й групі – 96,2%, у 2-й групі – 89,3%, у 3-й групі – 82,4% (всі значення $p > 0,05$).

Незначні ускладнення відмічені у 1 (3,8%) хворого в 1-й групі і у 1 (5,9%) хворого в 3-й групі у вигляді біліарної кровотечі, яка зупинилася самостійно і не потребувала переливання крові. У 1 (5,9%) хворого 2-ї групи виникла субкапсулярна білома.

Значні ускладнення спостерігали у 3 (11,5%) хворих 1-ї групи, 13 (46,4%) хворих 2-ї групи і 12 (70,6%) хворих 3-ї групи. При цьому у хворих 1-ї і 2-ї групи відмічено по одному ускладненню, у 3-й групі – до 3 ускладнень у одного хворого. Найчастішим ускладненням був холангіт (табл. 6).

Звертаємо увагу, що такі ускладнення, як абсцес печінки та панкреатит (легкий – у 4, середньої тяжкості – у 3 хворих), виникли лише у хворих 3-ї групи.

Отже, відсоткова частка хворих з ускладненнями була значущо більшою у 3-й групі – 12 (70,6%), ніж в інших групах, у свою чергу цей показник був значущо більшим у

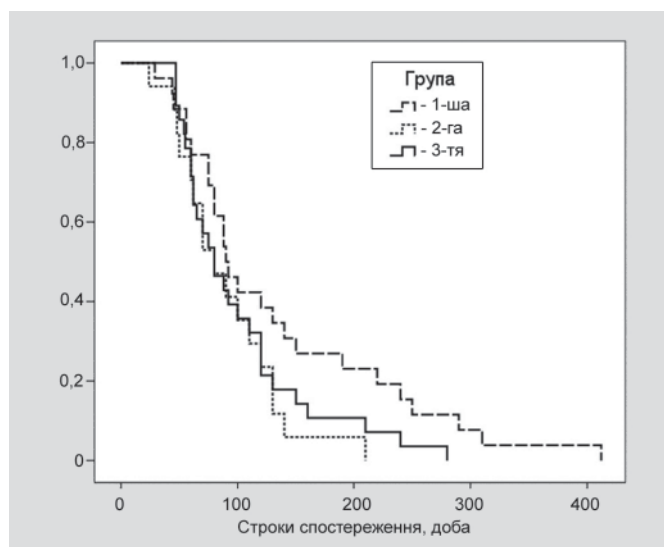


Рис. 2.

Графіки кумулятивної виживаності хворих досліджуваних груп, побудовані за методом Каплана – Мейєра.

2-й групі – 13 (46,4%) хворих, ніж у 1-й групі – 3 (11,5%) хворих. Переваги щодо частоти ускладнень у 1-й групі були обумовлені меншою частотою холангіту і відсутністю панкреатиту в післяопераційному періоді. Так само у 2-й групі значущо меншою виявилась частота холангіту і не було панкреатиту на відміну від 3-ї групи.

Перебіг холангіту у хворих 1-ї групи відрізнявся від перебігу холангіту у хворих інших груп більшим терміном від моменту процедури до його виникнення та меншою тривалістю. Так, у 1-й групі середній термін до виникнення холангіту від моменту процедури становив $(90,7 \pm 42,0)$ доби і був більшим, ніж у 2-й групі – $(47,4 \pm 10,5)$ доби ($p = 0,163$) та у 3-й групі – $(40,1 \pm 5,7)$ доби ($p = 0,051$). Середній термін тривалості холангіту у 1-й групі становив $(5,3 \pm 0,3)$ доби, у 2-й групі – $(9,6 \pm 0,5)$ доби ($p = 0,001$), а у 3-й групі – $(10,3 \pm 0,7)$ доби ($p = 0,003$).

Аналіз показника холангіто-дня засвідчив, що він був найменшим у 1-й групі – 0,45, найбільшим у 3-й групі – 6,68, а у 2-й групі становив 3,03 холангіто-дня.

Наявність перелічених ускладнень позначилася на кумулятивній виживаності хворих (рис. 2). Вона була найбільшою у 1-й групі – у середньому 135 дб: 95% довірчий інтервал (ДІ) 97,7 – 172,3 доби, найменшою у 3-й групі – 90,6 доби: 95% ДІ 68,7 – 112,4 доби ($p = 0,069$), у 2-й групі цей показник становив 101,2 доби: 95% ДІ 78,9 – 123,4 доби ($p = 0,107$ порівняно з показником у 1-й групі).

Таблиця 5. Розподіл хворих досліджуваних груп за обсягом дренованої печінки

Обсяг дренованої печінки, %	Групи хворих						P _{1/2}	P _{1/3}	P _{2/3}
	1-ша (n=26)		2-га (n=28)		3-тя (n=17)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
55	10	38,5	9	32,1	4	23,5	0,855	0,593	0,808
75	10	38,5	11	39,3	8	47,1			
100	6	23,1	8	28,6	5	29,4			

Таблиця 6. Частота і види значних ускладнень у досліджуваних групах хворих

Частота і види ускладнень	Групи хворих						P _{1/2}	P _{1/3}	P _{2/3}
	1-ша (n=26)		2-га (n=28)		3-тя (n=17)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Кількість хворих з ускладненнями	3	11,5	13	46,4	12	70,6	0,005	0,001	0,114
Кількість ускладнень у одного хворого							0,089	0,001	–
немає	22	84,6	18	64,3	5	29,4			
одне	4	15,4	10	35,7	4	23,5			
два	–	–	–	–	6	35,3			
три	–	–	–	–	2	11,8			
Види ускладнень									
холангіт	3	11,5	9	32,1	11	64,7	0,069	0,001	0,033
панкреатит	–	–	–	–	7	41,2	–	0,002	0,001
холецистит	–	–	1	3,6	1	5,9	0,331	0,211	0,715
абсцес печінки	–	–	–	–	3	17,6	–	–	–

Обговорення

На теперешній час у хворих із злоякісною хілярною ОЖ паліативні операції залишаються основним способом поліпшення їх стану. Дренування жовчних шляхів здійснюється за допомогою черезшкірного або ендоскопічного підходів. Клінічна мета біліарного дренажу полягає в поліпшенні якості життя (ЯЖ) пацієнтів та продовженні їх виживання за рахунок збільшення часу прохідності стента без збільшення частоти несприятливих явищ. Ефективне зменшення жовтяниці покращує ЯЖ, зменшує свербіж, загальну слабкість та активізує апетит [24]. Кожна з конкуруючих методик мініінвазивних операцій має ряд переваг і недоліків порівняно з іншими.

Оптимальний метод дренування жовчних проток невідомий через брак контрольованих досліджень достатнього обсягу [25]. У нашому дослідженні порівнянні результати дренування жовчних шляхів трьома методиками: за допомогою дренування із застосуванням зовнішньо-внутрішнього супрапапілярного дренажу і стентування жовчних проток – черезшкірно й ендоскопічно. У всіх хворих виконували одностороннє дренування, адже показано, що односторонній біліарний дренаж, як правило, має менше побічних явищ, ніж двосторонній, і аналогічну прохідність [26, 27]. Обсяг дренованої печінки становив понад 50%. Раніше було рекомендовано щонайменше 25% від загального обсягу печінки направляти на адекватний біліарний дренаж у пацієнтів із жовчною непрохідністю [28]. Однак нещодавно показано, що дренаж половини і більше загального обсягу печінки пов'язаний з тривалішим виживанням, ніж дренаж менше половини обсягу печінки [29].

Черезшкірне черезпечінкове дренування, у тому числі супрапапілярне та стентування, має більші технічні можливості щодо досягнення часткових жовчних проток, а частота технічних ускладнень аналогічна частоті при ендоскопічному підході [30].

За даними мета-аналізу та систематичного огляду зроблено висновок, що черезшкірний підхід перевершує ен-

доскопічний у пацієнтів із нерезектабельною злоякісною пухлиною гілусу [31]. Однак у нашому дослідженні технічний успіх мініінвазивних процедур становив 100%; клінічний успіх у 1-й групі – 96,2%, у 2-й групі – 89,3%, у 3-й групі – 82,4% (всі значення $p > 0,05$).

Водночас черезшкірний дренаж має недоліки, основними з яких вважаються зниження ЯЖ, втрата жовчі через зовнішню дренажну трубку та метастазування пухлинних клітин вздовж дренажного каналу. У систематичному огляді показано, що частота метастазування була значно вищою у групі, де застосовували черезшкірне черезпечінкове дренування (22,0%), ніж у групі, де застосовували ендоскопічне стентування (10,5%): відношення шансів = 0,35, 95% ДІ 0,23–0,53 [32]. У нашому дослідженні застосовано зовнішньо-внутрішній дренаж, який відводив жовч у кишку і був позбавлений недоліків звичайного черезшкірного черезпечінкового дренування та не впливав на ЯЖ хворого. Окрім того, ми не виявили метастазування клітин уздовж дренажного каналу як у 1-й групі, так і у 2-й групі. Натомість у післяопераційному періоді значущо більшою була кількість ускладнень у разі застосування стентування (черезшкірного та ендоскопічного), ніж у разі застосування дренування. У першу чергу йдеться про холангіт. Також спостерігали відмінності в перебігу холангіту. Зокрема, це стосується терміну до виникнення холангіту від моменту процедури, а також тривалості холангіту.

Аналіз показника холангіто-дня показав, що він був найменшим у 1-й групі, а найбільшим у 3-й групі.

Більша частота і тривалість холангіту при ендоскопічному стентуванні, ймовірно, обумовлені дуоденогастральним рефлюксом, адже встановлення стентів супроводжується папілосфінктеротомією [33]. Подібне стентування асоціюється з інфікуванням жовчних проток *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Enterococcus cloacae* та іншими стійкими до поширених антибіотиків мікроорганізмами [34]. Також інфікування можливо внаслідок потрапляння контрасту під час процедури у відключену жовчну протоку [24, 35].



Рис. 3.

Холангіограма.

Хворому черезшкірно черезпечінково введений стент у ліву печінкову протоку. Права печінкова протока відтиснена стентом і виключена із жовчовідтоку.

Однією з причин інфікування жовчних проток при стентуванні (ендоскопічному і черезшкірному) може бути порушення відтоку жовчі, що обумовлено тиском стента на жовчну протоку [21] (рис. 3).

Головною перевагою черезшкірного черезпечінкового антеградного ендобіліарного стентування на відміну від методик ендоскопічного стентування є доступ до дренажу, що дозволяє проводити його санацію у разі виникнення ознак холангіту. Ще одним серйозним ускладненням, яке достовірно частіше зустрічається у разі ендоскопічного ретроградного біліарного стентування, є панкреатит – 41,2%. І хоча ми не зустрічали тяжкого панкреатиту, проте він погіршує стан і ЯЖ хворих.

Аналіз кумулятивної виживаності хворих показав, що найбільшою вона була у 1-й групі, а найменшою – у 3-й групі.

Отримані дані свідчать, що незначні незручності, пов'язані із зовнішньо-внутрішнім супрапапілярним жовчним дренажем, нівелюються його перевагами – меншою частотою ускладнень і більшою виживаністю.

Висновки

При проксимальних стриктурах жовчних шляхів пухлинного генезу на тлі жовтяниці пріоритетним методом паліативного лікування має бути черезшкірне черезпечінкове антеградне ендобіліарне стентування, другою лінією хірургічного лікування – зовнішньо-внутрішня супрапа-

пілярна холангіостомія, ендоскопічне ретроградне біліарне стентування має найнижчий пріоритет.

Підтвердження

Фінансування. Дослідження профінансоване коштом авторів.

Участь кожного автора. Сусак Я. М – концепція і дизайн дослідження; Палиця Р. Я. – збір і опрацювання матеріалу, написання тексту; Маркулан Л. Ю. – аналіз і статистичне опрацювання отриманих результатів; Дирда О. О. – збір матеріалу, оформлення статті.

Конфлікт інтересів. Автори заявили про відсутність конфлікту інтересів.

References

1. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013 Dec;145(6):1215–29. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.013. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24140396; PMCID: PMC3862291.
2. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;13(5):261–80. doi: 10.1038/nrgastro.2016.51. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27095655.
3. Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;17(9):557–88. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606456; PMCID: PMC7447603.
4. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004 May;24(2):115–25. doi: 10.1055/s-2004-828889. PMID: 15192785.
5. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology*. 2009 Apr;136(4):1134–44. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.038. Epub 2009 Feb 24. PMID: 19245868.
6. Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, Hashim D, Boffetta P, El-Serag HB, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2019 Jul;71(1):104–14. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.013. Epub 2019 Mar 23. PMID: 30910538.
7. Yao KJ, Jabbour S, Parekh N, Lin Y, Moss RA. Increasing mortality in the United States from cholangiocarcinoma: an analysis of the National Center for Health Statistics Database. *BMC Gastroenterol*. 2016 Sep 21;16(1):117. doi: 10.1186/s12876-016-0527-z. PMID: 27655244; PMCID: PMC5031355.
8. Sahinli H, Özet A. Prognostic and predictive factors in cancer patients with obstructive jaundice treated by percutaneous transhepatic biliary drainage: A single-center experience. *J Cancer Res Ther*. 2020 Dec;16(Supplement):S99–S103. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_521_19. PMID: 33380661.
9. van Vugt JLA, Gaspersz MP, Coelen RJS, Vugts J, Labeur TA, de Jonge J, et al. The prognostic value of portal vein and hepatic artery involvement in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2018 Jan;20(1):83–92. doi: 10.1016/j.hpb.2017.08.025. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28958483.
10. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, et al. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg*. 2013 Jul;258(1):129–40. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182708b57. PMID: 23059502.

11. Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP, Herman JM, Pawlik TM. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014 Feb;3(1):18–34. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.02.05. PMID: 24696835; PMCID: PMC3955000.
12. Fong ZV, Brownlee SA, Qadan M, Tanabe KK. The Clinical Management of Cholangiocarcinoma in the United States and Europe: A Comprehensive and Evidence-Based Comparison of Guidelines. *Ann Surg Oncol.* 2021 Mar 1. doi: 10.1245/s10434-021-09671-y. Epub ahead of print. PMID: 33646431.
13. Paik WH, Park YS, Hwang JH, Lee SH, Yoon CJ, Kang SG, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc.* 2009 Jan;69(1):55–62. doi: 10.1016/j.gie.2008.04.005. Epub 2008 Jul 26. PMID: 18657806.
14. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status – historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia.* 2019 Mar;74(3):373–9. doi: 10.1111/anae.14569. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30648259.
15. Inal M, Akgül E, Aksungur E, Demiryürek H, Yağmur O. Percutaneous self-expandable uncovered metallic stents in malignant biliary obstruction. Complications, follow-up and reintervention in 154 patients. *Acta Radiol.* 2003 Mar;44(2):139–46. doi: 10.1034/j.1600-0455.2003.00049.x. PMID: 12694096.
16. Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA. Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. *J Vasc Interv Radiol.* 2003 Sep;14(9 Pt 2):S199–202. doi: 10.1097/01.rvi.0000094584.83406.3e. PMID: 14514818.
17. Pranculis A, Kievišas M, Kievišienė L, Vaičius A, Vanagas T, Kaupas RS, et al. Percutaneous Transhepatic Biliary Stenting with Uncovered Self-Expandable Metallic Stents in Patients with Malignant Biliary Obstruction – Efficacy and Survival Analysis. *Pol J Radiol.* 2017 Aug 10;82:431–40. doi: 10.12659/PJR.901785. PMID: 29662569; PMCID: PMC5894070.
18. Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, Poneris JM, Bounds BC, Kelsey PB, et al. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2010 Nov;72(5):907–14. doi: 10.1016/j.gie.2010.08.021. PMID: 21034891.
19. Yu H, Yuanyuan S, Guo Z, Xing W, Si T, Guo X, et al. Multifactorial analysis of biliary infection after percutaneous transhepatic biliary drainage treatment of malignant biliary obstruction. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(7):1503–8. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_256_18. PMID: 30589030.
20. Mine T, Morizane T, Kawaguchi Y, Akashi R, Hanada K, Ito T, et al. Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2017 Sep;52(9):1013–22. doi: 10.1007/s00535-017-1359-5. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28653082.
21. Riaz A, Pinkard JP, Salem R, Lewandowski RJ. Percutaneous management of malignant biliary disease. *J Surg Oncol.* 2019 Jul;120(1):45–56. doi: 10.1002/jso.25471. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30977913.
22. van Delden OM, Laméris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol.* 2008 Mar;18(3):448–56. doi: 10.1007/s00330-007-0796-6. Epub 2007 Oct 25. PMID: 17960388.
23. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1975 Feb;140(2):170–8. PMID: 1079096.
24. Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, Khor CJ, Ponnudurai R, Moon JH, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Apr;28(4):593–607. doi: 10.1111/jgh.12128. PMID: 23350673.
25. Lee TH, Moon JH, Park SH. Biliary stenting for hilar malignant biliary obstruction. *Dig Endosc.* 2020 Jan;32(2):275–86. doi: 10.1111/den.13549. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31578770.
26. De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P, Catanzano C. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2001 May;53(6):547–53. doi: 10.1067/mge.2001.113381. PMID: 11323577.
27. Iwano H, Ryozaawa S, Ishigaki N, Taba K, Senyo M, Yoshida K, et al. Unilateral versus bilateral drainage using self-expandable metallic stent for unresectable hilar biliary obstruction. *Dig Endosc.* 2011 Jan;23(1):43–8. doi: 10.1111/j.1443-1661.2010.01036.x. Epub 2010 Nov 30. PMID: 21198916.
28. Dowsett JF, Vaira D, Hatfield AR, Cairns SR, Polydorou A, Frost R, et al. Endoscopic biliary therapy using the combined percutaneous and endoscopic technique. *Gastroenterology.* 1989 Apr;96(4):1180–6. doi: 10.1016/0016-5085(89)91639-9. PMID: 2925062.
29. Son RC, Gwon DI, Ko HK, Kim JW, Ko GY. Percutaneous unilateral biliary metallic stent placement in patients with malignant obstruction of the biliary hila and contralateral portal vein steno-occlusion. *Korean J Radiol.* 2015 May-Jun;16(3):586–92. doi: 10.3348/kjr.2015.16.3.586. Epub 2015 May 13. PMID: 25995688; PMCID: PMC4435989.
30. Jang SI, Hwet al Lee YS, Paik KH, Lee SH, Lee DK. Percutaneous biliary approach as a successful rescue procedure after failed endoscopic therapy for drainage in advanced hilar tumors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Apr;32(4):932–8. doi: 10.1111/jgh.13602. PMID: 27665310.
31. Moole H, Bechtold ML, Forcione D, Puli SR. A meta-analysis and systematic review: Success of endoscopic ultrasound guided biliary stenting in patients with inoperable malignant biliary strictures and a failed ERCP. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(3):e5154. doi: 10.1097/MD.00000000000005154. PMID: 28099327; PMCID: PMC5279072.
32. Wang L, Lin N, Xin F, Ke Q, Zeng Y, Liu J. A systematic review of the comparison of the incidence of seeding metastasis between endoscopic biliary drainage and percutaneous transhepatic biliary drainage for resectable malignant biliary obstruction. *World J Surg Oncol.* 2019 Jul 5;17(1):116. doi: 10.1186/s12957-019-1656-y. PMID: 31277666; PMCID: PMC6612106.
33. Pedersen FM, Lassen AT, Schaffalitzky de Muckadell OB. Randomized trial of stent placed above and across the sphincter of Oddi in malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc.* 1998 Dec;48(6):574–9. doi: 10.1016/s0016-5107(98)70038-0. PMID: 9852446.
34. Scheufele F, Aichinger L, Jäger C, Demir IE, Schorn S, Sargut M, et al. Effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora in bile of patients with periampullary cancer. *Br J Surg.* 2017 Jan;104(2):e182–e188. doi: 10.1002/bjs.10450. PMID: 28121036.
35. Chandrashekhara SH, Gamanagatti S, Singh A, Bhatnagar S. Current Status of Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in Palliation of Malignant Obstructive Jaundice: A Review. *Indian J Palliat Care.* 2016 Oct-Dec;22(4):378–87. doi: 10.4103/0973-1075.191746. PMID: 27803558; PMCID: PMC5072228.

Надійшла 29.08.2020