

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.
БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПАЛИЦЯ РОМАН ЯРОСЛАВОВИЧ

Гриф

Прим. № _____

УДК 616. 336 – 002 – 06 – 089. 87

ДИСЕРТАЦІЯ

**ЗОВНІШНЬО-ВНУТРІШНЄ АНТЕГРАДНЕ ДРЕНУВАННЯ В
ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ОРГАНІЧНИМИ
СТЕНОЗАМИ ПОЗАПЕЧІНКОВИХ ЖОВЧНИХ ПРОТОК З
СИНДРОМОМ МЕХАНІЧНОЇ ЖОВТЯНИЦІ**

22 «Охорона здоров'я»
222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Р.Я. Палиця _____

Науковий керівник: **Сусак Ярослав Михайлович** доктор медичних наук,
професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Палиця Р.Я. Зовнішньо-внутрішнє антеградне дренивання в хірургічному лікуванні хворих з органічними стенозами позапечінкових жовчних проток з синдромом механічної жовтяниці. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». - Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2021.

Зміст анотації

Дослідження проводили на базах кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в період з 2017 р. по 2021 р.

Хворі з механічною жовтяницею, яка обумовлена стриктурами позапечінкових жовчних проток пухлинного генезу, під час першого огляду лікарем у 70-80 % випадків підлягають лише паліативному лікуванню. Декомпресія жовчних проток є головним напрямком покращення їх стану і збільшення тривалості життя.

Запропоновано чимало методів декомпресії жовчних проток: антеградні і ретроградні, за допомогою біліарних дренажів та стентів, накладання білідигестивних анастомозів, але вибір метода лікування дотепер невизначений.

Кожен з методів має свої недоліки:

- ✓ Черезшкірне черезпечінкове дренивання прирікає хворого на втрату великої кількості жовчі, яку необхідно вживати per os, та наявність пожиттєвого порту на шкірі.
- ✓ Ретрорадне стентування супроводжується травмою підшлункової залози з ймовірністю виникнення панкреатиту, рефлюксом дуоденального вмісту в жовчні шляхи у 100 % хворих, що призводить до холангіту і закупорки стенту, дислокації стента.
- ✓ Антеградне стентування обмежує можливості санації стента.

- ✓ Білідигестивні анастомози не завжди можливі, особливо при гілярних стриктурах і несуть в собі ризики, властиві оперативним втручанням.

Черезшкірно-черезпечінкове зовнішньо-внутрішнє дренивання передбачає заведення дренажу за пухлину у вільні жовчні протоки або ДПК, що забезпечує природню евакуацію жовчі оскільки такий дренаж має бокові отвори вище и нижче пухлини. Водночас, можливе витікання жовчі назовні. Думки відносно ефективності цього підходу полярні, адже не проводився диференційований аналіз його результатів залежно від розташування стриктури і, відповідно дистального кінця дренажу.

Для вирішення питань, щодо персоніфікованого вибору методики декомпресії ЖПІ необхідний їх комплексний порівняльний аналіз, залежно від локалізації стриктури (високої чи низької), але таких досліджень дотепер не було здійснено.

Метою роботи було підвищення ефективності паліативного лікування пацієнтів з органічними стенозами позапечінкових жовчних проток з синдромом механічної жовтяниці шляхом обґрунтування вибору методу мініінвазивних втручань залежно від локалізації стенозу та удосконалення методики зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання.

Робота мала сім завдань, які передбачали визначення найбільш ефективних методів паліативного лікування хворих із механічною жовтяницею залежно від локалізації стриктури (проксимальна, дистальна). При проксимальних (високих, гілярних) стриктурах було порівняно 4 методики: ЧЧХС, ЗВСХС, ЧЧАЕСт, ЕРБС (перший етап роботи); при дистальних (низьких) стриктурах також було порівняно 4 методики ЧЧХС, ЗВТХС, ЕРБС та розроблена методика ЗВБЄД (другий етап роботи).

Критеріями включення у дослідження були: наявність механічної жовтяниці, вік пацієнта будь-якої статі від 18 років, неможливість проведення радикальної операції.

Критеріями невключення у дослідження були: механічна перешкода жовчовідведенню без синдрому жовтяниці, вік менше 18 років, високий

анестезіологічне ризик - ASA 4, множинні метастатичні ураження печінки, асцит, геморагічний діатез, запальні захворювання легень, сечовивідних шляхів, коагулопатії (міжнародне нормалізоване відношення МНВ більше 1,5), наявність в анамнезі резекції шлунку за Більрот-II або за Ру.

Точками дослідження були: клінічний успіх процедури (зниження рівня білірубіну понад 50 % протягом 10 діб після процедури), технічний успіх процедури, динаміка зниження загального білірубіну та досягнення контрольних значень загального білірубіну 34,1 мкмоль/л (2 мг/дл) і 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) за яких можливо застосування певних схем хіміотерапії, частота і характер ускладнень маніпуляції, частота холангіту, індекс тривалості холангіту - ІТХ (кількість днів тривалості холангіту на 100 пацієнто-днів), частота висівання мікрофлори та її характер (за наявності зовнішнього дренажу), кумулятивне виживання, якість життя хворих, що пов'язана з хворобою (шкала MOS SF-36).

Групи хворих (створених відповідно до методик декомпресії жовчних проток) , які увійшли до першого і другого етапів статистично не відрізнялися за віком, статтю, причинами механічної жовтяниці, критеріями TNM пухлин, стадією процесу, супутніми захворюваннями, середніми значеннями загального білірубіну сироватки крові, середнім терміном жовтяниці до лікування, всі $p > 0,05$.

Нами було встановлено, що у хворих з механічною жовтяницею всі методики декомпресії жовчних шляхів, як у разі високих, так і у разі низьких стриктур мають статистично однакову високу клінічну ефективність, яка коливається в межах від 82,% до 96,2 %.

Динаміка зниження білірубіну протягом двомісячного періоду спостереження також не відрізняється між групами кожного з етапів, як за середніми значеннями, так і за відсотком по відношенню до вихідних значень. В усіх групах найбільші темпи зниження рівня білірубіну спостерігали протягом перших 10 діб (біля 60,0 %). З 10-ї до 60-ї доби зниження рівня білірубіну відбулося приблизно на 20 % від вихідного.

Також не було достовірних відмінностей щодо відсотку хворих, у яких білірубін знизився до контрольних крапок в певний період часу. Так, досягнення рівня білірубину $\leq 34,2$ мкмоль/л (2 мг/дл) через місяць складало при високих стриктурах від 12,5 % до 17,9 %, ($p=0,308$); при низьких стриктурах – від 12, % до 16,0 % ($p=0,751$); до величини 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) при високих стриктурах від 77,3 % –85,9 % ($p= 0,909$), при низьких стриктурах – від 52 % до 66,2 % (0,735).

За допомогою лінійного регресійного аналізу встановлено, що відсоток зниження білірубину через місяць після декомпресії жовчних проток не залежить від вихідної величини білірубину як при високих (лінійний $R^2 = 0,041$), так і низьких стриктурах (лінійний $R^2 = 0,136$).

Отже, щодо технічного і клінічного успіху методики, які застосовувалися для паліативного лікування високих стриктур і методики, що застосовувалися для лікування низьких стриктур виявилися статистично однаково ефективними, і за цими показниками надати перевагу жодній з них неможливо.

Аналіз результатів паліативної декомпресії гілярних стриктур показав, що частота ускладнень була достовірно меншою за використання методик дренивання ЖП (11,5 % – 16,7 %) порівняно із методиками стентування (46,4 % – 70,6 %). Найчастішим ускладненням був холангіт: в групі ЧЧАЕСТ 32,1 %, в групі ЕРБС – 64,7 %; та панкреатит (41,2 %) в групі ЕРБС.

Переваги, щодо частоти ускладнень в групах де виконувалося дренивання, були обумовлені меншим відсотком холангіту і відсутністю панкреатиту в післяопераційному періоді.

Перебіг холангіту в групах з дрениванням ЖП також відрізнявся від груп стентування більшим терміном від моменту процедури до його виникнення та меншою тривалістю. Так, середній термін до виникнення холангіту від моменту процедури становив в групі ЧЧХС $68,8 \pm 14,7$ доби, –в групі ЗВСХС –

90,7±42,0 доби, в групі ЧЧАЕСТ – 47,4±10,5 доби, та 40,1±5,7 доби в групі ЕРБС (але відмінності не були достовірними, всі $p > 0,05$).

Середні терміни тривалості холангіту в групах ЧЧХС та ЗВСХС, були подібними і становили відповідно 5,5±0,3 доби та 5,3±0,3 доби ($p > 0,05$) та достовірно відрізнялися від таких в групі ЧЧАЕСТ – 9,6±0,5 доби ($p < 0,01$) та групі ЕРБС – 10,3±0,7 доби ($p < 0,01$).

Аналіз величини індексів тривалості холангіту показав, що вони були достовірно меншими в групах ЗВСХС та ЧЧХС відповідно 0,45 та 1,04 днів на 100 пацієнто-днів, порівняно з такими в групах ЕРБС та ЧЧАЕСТ відповідно 6,68 та 3,03 дні на 100 пацієнто-днів.

Наявність перелічених ускладнень позначилася на кумулятивній виживаності хворих. Вона була найбільшою в групі ЗВСХС в середньому 135 діб (95 % ДІ: 97,7-172,3 доби), найменшою – в групі ЕРБС – 90,6 діб (95 % ДІ: 68,7-112,4 доби) ($p = 0,069$) та ЧЧХС – 88,2 доби (95 % ДІ: 65,9-110,4 доби) ($p = 0,033$), в групі ЧЧАЕСТ – 101,2 доби (95 % ДІ: 78,9-123,4 доби) ($p = 0,107$ порівняно з групою ЗВСХС)

Кумулятивна виживаність була більшою у хворих групи ЗВСХС порівняно з іншими групами, але не сягала статистичної значимості.

В цілому, наявність епізодів холангіту у хворих асоціювалася із меншою тривалістю життя (89,0 доби (95 ДІ: 72,1-105,9 доби)) порівняно із хворими без холангіту (111,7 доби (95 ДІ: 93,2-130,3 доби)) але не достовірно, $p = 0,99$.

Багатофакторний лінійний регресійний аналіз із залученням таких факторів, як вік хворого, стать, ІМТ, показники пухлинного процесу за TNM класифікацією, стадія пухлинного процесу, втрата ваги, цукровий діабет, тривалість жовтяниці до операції, наявність холангіту до операції, ішемічна хвороба серця, рівень загального білірубіну до операції, відсоток дренованої печінки, холангіт після операції, індекс тривалості холангіту, панкреатит після операції показав, що лише індекс тривалості холангіту виявився незалежним чинником, пов'язаний із зменшенням тривалості виживання (лінійний $R^2 = 0,592$).

Тобто, тривалість холангіту впливає на тривалість життя хворих. Зважаючи на цей факт кращі перспективи щодо тривалості життя мають хворі групи ЗВСХС, найгірші – групи ЕРБС.

Протягом двох місяців після декомпресії ЖП у разі гілярних стриктур в групах ЗВСХС та ЧЧАЕСТ відмічалось покращення середніх значень всіх компонентів якості життя хворих. В групі ЧЧХС відмічалось зниження середнього балу психологічного компонента здоров'я (внаслідок погіршення соціального функціонування та психічного здоров'я) який був найменшим 23,7 ± 2,7 бали порівняно з іншими групами. Група ЕРБС відрізнялася мінімальною динамікою фізичного та психологічного компонентів здоров'я (внаслідок погіршення показника загального здоров'я та слабкої динаміки рольового фізичного та психологічного функціонування).

Отже, у хворих з проксимальним блоком жовчовідтоку у разі технічного успіху декомпресії ЖП, жодна з процедур немає переваг щодо усунення синдрому жовтяниці, однак ці методики можна розподілити за пріоритетом виконання щодо мінімальної величини сторонніх ефектів і збільшення тривалості життя наступним чином: пріоритет високого рангу має методика ЗВСХС, методика ЧЧАЕСТ має середній ранг пріоритету, методики ЧЧХС та ЕРБС мають низький ранг пріоритету.

У хворих з механічною жовтяницею внаслідок **дистальних стриктур** ЖП методи зовнішнього дренивання, супроводжуються втратою жовчі; ендоскопічне ретроградне біліарне стентування позбавлене цього недоліку, але пов'язане з дуоденобіліарним рефлюксом, рефлюкс-холангітом, який негативно впливає на якість життя, виживання, прохідність стенту. Наші дані також підтверджують негативну роль холангіту саме у хворих з ЕРБС.

Враховуючи ці факти для лікування низьких стриктур жовчовивідних проток нами було розраблено і впроваджено в клінічну практику методику зовнішньо-внутрішнього біліарної-суюнального дренивання і порівняно її результати з іншими методиками паліативного лікування дистальної механічної жовтяниці. Для проведення ЗВБЄД було розроблено біліарно-

єнональная дренаж, що відводить жовч з холедоха в початкові петлі тонкої кишки завдяки наявності двох груп бічних отворів (проксимальних і дистальних), між якими дренажна трубка позбавлена отворів на відстані від дистальної межі пухлини до початкових петель тонкої кишки

ЗВБЄД з використанням запропонованого дренажу здійснюється за допомогою черезшкірного черезпечінкового доступу. при цьому кінець дренажу з дистальної групою бічних отворів розміщується за дуоденоєнональним переходом в початкових петлях єноум, проксимальна група бічних отворів розташовується в розширених жовчних протоках над стенозом

Аналіз результатів паліативної декомпресії низьких стриктур показав, що значні ускладнення виникли у 12 (17,4%) хворих в групі ЧЧХС, у 9 (47,4 %) в групі ЗВТХС, у 16 (64,0 %) в групі ЕРБС і 6 (20,7 %) в групі ЗВБЄД. За кількістю хворих із значними ускладненнями групи ЧЧХС і ЗВБЄД між собою статистично не відрізнялися, так само, як і групи ЗВТХС і ЕРБС. ($p > 0,05$). Натомість частота значних ускладнень в групах де дистальний кінець дренажу або стента не мав контакту з вмістом ДПК була достовірно меншою порівняно із частотою ускладнень в кожній з груп де виконувалося стентування ($p < 0,05$). В групах ЧЧХС, ЗВБЄД у разі виникнення ускладнень спостерігався один його вид, в групі ЕРБС та ЗВТХС до 2-х видів у одного хворого; найчастішим ускладненням був холангіт.

Переваги, щодо частоти ускладнень в групах де виконувалося дренажування без контакту просвіту дренажу з дуоденальним вмістом були обумовлені меншим відсотком холангіту і відсутністю панкреатиту в післяопераційному періоді.

Перебіг холангіту в групі ЗВБЄД відрізнявся від інших груп більшим терміном до його виникнення від моменту процедури (всі $p < 0,05$), та меншою тривалістю (всі $p < 0,05$ окрім групи ЧЧХС – $p = 0,082$).

Найкоротший термін до виникнення холангіту був в групі ЗВТХС ($34,5 \pm 9,9$ доби), але відрізнявся достовірно лише від групи ЗВБЄД ($106,7 \pm 38,4$ доби), $p=0,044$.

Достовірно найдовша тривалість холангіту відмічалася в групі ЕРБС ($9,9 \pm 0,5$ доби) порівняно з іншими групами, всі $p < 0,05$.

Аналіз величини ІТХ показав, що він був достовірно меншим в групі ЗВБЄД (0,19 на 100 пацієнто-днів) по відношенню до інших груп. В свою чергу ІТХ був достовірно більшими в групах ЗВТХС та ЕРБС відповідно 2,6 та 1,96 днів на 100 пацієнто-днів по відношенню до групи ЧЧХС – 077 днів на 100 пацієнто-днів.

Порівняльний аналіз кумулятивної виживаності хворих показав, що вона була найбільшою в групі ЗВБЄД в середньому 252,2 доби (95 % ДІ: 207,5-297,1), всі $p < 0,01$ порівняно з іншими групами.

В свою чергу, кумулятивне виживання було достовірно більшим ($p < 0,01$) в групі ЕРБС в середньому 203,3 доби (95 % ДІ: 164,5-242,1 доби) порівняно із групами ЧЧХС та ЗВТХС, між якими за цим показником суттєвих відмінностей не було – 95,0 діб (95 % ДІ: 76,4-113,7 доби) та 94,8 доби (95 % ДІ: 54,1-135,5 доби).

Основною метою розробленої операції було збільшення тривалості виживання хворих з дистальним блоком шляхом створення умов, щодо мінімізації дуодено-біларного рефлюкса та частоти і тривалості рефлюкс-холангіта. В двох групах – ЗВТХС та ЕРБС існує дуже висока ймовірність рефлюксу дуоденального вмісту в ЖП через відповідно дренаж та стент. Аналіз впливу епізодів холангіту на виживаність в цих групах підтвердив наше припущення.

Так, за наявності епізодів холангіту тривалість виживання в середньому складала 122,9 доби (95 ДІ: 92,6-153,2 доби), за їх відсутності – 173,6 доби (95 ДІ: 128,5 -219,1 доби), $p=0,049$. Водночас, фактор холангіту не мав впливу на виживання у хворих групи ЗВБЄД.

Оцінка якості життя показала низький рівень в усіх групах за всіма шкалами фізичного і психологічного компонентів здоров'я.

Через два місяці після декомпресії жовчних проток в групі ЧЧХС відмічалось зниження психологічного компонента здоров'я в середньому на $6,9 \pm 1,2$ бали (внаслідок погіршення соціального функціонування на $12,5 \pm 5,0$ бали та психічного здоров'я на $11,1 \pm 1,8$ бали), що в першу чергу було обумовлено необхідністю постійного догляду за жовчоприймачем, а також погіршенням травлення їжі.

Через два місяці після ЗВТХС відмічалось незначне покращення інтегративних показників фізичного (в середньому на $5,2 \pm 1,2$ бали) і психологічного компонентів здоров'я (на $11,7 \pm 1,3$ бали).

Підвищення фізичного компонента здоров'я в основному пов'язане із покращенням показника ВР (що відповідає зменшенню больового відчуття) в середньому на $22,3 \pm 4,6$ бали), а підвищення психологічного компоненту здоров'я пов'язане із покращенням соціального (на $36,5 \pm 4,7$ бали) та рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (на $40,2 \pm 4,4$ бали).

Мінімальна динаміка фізичного (в середньому на $2,0 \pm 1,9$ бали) та психологічного компонентів здоров'я (в середньому на $4,7 \pm 2,2$ бали) внаслідок погіршення показника загального здоров'я та слабкої динаміки рольового фізичного та психологічного функціонування відмічалась у хворих групи ЕРБС.

В групі ЗВБЄД через два місяці відмічалось збільшення середніх значень фізичного (в середньому на $8,6 \pm 1,1$ бали та психологічного компонентів (в середньому на $13,0 \pm 1,1$ бали) ЯЖ та покращення середніх значень всіх компонентів шкали SF-36. Звертає увагу, що наявність зовнішнього дренажу негативно не впливала на такі показники як життєва активність, соціальне функціонування, рольове функціонування, ментальне здоров'я. Навіть навпаки значення цих показників збільшилося. Тобто хворі могли виконувати певну соціальну роль, та не уникали спілкування. Водночас, відмічалось

зменшення больового синдрому, рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, тощо.

В підсумку через два місяці фізичний компонент здоров'я був меншим ($39,1 \pm 1,3$ бали) в групі ЕРБС порівняно з групою ЧЧХС ($46,2 \pm 1,4$ бали) та групою ЗВБЄД ($47,3 \pm 1,3$ бали), $p < 0,05$. В свою чергу середній бал психологічного компонента здоров'я (ПКЗ) був найменшим в групі ЧЧХС ($22,6 \pm 0,9$ бали), а в групі ЕРБС ($34,0 \pm 1,1$ бали) достовірно меншим ніж в групі ЗВТХС ($40,3 \pm 1,1$ бали) та ЗВБЄД ($41,9 \pm 1,1$ бали).

Отримані дані дозволяють розподілити методики паліативного лікування механічної жовтяниці, обумовленою дистальним блоком жовчовивідних шляхів наступним чином: високий ранг пріоритету має розроблена методика ЗВБЄД, середній ранг пріоритету методика ЕРБС, низький ранг пріоритету методики ЧЧХС та ЗВТХС.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше на підставі комплексного порівняльного аналізу основних методик лікування механічної жовтяниці при високих і низьких органічних стриктурах позапечінкових жовчних проток визначено темпи зниження рівня загального білірубіну щодо досягнення клінічного успіху (на 50 % протягом 7-10 діб) та цільових терапевтичних рівнів ($34,1$ мкмоль/л та $85,5$ мкмоль/л) за яких можливо застосування певних схем хіміотерапії.

Вперше з'ясовано, що паліативні методи декомпресії жовчних проток при механічної жовтяниці забезпечують статистично однакову динаміку зниження рівня загального білірубіну, основною відмінністю якої було найбільші темпи зниження протягом перших 10 діб (біля 60,0 %) з подальшим сповільненням 10-ї до 60-ї доби приблизно на 20 % від вихідного.

Вперше встановлено, що відсоток зниження загального білірубіну після декомпресії жовчних проток не залежить від його вихідного рівня тому при низьких вихідних концентраціях швидше досягається цільові показники для проведення відповідної хіміотерапії.

Вперше було запропоновано та розраховано показник інтегративного відображення тривалості холангіту (індекс тривалості холангіту - ІТХ), як кількість днів тривалості холангіту на 100 пацієнто-днів, і який дозволяє співставляти результати за різних методик та з різною тривалістю виживання хворих. Показано, що саме індекс тривалості холангіту є незалежним чинником, пов'язаний із зменшенням тривалості виживання.

Практичне значення отриманих результатів та їх впровадження в практику.

Визначення найчастіших ускладнень та їх структури спрямовує зусилля практичних лікарів на їх профілактику та усунення.

Розроблення методики зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання для паліативного лікування хворих з синдромом механічної жовтяниці внаслідок дистальних органічних стриктур позапечінкових жовчних проток сприяє запобіганню дуодено-біліарного рефлюксу і рефлюкс-холангіту.

Розроблення оригінального зонду для зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання дозволяє ефективно реалізувати дану методику.

Розроблення алгоритму паліативного лікування хворих з синдромом механічної жовтяниці внаслідок органічних стриктур позапечінкових ЖП, що передбачає ранги пріоритетності методів мініінвазивного лікування для високих і низьких стриктур полегшуватиме практичному лікарю вибір найкращого варіанту операції для конкретного хворого.

Результати дослідження та практичних розробок впроваджені в діяльність відділень загальної хірургії на клінічних базах кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії НМУ імені О. О. Богомольця.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання підвищення ефективності паліативного лікування пацієнтів з органічними стенозами позапечінкових жовчних проток з синдромом механічної жовтяниці шляхом обґрунтування вибору методу

мініінвазивних втручань залежно від локалізації стенозу та удосконалення методики зовнішньо-внутрішнього біліарно-еюнального дренивання.

Нами було показано, що клічний успіх методів паліативної декомпресії жовчних проток коливається в межах від 82,% до 96,2 % і достовірно не відрізняється від застосованих методик і локалізації стриктури.

Встановлено, що згідно лінійному регресійному аналізу висхідний рівень білірубину не впливає на відсоток його зниження (лінійний $R^2 = 0,041$). Незалежно від застосування методики і локалізації стриктури найбільша швидкість зниження рівня білірубину відбувається протягом перших 10 діб (біля 60,0 %). З 10-ї до 60-ї доби швидкість падіння його концентрації зменшувалась приблизно на 20 % від вихідного в усіх групах хворих. Не було достовірних відмінностей щодо відсотку хворих, у яких білірубін знизився до контрольних крапок в певний період часу. Так, досягнення рівня білірубину $\leq 34,2$ мкмоль/л (2 мг/дл) через місяць складало при високих стриктурах від 12,5 % до 17,9 %, ($p=0,308$); при низьких стриктурах – від 12, % до 16,0 % ($p=0,751$); до величини 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) при високих стриктурах від 77,3 % –85,9 % ($p= 0,909$), при низьких стриктурах – від 52 % до 66,2 % ($p=0,735$).

У разі паліативної декомпресії гілярних стриктур частота ускладнень була достовірно меншою за використання методик дренивання (11,5 % – 16,7 %) порівняно із методиками стентування (46,4 % – 70,6 %). Найчастішим ускладненням був холангіт: в групі ЧЧАЕСТ 32,1 %, в групі ЕРБС – 64,7 % та панкреатит (41,2 %) в групі ЕРБС. При застосованні методик дренивання холангіт виникав достовірно пізніше ($68,8 \pm 14,7$ доби та $90,7 \pm 42,0$ доби проти $40,1 \pm 5,7$ доби та $47,4 \pm 10,1$ доби), мав меншу тривалість ($5,5 \pm 0,3$ доби та $5,3 \pm 0,3$ доби проти $9,6 \pm 0,5$ доби та $10,3 \pm 0,7$ доби) і індекс тривалості холангіту (0,45 доби та 1,04 доби проти 6,68 доби та 3,03 доби на 100 пацієнто-днів) відповідно в групах ЧЧХС, ЗВСХС, ЧЧАЕСТ та ЕРБС.

При застосованні методів паліативної декомпресії жовчних проток у разі гілярних (високих, проксимальних) стриктур кумулятивне виживання було найдовшим в групі ЗВСХС – в середньому 135 діб (95 % ДІ:97,7-172,3),

найменшим в групі ЕРБС – 90,6 діб (95 % ДІ:68,7-112,4) ($p=0,069$), та групі ЧЧХС – 88,2 діб (95 % ДІ: 65,9-110,4) ($p=0,033$), в групі ЧЧАЕСт – 101,2 доби (95 % ДІ:78,9-123,4 доби) ($p=0,107$ порівняно з групою ЗВСХС). Багатофакторний лінійний регресійний аналіз встановив, що незалежним чинником, пов'язаний із зменшенням тривалості виживання є індекс тривалості холангіту (лінійний $R^2 = 0,592$).

Протягом двох місяців після декомпресії жовчних проток у разі гілярних стриктур в групах ЗВСХС та ЧЧАЕСт відмічалось покращення середніх значень всіх компонентів якості життя хворих. В групі ЧЧХС відмічалось зниження середнього балу психологічного компонента здоров'я (внаслідок погіршення соціального функціонування та психічного здоров'я) який був найменшим $23,7 \pm 2,7$ бали порівняно з іншими групами. Група ЕРБС відрізнялася мінімальною динамікою фізичного та психологічного компонентів здоров'я (внаслідок погіршення показника загального здоров'я та слабкої динаміки рольового фізичного та психологічного функціонування).

Розроблена методика ЗВБЄД має меншу частоту холангіту (10,3 %) порівняно із ретроградним ендоскопічним стентуванням (36,0 %), зовнішньо-внутрішнім транспапілярним дренажуванням (31,6 %), та ЧЧХС (13,9 %); меншу тривалість холангіту $4,7 \pm 0,3$ доби проти $9,9 \pm 1,1$ доби, $1,7 \pm 0,9$ доби та $5,3 \pm 1,3$ доби відповідно; ІТХ 0,19 проти 1,96; 2,6; та 0,77 доби на 100 пацієнто-діб відповідно; найбільше кумулятивне виживання 252,2 доби (95 % ДІ: 207,5-297,1) проти 203,3 доби (95 % ДІ: 164,5-242,1; 94,8 доби (95 % ДІ:54,1-135,5 доби) та 95,0 діб (95 % ДІ:76,4-113,7) і кращі показники якості життя за шкалами фізичного та психологічного компонентів здоров'я. Водночас, не поступається іншим щодо клінічного успіху та динаміки зниження білірубіну.

Розроблений алгоритм паліативного лікування хворих з синдромом механічної жовтяниці внаслідок органічних стриктур позапечінкових жовчних проток, що передбачає ранги пріоритетності методів мініінвазивного лікування для високих і низьких стриктур на основі оцінки тривалості життя, ризику негативних результатів, та якості життя. Найвищий ранг пріоритету

при високих стриктурах належить зовнішньо-внутрішньому антеградному супрапілярному дрениванню жовчних проток, при низьких стриктурах – розробленій методиці зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання.

Ключові слова: злоякісна механічна жовтяниця, паліативне лікування, дренивання жовчних проток, стентування жовчних проток, зовнішньо-внутрішнє біліарно-єюнальне дренивання, ускладнення, кумулятивне виживання, якість життя.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ

здобувача Палиці Р.Я.

Основні наукові праці:

1. Сусак Я.М., Палиця Р.Я, Маркулан Л.Ю., Максименко М.В Інфекція жовчновивідних шляхів при паліативному дрениванні у хворих з хілярною злоякісною жовтяницею Медицина невідкладних станів, 2021, том 17, № , с. 94-101. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230653>.
2. Palytsya R., Markulan L., Tsema Ie., Dubenko D., Batiuk A., Susak Ya. Dynamics of the serum bilirubin level during bile ducts drainage in patients with hilar tumor stenosis and jaundice. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(03): 154-167. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.03.016>.
3. Сусак Я.М., Палиця Р.Я, Маркулан Л.Ю., Дирда О. О. Паліативне хірургічне лікування хворих з проксимальним пухлинним ураженням жовчних проток і синдромом жовтяниці Klinichna khirurgiia. 2020 November/December; 87(11-12):40-47. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.11-12.40.
4. Сусак Я.М., Маркулан Л.Ю., Палиця Р.Я, Наружно-внутреннее билиарно-єюнальное дренирование при паллиативном лечении дистальной механической желтухи Хирургия Восточная Европа, 2021, том 10, № 2, С. 205-219.

Апробація результатів дисертації:

1. Сусак Я.М., Палиця Р.Я., Маркулан Л.Ю. Біліарно-єюнальне дренивання жовчних проток при паліативному лікуванні злоякісної дистальної механічної жовтяниці. Міжнародної науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної хірургії: загальна, пластична та судинна хірургії». Київ, 30 – 31 жовтня 2021 р.
2. Сусак Я.М., Палиця Р.Я., Маркулан Л.Ю. Біліарно-єюнальне дренивання при паліативному лікуванні міханічної жовтяниці. XXX Ювілейна Міжнародна медична виставку Public Health. Київ, 6-8 жовтня, 2021 р.
3. Палиця Р. Я. Хоменко І. П. Гарматіна О. Ю Черезшкірна-черезпечінкова холангіостомія в комплексному діагностично-лікувальному підході при пухлинах жовчних протоків воріт печінки. VI Національний конгрес з міжнародною участю «Радіологія в Україні-2018» м. Ірпінь, 28-30 березня, 2018 р.
4. Палиця Р. Я. Хоменко І. П. Гибало Р. Використання мініінвазивних методик при лікуванні пацієнтів із високими та низькими блоками позапечінкових жовчних протоків при синдромі механічної жовтяниці. "Актуальні питання надання хірургічної допомоги та анестезіологічного забезпечення в умовах воєнного і мирного часу". м. Одеса 22 вересня 2017 р.
5. Палиця Р. Я. Хоменко І. П. Гибало Р. В. Макаров Г. Г. Антеградні мініінвазивні інтервенційні методики при захворюваннях гепато-панкреато-дуоденальної зони, що супроводжуються синдромом механічної жовтяниці. "Актуальні питання надання хірургічної допомоги та анестезіологічного забезпечення в умовах воєнного і мирного часу". Київ, 20-21 жовтня 2016 р.

SUMMARY

Palitsa R.Y. Internal-external antegrad drainage in surgical treatment of patients with organic extrahepatic stenosis bile ducts with mechanical jaundice syndrome. - Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health", specialty 222 "Medicine", - Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

Annotation content.

The research was conducted at the databases of the Department of Surgery with the Necessarian and Vascular Surgery of the National Medical University named after O.O. Bohomolets in the period from 2017 to 2021.

Patients with a mechanical jaundice, which is due to strictures of extrahepatic bile ducts of tumor genesis, during the first review of the doctor in 70-80% of cases are subject to palliative treatment. Decompression of bile ducts is the main direction to improve their state and increase life expectancy.

Many methods of decompression of bile ducts are proposed: antegrade and retrograde, with biliary drainage and stents, overlay of bili-dignistic anastomoses, but the choice of treatment method is still unspecified.

Each of the methods has its own disadvantages:

- Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) dismisses a patient with a loss of a large number of bile, which should be used by per os, and the presence of a lifeless port on the skin.
- Endoscopic retrograde biliary stenting (ERBS) is accompanied by a trauma of the pancreas with the probability of pancreatitis, reflux of duodenal content in the biliary paths in 100% of patients, which leads to cholangitis and blockage of the stent, the stent dislocation.
- Antegrade stenting limits the possibilities of stent sanitation.
- Bilio-digestive anastomoses are not always possible, especially with hilar strokes and carry risks inherent in surgical intervention.

Internal-external antegrad drainage involves the arrangement of drainage for a tumor into free bile ducts or duodenum, which provides natural evacuation of bile as such drainage has side openings above and below the tumor. At the same time, it is possible to leak the bile outside. Thoughts relative to the effectiveness of this approach are polar, because there was no differentiated analysis of its results depending on the location of the stricture and, accordingly, the distal end of drainage.

To solve issues regarding personalized choice of methodology of decompression of bile ducts (BD), there is a comprehensive comparative analysis, depending on the localization of stricture (high or low), but such studies have not yet been carried out.

The purpose of the work was to increase the effectiveness of palliative treatment of patients with organic stenosis of extrahepatic bile ducts with mechanical jaundice syndrome by justifying the choice of the method of mini-invasive interventions depending on the localization of stenosis and improvement of the method of internal-external biliary drainage.

The work had a number of tasks that provided for the determination of the most effective methods palliative treatment patients with a mechanical jaundice depending on the localization of stricture (proximal, distal). With proximal (high, hilar) strictures, there were relatively 4 techniques: PTBD, internal-external suprapapillary choledohostomy (IESCS), percutaneous transhepatic antegrade biliary stenting (PTABSt), ERBS (first stage of work); with distal (low) strictures, there were also comparatively 4 methods of PTBD, internal-external transpapillary choledohostomy (IETCS), ERBS and a methodology of internal-external biliary-ejunal drainage (IEBED) (a second stage of work) developed.

The criteria for inclusion in the study were: the presence of mechanical jaundice, the age of the patient of any gender from 18 years old, the impossibility The criteria of non-exclusion in the study were: a mechanical interference with cholericity without jaundice syndrome, age less than 18 years old, high anesthetic risk - ASA 4, multiple metastatic liver damage, ascites, hemorrhagic diathesis, inflammatory pulmonary diseases, urinary tract, coagulopathy (international

normalized ratio of INR more than 1,5), the presence of a stomach resection of the stomach for Bilrot-II or by Roux.

The points of the study were: clinical success of the procedure (decrease in the level of total serum bilirubin (TB) over 50% for 10 days after the procedure), the technical success of the procedure, the dynamics of reducing total TB and achieving control values of total TB $34.1 \mu\text{mol} / \text{L}$ ($2 \text{ mg} / \text{dl}$) and $85.5 \mu\text{mol} / \text{L}$ ($5 \text{ mg} / \text{dl}$) for which it is possible to use certain chemotherapy schemes, frequency and nature of complications of manipulation, cholangite frequency, index of cholangitis duration - ICD (number of days of cholangitis duration per 100 patient-days), the frequency of seeding of microflora and its character (in the presence of external drainage), cumulative survival, quality of life of patients with disease (MOS SF-36 scale). a radical operation.

Groups of patients (created in accordance with the methods of decompression of bile duct), which entered into the first and second stages, were statistically not differed in age, article, causes of mechanical jaundice, TNM tumor criteria, stage of process, concomitant diseases, medium values of total TB of blood serum, average term jaundice to treatment, all $p > 0.05$.

We found that in patients with mechanical jaundice all methods of decompression of biliary tract, both in the case of high, and in the case of low strictures, have statistically the same high clinical efficacy that ranges from 82% to 96.2%.

The dynamics of TB reduction during a two-month observation period is also not different between the groups of each steps, both in terms of average values and in relation to the output values. In all groups, the largest rates of lower levels of TB were observed during the first 10 days (about 60.0%). From the 10th to the 60th day, the decrease in the level of TB occurred approximately 20% of the original.

There were also no significant differences in the percentage of patients in which TB decreased to control points at a certain period of time. Thus, achieving the level of $\text{TB} \leq 34.2 \mu\text{mol} / \text{L}$ ($2 \text{ mg} / \text{dl}$) in a month was a high stricture of 12.5% to 17.9%, ($p = 0.308$); at low strictures - from 12,% to 16.0% ($p = 0.751$); To a value

of 85.5 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (5 mg / dl) with high strictures from 77.3% -85.9% ($P = 0.909$), at low strictures - from 52% to 66.2% (0.735).

With the help of linear regression analysis, it has been established that the percentage of TB reduction in a month after decompression of the bile duct does not depend on the initial value of TB as at high (linear $R^2 = 0.041$), and low strokes (linear $R^2 = 0.136$).

Consequently, in relation to the technical and clinical success of the techniques used for palliative treatment of high strictures and techniques used to treat low strictures were statistically equally effective, and in these indicators, it is impossible to give it.

An analysis of the results of palliative decompression hilary stricture showed that the frequency of complications was significantly less than the use of methods of drainage of BD (11.5% - 16.7%) compared to the stenting techniques (46.4% - 70.6%). The most common complication was cholangitis: in a group of PTABSt 32.1%, in the ERBS group - 64.7%; and pancreatitis (41.2%) in the ERBS Group.

Advantages on the frequency of complications in groups where drain were performed, due to a smaller percentage of cholangitis and the lack of pancreatitis in the postoperative period.

The course of cholangitis in groups with drainage of BD also differed from the stenting groups a greater term of the time of the procedure before its occurrence and less duration. Thus, the average term before the emergence of cholangitis from the moment the procedure was in the group of PTBD 68.8 ± 14.7 days, in group of IESCS - 90.7 ± 42.0 days, in the PTABSt group - $47.4 \pm 10,5$ days, and 40.1 ± 5.7 days in the ERBS group (all $P > 0.05$).

The average duration of cholangite in groups of PTBD and IESCS, were similar and amounted to 5.5 ± 0.3 days and 5.3 ± 0.3 days ($P > 0.05$) and significantly differed from such in the PTABSt group - $9, 6 \pm 0.5$ days ($p < 0.01$) and the ERBS group - 10.3 ± 0.7 days ($P < 0.01$).

An analysis of the magnitude of the ICD showed that they were reliably smaller in the IESCS groups and PTBD respectively 0.45 and 1.04 days per 100 patient-days, compared with those in the groups of ERBS and PTABSt, respectively, 6.68 and 3.03 days. 100 patient days.

The presence of listed complications affected the cumulative survival of patients. It was the largest in the group of IESCS an average of 135 days (95% DI: 97.7-172.3 days), the smallest - in the ERBS group - 90.6 days (95% DI: 68.7-112.4 days) ($P = 0.069$) and PTBD - 88.2 days (95% DI: 65.9-110.4 days) ($P = 0.033$), in the PTABSt group - 101.2 days (95% DI: 78.9-123, 4 days) ($P = 0.107$ compared to the IESCS group).

Cumulative survival was larger in patients with the IESCS group compared to other groups, but did not reach statistical significance.

In general, the presence of episodes of cholangitis in patients was associated with a lower life expectancy (89.0 days (95 DI: 72.1-105.9 days)) by patients without cholangitis (111.7 days (95 DI: 93.2, -130.3 days)) but not reliable, $p = 0.99$.

Multifactor linear regression analysis with the involvement of such factors as the patient's age, gender, BMI, tumor process according to TNM classification, stage of tumor process, weight loss, diabetes mellitus, duration of jaundice to surgery, presence of cholangitis to surgery, ischemic heart disease, level of general Bilirubin to surgery, percentage of drained liver, cholangite after surgery, the ICD, pancreatitis after surgery showed that only the ICD was an independent factor associated with a decrease in survival duration (linear $R^2 = 0.592$).

That is, the duration of cholangitis affects the life expectancy of patients. Given this fact, the best prospects for life expectancy have patients with IESCS groups, the worst groups of the ERBS.

During two months after the decompression of BD in the case of a hilar stricture in the groups of IESCS and PTABS, an improvement in the average values of all the components of the quality of life of patients was noted. In the PTBD group, a decrease in the average score of the psychological component of health (as a result of deterioration of social functioning and mental health) which was the smallest 23.7

± 2.7 points compared to other groups. The ERBS group differed in the minimum dynamics of physical and psychological components of health (as a result of deterioration of the general health indicator and weak dynamics of role physical and psychological functioning).

Thus, in patients with a proximal block in case of technical success of the decompression of BD, none of the procedures are advantaged to eliminate the jaundice syndrome, but these techniques can be distributed according to the priority of execution regarding the minimum value of foreign effects and increase life expectancy as follows: the priority of high rank has a method IESCS, method of PTABSt has an average priority rank, methods of PTBD and ERBS have a low priority rank.

In patients with mechanical jaundice due to distal strictures of BD methods of external drainage, accompanied by a loss of bile; Endoscopic retrograde biliary stenting is deprived of this disadvantage, but is associated with duodenobiliary reflux, reflux cholangitis, which negatively affects the quality of life, survival, patency of the stent. Our data also confirms the negative role of cholangitis precisely in patients with ERBS.

Taking into account these facts for the treatment of low biliary ducts stricture, we were dissolved and introduced into clinical practice with the method of internal-external biliary-ejunal drainage (IEBED) and relatively its results with other methods of palliative treatment of distal mechanical jaundice. For IEBED, a biliary drainage drained bile from choledoch in the initial hinges of the small intestine due to the presence of two groups of side openings (proximal and distal), between which the drainage tube is devoid of holes at a distance from the distal tumor boundary to the initial loops of the tumor.

IEBED using the proposed drainage is carried out by means of percutaneous access. At the same time, the end of drainage with a distal group of lateral openings is placed on a duodenic transition in the initial loops by ejunum, the proximal group of side openings is located in the enlarged bile ducts over the stenosis

An analysis of the results of palliative decompression of low strictures showed that significant complications arose in 12 (11.7%) patients in the PTBD group, at 11 9 (47.4%) in the IETCS group, 16 (64.0%) in the ERBS Group and 5 (17.2%) in the IEBED group. According to the number of patients with significant complications of the PTBD group and IEBED, they did not differ statistically, as well as the IETCS groups and ERBS. ($p > 0.05$). Instead, the frequency of significant complications in groups where the distal end of the drainage or stent did not have a contact with the duodenum content was significantly less than the frequency of complications in each of the groups where stenting was performed ($p < 0.05$). In groups of PTBD, IEBED, in the event of complications there was one kind of one, in the ERBS and IETCS group to 2 species in one patient; The most common complication was cholangitis.

Advantages on the frequency of complications in groups where the drainage performed without contact of the lumen drainage with duodenal content were due to a smaller percentage of cholangitis and the absence of pancreatitis in the postoperative period.

The course of cholangitis in the group of IEBED was different from other groups to its occurrence of its occurrence from the time of the procedure (all $P < 0.05$), and a lower duration (all $P < 0.05$ except for the group of PTBD - $P = 0.082$).

The shortest possible time to the emergence of cholangitis was in the IETCS group (34.5 ± 9.9 days), but differed reliably only from the group of IEBED (106.7 ± 38.4 days), $P = 0.044$.

Relatively longest duration of cholangitis was noted in the ERBS group (9.9 ± 0.5 days) compared to other groups, all $P < 0.05$.

The analysis of the ICD value showed that it was reliably smaller in the IEBED group (0.19 per 100 patient-days) in relation to other groups. In turn, the ICD was reliably larger in the IETCS groups and ERBS, respectively 2.6 and 1.96 days per 100 patient-days in relation to the group of PTBD - 077 days per 100 patient-days.

A comparative analysis of cumulative survival of patients showed that it was largest in the group of IEBED an average of 252.2 days (95% di: 207,5-297,1), all $P < 0,01$ compared to other groups.

In turn, cumulative survival was reliably larger ($P < 0.01$) in the ERBS Group, an average of 203.3 days (95% di: 164.5-242.1 days) compared with the Groups of PTBD and IETCS, between which the indicator of substantial differences was not - 95.0 days (95% di: 76.4-113.7 days) and 94.8 days (95% di: 54.1-135.5 days).

The main objective of the developed operation was to increase the duration of survival of patients with a distal block by creating conditions for minimizing duodenobilar reflux and frequency and duration of reflux cholangitis. In two groups - IETCS and ERBS, there is a very high probability of reflux of duodenal content in HP through respectively drainage and stent. An analysis of the influence of episodes of cholangite for survival in these groups confirmed our assumption.

Thus, in the presence of episodes of cholangitis, the duration of survival on average was 122.9 days (95 di: 92,6-153,2 days), in their absence - 173,6 days 95 ° C: 128,5 -219,1 days) $P = 0.049$. At the same time, the factor of cholangitis did not influence survival in patients with group of IEBED.

Life quality assessment showed a low level in all groups in all scales of physical and psychological components of health.

Two months after decompression of the bile ducts in the PTBD group, a decrease in the psychological component of health is an average of 6.9 ± 1.2 points (as a result of deterioration of social functioning by 12.5 ± 5.0 points and mental health at $11, 1 \pm 1.8$ points), which is primarily due to the need for constant care of a bile package, as well as a deterioration of digestion of food.

Two months after IETCS, a slight improvement of the integrative indicators of physical (an average of 5.2 ± 1.2 points) and psychological components of health (by 11.7 ± 1.3 points) was noted.

Increasing the physical component of health is mainly due to the improvement of the BP indicator (corresponding to a decrease in pain) an average of 22.3 ± 4.6 points), and increasing the psychological component of health is associated with the

improvement of social (on the $36,5 \pm 4,7$ points) and role functioning caused by emotional state (by $40,2 \pm 4,4$ points).

Minimum physical dynamics (an average of 2.0 ± 1.9 points) and psychological components of health (an average of 4.7 ± 2.2 points) as a result of deterioration of the general health indicator and weak dynamics of role physical and psychological functioning It was noted in patients with ERBS Group.

In the group of IEBED two months later, an increase in the average values of physical (an average of 8.6 ± 1.1 points) and psychological components (an average of 13.0 ± 1.1 points) are noted and improving the average values of all SF-36 scales components. Notes that the presence of external drainage adversely affect the performance such as vitality, social functioning, role functioning, mental health. on the contrary the value of these indicators increased. that is, patients can perform a social role, and not to avoid intercourse. However, a decrease in pain syndrome, role functioning caused by physical condition, etc.

As a result, in two months, the physical component of health was smaller (39.1 ± 1.3 points) in the ERBS group compared to the PTBD group (46.2 ± 1.4 points) and a group of IEBED (47.3 ± 1.3 points), $p < 0.05$. In turn, the highest score of the psychological component of health (PCS) was the smallest in the PTBD group (22.6 ± 0.9 points), and in the ERBS group (34.0 ± 1.1 points) is significantly smaller than in the IETCS group (40.3 ± 1.1 points) and IEBED (41.9 ± 1.1 points).

The obtained data allow to distribute the methods of palliative treatment of mechanical jaundice, due to the distal block of biliary tract as follows: high priority rank has a developed methodology of IETCS, the average rank of priority technique of ERBS, low priority rank of the methodology of PTBD and IETCS.

Scientific novelty of the results obtained.

For the first time on the basis of a comprehensive comparative analysis of the main methods of treating mechanical jaundice in high and low organic strictures of extrahepatic bile ducts, the rate of decrease in general TB to achieve clinical success (by 50% for 7-10 days) and targeted therapeutic levels ($34.1 \mu\text{mol} / \text{L}$ and $85.5 \mu\text{mol} / \text{L}$) for which it is possible to use certain chemotherapy schemes.

For the first time it was found that palliative methods of decompression of bile ducts in mechanical jaundice provide statistically the same dynamics of reducing the level of total TB, the main difference between which was the largest rates of decrease during the first 10 days (about 60.0%) with subsequent slowing of 10th to 60- Her days by about 20% of the weekend.

For the first time it has been established that the percentage of decrease in total TB after decompression of the bile duct does not depend on its upward level, therefore, at low initial concentrations, the target indicators are faster achieved to carry out appropriate chemotherapy.

For the first time, an indicator of integrative reflection of the duration of cholangitis (the index of the cholangite duration - ICD), as the number of days of duration of cholangitis per 100 patient-days, was proposed, and which allows you to compare the results of various methods and with different duration of patients survival. It is shown that the index of duration of cholangitis is an independent factor associated with a decrease in the duration of survival.

The practical significance of the results obtained and their implementation in practice.

The definition of the most frequent complications and their structure directs the efforts of practical doctors on their prevention and elimination.

The development of the method of of internal-external biliary-ejunal drainage for palliative treatment of patients with mechanical jaundice syndrome due to the distal organic stricture of extrahepatic bile ducts contributes to the prevention of duodenobiliary reflux and reflux cholangitis.

The original probe has been developed for internal-external biliary drainage that allows effectively to implement this technique.

Development of the algorithm of palliative treatment of patients with mechanical jaundice syndrome as a result of organic BD stricture, which involves ranks of prioritization of methods of mini-invasive treatment for high and low strictures will facilitate the practical doctor to choose the best option for a particular patient.

In the dissertation, the theoretical generalization and a new solution to the scientific task of increasing the effectiveness of palliative treatment of patients with a mechanical jaundice syndrome due to organic extrahepatic bile ducts stenosis with by justifying the method of mini-invasive interventions depending on the localization of stenosis and improvement of the method of internal-external biliary-ejunal drainage.

We showed that the clinical success of the methods of palliative decompression of the bile duct varies in the range from 82.0% to 96.2% and no significantly differs from the methods used and localization of stricture.

It has been established that according to a linear regression analysis, the ascending level of TB does not affect the percentage of its decrease (linear $R^2 = 0.041$). Regardless of the use of methodology and localization of stricture, the highest rate of decrease in TB occurs during the first 10 days (about 60.0%). From the 10th to the 60th day, the rate of falling of its concentration decreased by about 20% of the source in all groups of patients. There were no significant differences in the percentage of patients in which TB decreased to control points at a certain period of time. Thus, achieving the level of $TB \leq 34.2 \mu\text{mol} / \text{L}$ (2 mg / dl) in a month was a high stricture of 12.5% to 17.9%, ($p = 0.308$); at low strictures - from 12,0% to 16.0% ($p = 0.751$); to a value of $85.5 \mu\text{mol} / \text{L}$ (5 mg / dl) with high strictures from 77.3% -85.9% ($p = 0.909$), at low strictures - from 52% to 66.2% ($p = 0.735$).

In the case of a palliative decompression of hilar strictures, the frequency of complications was significantly less than the use of drainage techniques (11.5% - 16.7%) compared with the method of stenting (46.4% - 70.6%). The most common complication was cholangite: in a group of zchesta 32.1%, in the ERBS group - 64.7% and pancreatitis (41.2%) in the ERBS Group. When applying methods of drainage cholangitis arose significantly later (68.8 ± 14.7 days and 90.7 ± 42.0 days vs. 40.1 ± 5.7 days and 47.4 ± 10.7 days), had a lower duration ($5, 5 \pm 0.3$ days and 5.3 ± 0.3 days versus 9.6 ± 0.5 days and 10.3 ± 0.7 days) and the index of cholangitis duration (0.45 days and 1.04 days against 6.68 days and 3.03 days per 100 patient-days) respectively in groups of PTBD, IESCS, PTABSt and ERBS.

When applying methods of palliative decompression of bile ducts in the case of hilar (high, proximal) strictures cumulative survival was the longest in the group of IESCS - in the middle of 135 days (95% di: 97.7-172.3), the smallest in the ERBS group - 90.6 days (95% di: 68,7-112,4) ($P = 0,069$), and the PTBD group - 88,2 days (95% di: 65,9-110,4) ($p = 0,033$), in the zchest group - 101.2 days (95% di: 78.9-123.4 days) ($P = 0.107$ compared to the IESCS group). Multifactor linear regression analysis found that an index of cholangite duration (linear $R^2 = 0.592$) is indicated by an independent factor associated with a decrease in the duration.

During two months after the decompression of the bile ducts in the case of a hilar stricture in the groups of IESCS and PTABSt, an improvement in the average values of all components of the quality of life of patients was noted. In the PTBD group, a decrease in the average score of the psychological component of health (as a result of deterioration of social functioning and mental health) which was the smallest 23.7 ± 2.7 points compared to other groups. The ERBS group differed in the minimum dynamics of physical and psychological components of health (as a result of deterioration of the general health indicator and weak dynamics of role physical and psychological functioning).

The developed method of IEBED has a smaller frequency of cholangitis (10.3%) compared to retrograde endoscopic stenting (36.0%), internal-external transpapillary choledohostomy (31.6%), and PTBD (13.9%); a lower duration of cholangite 4.7 ± 0.3 days versus $9.9 \pm 1/1$ days, 1.7 ± 0.9 days and 5.3 ± 1.3 days respectively; ICD 0.19 vs. 1.96; 2.6; and 0.77 days per 100 patient-diba respectively; The largest cumulative survival of 252.2 days (95% di: 207,5-297,1) versus 203.3 days (95% di: 164,5-242,1; 94,8 days (95% di: 54,1 -135,5 days) and 95.0 days (95% di: 76,4-113,7) and the best quality indicators of life on the scales of physical and psychological components of health. At the same time, it is not inferior to the clinical success and the dynamics of decrease TB.

The algorithm of palliative treatment of patients with mechanical jaundice syndrome due to extrahepatic bile ducts stenosis, which involves ranks of prioritization of mini-invasive treatment methods for high and low strictures based

on life expectancy, risk of negative results, and quality of life. The highest rank of priority at high strictures belongs to internal external antegrad drainage of bile ducts, with low strictures - a developed method of internal-external biliary-ejunal drainage.

Key words: malignant mechanical jaundice, palliative treatment, drainage of bile duct, stenting of bile duct, internal-external biliary-ejunal drainage, complications, cumulative survival, quality of life.

Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	33
ВСТУП.....	35
РОЗДІЛ 1.....	43
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАЛІАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ МЕХАНІЧНОЇ ЖОВТЯНИЦІ СПРИЧИНЕНОЇ ОРГАНІЧНИМИ СТЕНОЗАМИ ПОЗАПЕЧІНКОВИХ ЖОВЧНИХ ПРОТОК.....	43
1.1 Синдром механічної жовтяниці: визначення, етіологія, патогенез та ускладнення	43
1.1.1 Структура етіологічних чинників злоякісної механічної жовтяниці	43
1.1.2 Патогенез та ускладнення синдрому механічної жовтяниці	47
1.2 Діагностика та методи обстеження хворих на органічні стриктури позапечінкових жовчних проток	50
1.3 Паліативне хірургічне (мінінвазивне) лікування механічної жовтяниці	55
1.3.1 Характеристика біліарних дренажів та стентів.....	59
1.3.2. Характеристика ускладнень мінінвазивних процедур.....	60
1.3.3 Вибір мінінвазивного метода декомпресії жовчних проток	64
1.3.4 Ефективність черезшкірно-черезпечінкового зовнішньо-внутрішнього дронування жовчних проток.....	68
1.4. Оцінка впливу декомпресії жовчних проток на якість життя хворих з механічною жовтяницею.....	72
РОЗДІЛ 2.....	77
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	77

	31
2.1 Дизайн дослідження.....	77
2.2 Методики декомпресії жовчних проток	81
2.2.1 Методика зовнішньо-внутрішнього дренивання жовчних проток .	88
2.2.3 Методика антеградного стентування жовчних проток	90
2.2.4. Методика ретроградного біліарного стентування.....	91
2. 3 Загальна характеристика хворих	93
2. 4. Методи статистичного аналізу даних	98
РОЗДІЛ 3.....	100
Незалежний порівняльний аналіз ефективності мініінвазивних методів паліативного лікування хворих з проксимальними злоякісними стриктурами жовчних проток	100
3.1. Загальна характеристика груп хворих з проксимальною механічною жовтяницею	100
3.2. Результати черезшкірної черезпечінкової холангіостомії.....	104
3.3. Результати зовнішньо-внутрішньої супрапапілярної холангіостомії	109
3.4. Результати черезшкірного черезпечінкового антеградного ендобіліарного стентування.....	113
3.5. Результати ендоскопічного ретроградного біліарного стентування ..	118
3.6. Порівняльна оцінка результатів біліарної декомпресії в групах дослідження	122
3.6 Порівняльна оцінка якості життя хворих	133
РОЗДІЛ 4.....	141
Незалежний порівняльний аналіз ефективності методів паліативної декомпресії жовчних проток у хворих з синдромом механічної жовтяниці внаслідок дистальних стриктур.....	141

4.1. Методика зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання	141
4.1.1 Обґрунтування методики зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання	141
4.1.2 Технічні особливості виконання зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання	143
4.2. Загальна характеристика груп хворих з проксимальною злоякісною механічною жовтяницею	147
4.3 Результати черезшкірної черезпечінкової холангіостомії	150
4.4. Результати зовнішньо-внутрішньої транспапілярної холангіостомії ..	154
4.5. Результати ендоскопічного ретроградного біліарного стентування ..	159
4.6. Результати зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання	165
4.7. Порівняльна оцінка результатів декомпресії жовчних проток в групах дослідження	169
4.8 Порівняльна оцінка якості життя хворих	179
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	188
ВИСНОВКИ	198
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	201
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	202
ДОДАТОК 1	231

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БС	Біліарна стриктура
ДПК	Дванадцятипала кишка
ЕРБС	Ендоскопічне ретроградне біліарне стентування
ЕРХПГ	Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
ЕТПБ	Ендоскопічна транспапілярна біопсія
ЖП	Жовчні протоки
ЖВШ	Жовчовивідні шляхи
ЗБ	Загальний білірубін
ЗВБЄД	Зовнішньо-внутрішнє біліарно-єюнальне дронування
ЗВСХС	Зовнішньо-внутрішня супрапапілярна холангіостомія
ЗВТХС	Зовнішньо-внутрішня транспапілярна холангіостомія
ЗЖП	Загальна жовчна протока
ЗПП	Загальна печінкова протока
ЗМЖ	Злоякісна механічна жовтяниця
ІДУЗД	Інтрадуктальне ультразвукове дослідження
ІТХ	Індекс тривалості холангіту
МЖ	Механічна жовтяниця
МРТ	Магніторезонансна томографія
МРХПГ	Магніторезонансна холангіопанкреатографія
МСКТ	Мультиспиральна комп'ютерна томографія
МСКТАГ	Мультиспиральна комп'ютерна ангиографія
ПЕТ	Позитронно-емісійна томографія
ПЗ	Підшлункова залоза
СРМС	Саморозширювані металеві стенти (SEMS)
УЗД	Ультразвукове дослідження
ХК	Холангіокарцинома
ХГ	Холангіографія
ЧЧАЕСТ	Черезшкірне черезпечінкове антеградне ендобіліарне стентування
ЧЧХГ	Черезшкірна чрезпечінкова холангіографія
ЧЧХС	Черезшкірна черезпечінкова холангіостомія
ЯЖ	Якість життя
SEMS	Металеві стенти, що самостійно розширюються (Self-expandable metal stents)
PF	Фізичне функціонування (Physical Functioning)
RP	Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning)
BP	Інтенсивність болю (Bodily pain)
GH	Загальний стан здоров'я (General Health)
VT	Життєва активність (Vitality)
SF	Соціальне функціонування (Social Functioning)

RE	Рольове функціонування, що обумовлене емоційним станом (Role-Emotional)
MH	Психічне здоров'я (Mental Health)
PCS	Фізичний компонент здоров'я (Physical Component Summary)
MCS	Психологічний компонент здоров'я (Mental Component Summary)

ВСТУП

Синдром механічної жовтяниці характеризується жовтяничним забарвленням шкіри та слизових оболонок внаслідок накопичення в тканинах надлишкової кількості білірубіну, обумовленого порушенням відтоку жовчі з ЖП, при наявності перешкоди до виділення білірубіну з жовчу в кишечник [1].

Під злоякісною механічною жовтяницею розуміють синдром механічної жовтяниці зумовлений інфільтрацією або стисненням позапечінкових ЖП злоякісною пухлиною або метастазами [2].

Обструктивна жовтяниця спричиняє різні патофізіологічні наслідки, включаючи місцевий вплив на жовчне дерево та системні прояви. Тиск в жовчних шляхах може сягати 30 см H₂O при повній перешкоді, але виведення жовчі з печінкової клітини переривається вже при тиску 10–15 см H₂O [3]. Холестаз створює умови зростанню та розмноженню мікробів у жовчі і виникненню холангіту. Підвищений біліарний тиск сприяє переміщенню бактеріальної інфекції в жовчні канали, печінкові вени та перигепатичну лімфатичну систему, що спричинює бактеріємію [4]. Холестаз впливає на мікроциркуляцію і печінковий кровоток, що пояснює погіршення детоксикаційної, бар'єрної, синтетичної й інших функцій печінки. Знижена синтетична здатність призводить до низького рівня альбуміну, факторів згортання та імуноглобулінів, таких як IgA. Також було відзначено збільшення рівня прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6) [5].

Блокування поступлення жовчних солей у кишечниковому тракті спричиняє проліферацію нормальної мікробної флори, дисфункцію слизового бар'єру кишечника, транслокацію бактерій і, зрештою, збільшує всмоктування ендотоксину [6]. Недостатність кишечкового бар'єру, включаючи імунологічні, біологічні та механічні порушення, призводить до збільшення проникності кишечника [7], що відіграє ключову роль у розвитку септичних та ниркових ускладнень.

Підвищене всмоктування ендотоксину кишкового походження в поєднанні з дисфункцією печінки, призводить до синдрому системної запальної відповіді, та поліорганної недостатності. Ці системні ефекти проявляються гемодинамічною нестабільністю та гострою нирковою недостатністю [8], яка виникає у 10% випадків з обструктивною жовтяницею і пов'язане з високим рівнем смертності, що сягає до 70% -80%.

Хворі з механічною жовтяницею, яка обумовлена стриктурами позапечінкових ЖП пухлинного генезу, під час першого огляду лікарем у 70-80 % випадків підлягають лише паліативному лікуванню [9, 10].

Паліативна декомпресія жовчного дерева на даний час є єдиним методом допомоги таким хворим: зменшення болю, симптомів, що пов'язані із жовтяницею і в ряді випадків проведення хіміотерапії [11]. Декомпресія ЖП не тільки покращує якість життя хворих, але і збільшує виживаність [12]. Вибір метода декомпресії ЖП дотепер дискутується [13]. Принципово існує два шляхи дренивання ЖП антеградний і ретроградний [14, 15, 16], також можлива їх комбінація [17, 18, 19]

Кожен з методів має свої недоліки і переваги.

Черезшкірне-черезпечінкове дренивання ЖП прирікає хворого на втрату великої кількості жовчі, яку необхідно вживати per os, та наявність пожиттєвого порту на шкірі [17], можливість імплантаційного метастазування вздовж траєкторії проходження дренажу [20, 21]. Натомість сьогодні методика відносно нескладна і найменш кошторисна з існуючих.

Ретрорадне стентування, хоча і вважається деякими авторами методом вибору паліативного лікування дистальної обструкції [22] супроводжується травмою Фатерового сосочка, підшлункової залози з ймовірністю виникнення кровотечі, панкреатиту [23], рефлюксом дуоденального вмісту в жовчні шляхи у 100 % хворих [24, 25], що призводить до холангіту і закупорки стенту [14], дислокацією стента [26, 27]. Окрім того, можливе вrostання пухлини через вічки стента, або розростання пухлини над стентом з порушенням його

прохідності [28]. Стенти погано піддаються санації та заміні [29] і відносно дорогі.

Натомість вони забезпечують внутрішнє дренивання жовчі.

Черезшкірне антеградне стентування обмежує можливості санації стента, при порушенні її прохідності або проростанні пухлиною. Водночас, як і при ретроградному стентуванні немає втрати жовчі і негативних наслідків, що з цим пов'язані.

Білідигестивні анастомози не завжди можливі, особливо при гілярних стриктурах і несуть в собі ризики, властиві оперативним втручанням.

Черезшкірно-черезпечінкове зовнішнє-внутрішнє дренивання передбачає заведення дренажу за пухлину у вільні жовчні протоки або ДПК, зберігаючи природню евакуацію жовчі, поєднуючи в собі переваги черезшкірного дренивання і стентування, але в літературі думки відносно ефективності цього підходу полярні [22, 30, 32, 33, 31], адже не проводився диференційований аналіз його результатів залежно від розташування стриктури і, відповідно, дистального кінця дренажу.

В літературі переважно надається порівняльна оцінка двох методик, або результати застосування однієї методики із використанням різних за властивостями стентів [23, 34, 35, 36, 37].

Залишається не вирішеним питання профілактики рефлюкс холангіту, який є однією з причин скорочення терміну прохідності стента [24, 25] і зменшення тривалості життя хворих [38, 39, 40]. За допомогою дуоденографії з барієм, було показано, що після ЕРБС дуодено-біліарний рефлюкс виникає у 100% хворих, [24, 25], який асоціюється з інфікуванням ЖП такими мікроорганізмами як *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas Enterococcus cloacae* і іншими, стійкими до поширених антибіотиків [14].

Для зменшення частоти стент-асоційованого холангіту було розроблено стенти з антирефлюксною клапаном різної форми (у формі соска, воронки, конуса вітропокажчики) і довжини [41, 42, 39, 25]. Попередні дані свідчать, що такі стенти можуть бути потенційно корисні, проте необхідні додаткові

дослідження [43]. У той же час показано, що вони мають аналогічні з безклапанними металевими стентами показники часу прохідності [42], але відрізняються схильністю до дислокації [43] і не знайшли широкого використання [43].

Для вирішення питань, щодо персоніфікованого вибору методики декомпресії ЖП необхідний їх комплексний порівняльний аналіз, залежно від локалізації стриктури (високої чи низької) але таких досліджень дотепер не було здійснено.

Мета роботи: підвищення ефективності паліативного лікування пацієнтів з органічними стенозами позапечінкових жовчних проток з синдромом механічної жовтяниці шляхом обґрунтування вибору методу мініінвазивних втручань залежно від локалізації стенозу та удосконалення методики зовнішньо-внутрішнього дуодено-еюнального дренивання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри хірургії №4 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця на тему: «Комбіновані мініінвазивні технології в лікування хворих з обструктивними захворюваннями органів гепатопанкреатобіліарної зони № 0121U108878.

Дисертант є співвиконавцем фрагменту даної теми.

Завдання дослідження

1. Дослідити темп зниження рівня загального білірубіну у разі застосування методик паліативної декомпресії жовчних проток у хворих з синдромом механічної жовтяниці залежно від локалізації стриктури (проксимальної або дистальної).
2. Вивчити особливості динаміки зниження білірубіну в післяопераційному періоді за різних методик паліативного лікування, варіантів стриктур жовчовивідних проток та висхідного рівня загального білірубіну.
3. Визначити частоту, види та особливості ускладнень методів паліативної декомпресії жовчних проток у разі гілярних та дистальних стриктур.

4. Дослідити кумулятивне виживання та визначити незалежні фактори ризику при застосуванні методів паліативної декомпресії стриктур жовчних проток.
5. Дослідити якість життя хворих при застосуванні методів паліативної декомпресії стриктур жовчних проток різної локалізації.
6. Розробити методику зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання для запобігання дуоденобіліарного рефлюксу і зменшення ймовірності холангіту при паліативному лікуванні дистальних біліарних стриктур та порівняти її ефективність з існуючими.
7. Розробити обґрунтований алгоритм вибору методу паліативного лікування проксимальних та дистальних стриктур жовчних проток на основі запропонованих рангів пріоритетності операцій.

Предмет дослідження – результати паліативного лікування механічної жовтяниці, обумовленої органічними стенозами позапечінкових жовчних проток, ефективність розробленої методики декомпресії жовчних проток.

Методи дослідження – клінічні, лабораторні, рентгенологічні, бактеріологічні, оцінка якості життя, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше на підставі комплексного порівняльного аналізу основних методик лікування механічної жовтяниці при високих і низьких органічних стриктурах позапечінкових жовчних проток визначено темпи зниження рівня загального білірубіну щодо досягнення клінічного успіху (на 50 % протягом 7-10 діб) та таргетних терапевтичних рівнів (34,1 мкмоль/л та 85,5 мкмоль/л), за яких можливо застосування певних схем хіміотерапії.

Вперше з'ясовано, що паліативні методи декомпресії жовчних проток при механічній жовтяниці забезпечують статистично однакову динаміку зниження рівня загального білірубіну, основною відмінністю якої було найбільші темпи зниження протягом перших 10 діб (біля 60,0 %) з подальшим сповільненням 10-ї до 60-ї доби приблизно на 20 % від вихідного.

Вперше встановлено, що відсоток зниження загального білірубіну після декомпресії жовчних проток не залежить від його висхідного рівня тому при низьких вихідних концентраціях швидше досягається цільові показники для проведення відповідної хіміотерапії.

Вперше було запропоновано та розраховано показник інтегративного відображення тривалості холангіту (індекс тривалості холангіту - ІТХ), як кількість днів тривалості холангіту на 100 пацієнто-днів, і який дозволяє співставляти результати за різних методик та з різною тривалістю виживання хворих. Показано, що саме індекс тривалості холангіту є незалежним чинником, пов'язаний із зменшенням тривалості виживання.

Практичне значення отриманих результатів та їх впровадження в практику.

Визначення найчастіших ускладнень та їх структури спрямовує зусилля практичних лікарів на їх профілактику та усунення.

Розроблення методики зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання для паліативного лікування хворих з синдромом механічної жовтяниці внаслідок дистальних органічних стриктур позапечінкових жовчних проток сприяє запобіганню дуодено-біліарного рефлюксу і рефлюкс-холангіту.

Розроблення оригінального зонду для зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання дозволяє ефективно реалізувати дану методику.

Розроблення алгоритму паліативного лікування хворих з синдромом механічної жовтяниці внаслідок органічних стриктур позапечінкових жовчних проток, що передбачає ранги пріоритетності методів мініінвазивного лікування для високих і низьких стриктур полегшуватиме практичному лікарю вибір найкращого варіанту операції для конкретного хворого.

Особистий внесок дисертанта отриманих результатів наукових досліджень. Вибір теми належить науковому керівнику професору Я.М. Сусаку. Наукова робота є особистою працею автора. Автор самостійно

визначив напрямок дослідження, провів пошук і аналіз літератури, сформував мету роботи, провів відбір хворих та клінічне обстеження, здійснив статистичну обробку даних, їх аналіз та узагальнення сформулював висновки і практичні рекомендації роботи. Автору належить ідея методики зовнішньо-внутрішнього біліарно-еюнального, яка покращує результати лікування низьких біліарних стриктур за рахунок профілактики рефлюкс-холангіту. Автором розроблений диференційований алгоритм паліативного лікування хворих, що передбачає ранги пріоритетності мініінвазивних методів декомпресії жовчних проток.

Здобувач самостійно здійснив написання розділів дисертації, підготував до публікацій і доповідей на конференціях матеріали наукових робіт.

У наукових роботах, які виконані в співавторстві, автор реалізував свої наукові ідеї. Співавтор наукових робіт надавали технічну допомогу, допомогу в діагностичному та лікувальному процесі.

Апробація результатів дисертації.

Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної хірургії: загальна, пластична та судинна хірургії». (Київ, 30 – 31 жовтня 2021 р.); Науково-практична конференція "XXX Ювілейна Міжнародна медична виставка Public Health" (Київ, 6-8 жовтня 2021 р.); VI Національний конгрес з міжнародною участю "Радіологія в Україні-2018" (Ірпінь 28-30 березня 2018 р.); науково-практична конференція "Актуальні питання надання хірургічної допомоги та анестезіологічного забезпечення в умовах воєнного і мирного часу" (Одеса, 22 вересня 2017 р.); науково-практична конференція "Актуальні питання надання хірургічної допомоги та анестезіологічного забезпечення в умовах воєнного і мирного часу" (Київ, 20-21 жовтня 2016 р.)

Публікації.

Основні результати дисертаційного дослідження в повному обсязі висвітлені в 7 наукових роботах, з них 1 стаття у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до Організації економічного

співробітництва та розвитку та/або Європейського Союзу, 3 статті у наукових фахових журналах, рекомендованих МОЗ України, 3 - у матеріалах і тезах науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 232 сторінках друкованого тексту і складається з наступних розділів: вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список використаних літературних джерел включає 255 посилання, з них кирилицею – 26. Робота ілюстрована 26 таблицями, 116 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАЛІАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ МЕХАНІЧНОЇ ЖОВТЯНИЦІ СПРИЧИНЕНОЇ ОРГАНІЧНИМИ СТЕНОЗАМИ ПОЗАПЕЧІНКОВИХ ЖОВЧНИХ ПРОТОК

1.1 Синдром механічної жовтяниці: визначення, етіологія, патогенез та ускладнення

Синдром механічної жовтяниці - це патологічний клінічний стан, при якому відбувається повне або часткове блокування надходження жовчі з печінки в ДПК, що призводить до перенаправлення надлишку жовчі та її побічних продуктів у кров, з порушенням виведення жовчі з організму і забарвленням шкіри, склер і слизових оболонок в жовтий колір [44].

Кількість хворих з синдромом механічної жовтяниці складає понад 18% від загальної кількості хірургічних хворих з захворюваннями ЖВШ [45, 46].

В англomовній літературі поширений термін "злякiсна механiчна жовтяниця" під яким розуміють синдром механічної жовтяниці, спричинений злякiсними новоутвореннями [47].

1.1.1 Структура етіологічних чинників злякiсної механічної жовтяниці

Новоутворення, які призводять до ЗМЖ, зустрічаються не часто. Розрахована поширеність у 2014 р в США. становила 15 на 100 000 осіб [48].

Залежно від локалізації перешкоди відведенню жовчі виділяють проксимальний (високий, гілярний) блок - обтурація жовчних шляхів на рівні внутрішньопечінкових проток і початкового відділу ЗЖП та дистальний (низький) блок - обтурація жовчних шляхів на рівні термінального відділу ЗЖП або Фатерового сосочка.

Найбільш поширеними причинами злякiсної біліарної обструкції є аденокарцинома підшлункової залози, холангіокарцинома, ампулярно-

дуоденальна аденокарцинома, аденокарцинома жовчного міхура, лімфома та метастатичні лімфатичні вузли [49, 50, 51]. Вважається, що майже 20% субклінічної жовтяниці обумовлено злякисною обструкцією жовчних проток [52], поділеною у співвідношенні 2:1 відповідно до раку підшлункової залози та інших пухлин жовчовивідних шляхів (переважно холангіокарциноми) [53].

Аденокарцинома ПЗ є найбільш розповсюдженим злякисним новоутворенням у дорослих. Захворювання звичайно маніфестує жовтяницею без болю та зниження маси тіла, яка розвивається внаслідок появи стриктури інтрапанкреатичної частини холедоху [54].

Рак ПЗ є сьомою провідною причиною глобальної смертності від раку в промислово розвинених країнах [55] і третьою за поширеністю в США [56]. Згідно з оцінками GLOBOCAN 2018, рак ПЗ посів 11 місце за поширеністю у світі з 458 918 нових випадків захворювання та спричинив 432 242 смерті (4,5% усіх смертей, спричинених раком) у 2018 році [55]. Загальносвітова захворюваність та смертність від раку ПЗ, який дещо частіше зустрічаються у чоловіків, ніж у жінок, корелюють із зростанням віку. За оцінками частота раку ПЗ зростає і до 2040 року включатиме 355 317 нових випадків [55].

Рак ПЗ в основному поділяється на два типи: аденокарциному в екзокринних залозах, (85% випадків виникає), і пухлину ендокринної тканини (менш ніж 5 %) [57]. На час діагностування пухлини до 85% пацієнтів мають рак, який не підлягає хірургічному лікуванню [58]

Аденокарцинома ПЗ має дуже поганий прогноз, зазвичай після діагностики лише 24% людей виживають 1 рік, а 9 % живуть 5 років [59]. Жовтяниця наразі є найпоширенішою ознакою протокової аденокарциноми голівки ПЗ і зустрічається приблизно у 75% таких хворих [60].

Аденокарцинома позапечінкових ЖП в США виникає менше 1 % від всіх новоутворень і менше 3 % від всіх пухлин травного тракту [61].

Холангіокарцинома – злякисне новоутворення, яке виникає з епітелію внутрішньо - та позапечінкових ЖП. Більшість ХК мають характерну щільну волокнисту строму [62]. Механічна жовтяниця – основний клінічний прояв.

Захворюваність на ХК в світі складає 0,3-6 на 100 000 мешканців на рік, виключаючи регіони з частотою > 6 на 100 000 жителів, такі як південна Корея, Китай та Таїланд (84 випадки на 100000 чоловіків і 36 випадків на 100000 жінок [63]). Частота ХК має тенденцію до збільшення і в даний час становить $\sim 15\%$ всіх первинних раків печінки та $\sim 3\%$ від злоякісних утворень шлунково-кишкового тракту [64, 65]. У США частота гілярних ХК становить приблизно 50-60 % від усіх ХК (на дистальні перепадає 20-30 % і на внутрішньопечінкові 10-20 %) [66, 63]. Глобальна смертність від ХК за даними баз даних Всесвітньої організації здоров'я та Панамериканської організації здоров'я (1-6 на 100 000 мешканців на рік) також збільшується [67].

Останніми роками відмічається суттєве збільшення хворих на онкологічні захворювання, що призводять СМЖ. Зокрема, в США за 25 років приріст хворих на ХК склав 200%; в Італії захворюваність на рак головки ПЗ зросла з 2,6 випадків на 100000 населення до 11,9 випадків [68, 69].

Невиражені клінічні прояви ХК поєднуються з її агресивним характером та рефрактерністю до хіміотерапії, що сприяє високій смертності хворих [49, 64, 70]. При зверненні до лікаря за наявності жовтяниці більшість пацієнтів з ХК або раком головки ПЗ мають метастази або місцеворозповсюджений процес і лише $\sim 25\%$ з них підлягають радикальному лікуванню [71, 72,]. Отже більшість хворих потребують паліативного лікування, спрямованого на зменшення проявів жовтяниці, інтоксикації, больового синдрому, продовження терміну життя.

Від анатомічного розташування розрізняють внутрішньопечінкові (периферичні) ХК 10-25% та позапечінкові (75-90%), які поділяються на проксимальні (ворітні, гілусні, пухлина Клацкіна) ХК (локалізуються в області конфлюенсу, частота ураження ЖП в цій ділянці становить близько 20%, проксимальної частини загального ЖП близько 30% [73]) та проксимальні ХК, які походять з інтрапанкреатичної частини ЖП. Частота пухлин дистального відділу загального ЖП становить 20-25%. В 5% реєструється мультифокальний ріст пухлини [74].

За класифікацією Н. Bismuth – M.V. Corlett [75] розрізняють 5 типів проксимальних ХК. Тип I – пухлина в ЗПП або ЗЖП, не розповсюджується на з'єднання правої та лівої печінкових проток; тип II – пухлина розташована біля з'єднання часточкових печінкових проток, захоплює конfluence; тип IIIa – пухлина вражає місце з'єднання обох печінкових проток, розповсюджується на праву печінкову протоку; тип IIIb – пухлина вражає місце з'єднання обох печінкових проток, розповсюджується на ліву печінкову протоку; тип IV – пухлина розповсюджується на обидві печінкові протоки, сегментарні протоки або росте мультифокально.

Ампулярна карцінома виникає в ампулярному комплексі звичайно з доброякісної аденоми, дистальніше від місця злиття проток ПЗ та ЗЖП. Зустрічається рідше рака ПЗ. Симптоматика обструктивної жовтяниці та панкреатиту з'являється рано. Злоякісні новоутворення, які виникають в межах 2 см від дуоденального сосочка, класифікують як периапулярні карциноми та включають карциноми ампули Vater, дистального відділу ЗЖП, головки та гачкоподібного відростку ПЗ, периапулярної частини ДПК [14]. У пацієнтів з карциномами ампули Vater та ДПК спостерігають більш високі показники виживання за п'ять років в порівнянні з карциномами жовчних протоків та ПЗ [74, 75].

Карцінома жовчного міхура викликає стриктури та обструкцію ЖП. В США займає п'яте місце серед розповсюджених злоякісних новоутворень травного каналу.

Гепатоцелюлярна карцінома та карцінома жовчного міхура можуть викликати біліарні стриктури та жовтяницю шляхом безпосереднього розповсюдження пухлини на ворота печінки або викликаючи компресію позапечінкових ЖП збільшеними лімфатичними вузлами у воротах печінки [76]. Карцінома жовчного міхура із залученням його тіла та шийки може розповсюджуватися на ворота печінки і викликати стриктури ЗЖП.

Біліарні метастази зустрічаються дуже рідко і можуть викликати стриктури, які імітують ХК. Вони, звичайно, є розповсюдженням таких

первинних новоутворень як рак легень, молочної залози, жовчного міхура, товстої кишки, карцинома нирок. Існують данні залучення ЖП при метастазуванні меланоми та лімфоматозній інфільтрації [77]. Серед перелічених видів раку найбільшу схильність до ЖП має рак товстої кишки, що пов'язано з його розповсюдженням вздовж епітеліальних поверхонь [77]. Перипортальна та перипанкреатична лімфоаденопатія може викликати стриктури жовчних проток в результаті компресії, найбільш розповсюдженими причинами в даному випадку є злоякісні новоутворення жовчного міхура, ПЗ, шлунку, товстої кишки [76].

1.1.2 Патогенез та ускладнення синдрому механічної жовтяниці

Концепцію обструктивної жовтяниці обґрунтував в 1935 році Wipple [78]. Дані про патогенез механічної жовтяниці отримані переважно в експериментальних моделях з перев'язкою ЗЖП. Обструктивна жовтяниця спричиняє різні патофізіологічні наслідки, включаючи місцевий вплив на жовчне дерево і печінку та системні прояви [79].

Місцевий вплив на біліарне дерево. Нормальний тиск у біліарному дереві коливається між 5 і 10 см H_2O . Все, що заважає нормальному потоку жовчі, спричиняє підвищення тиску. Внутрішньопротоковий тиск може сягати 30 см H_2O при повній перешкоді але виведення жовчі з печінкової клітини переривається вже при тиску 10–15 см H_2O [80]. Холестаза сприяє зростанню та розмноженню мікробів у жовчі, яка в нормі стерильна [81, 82]. Холангіт має зазвичай висхідний характер з мікробної флори ДПК. У міру підвищення тиску в жовчному дереві порушується бар'єр між печінковими клітинами та жовчними мікросудинами, що призводить до збільшення проникності та зворотнього відтоку жовчі в печінкових синусоїдах; отже, цей зворотний потік у крові забезпечує потрапляння мікробів та продуктів їх деградації в системний кровообіг. Підвищений біліарний тиск направляє бактеріальну інфекцію в жовчні канали, печінкові вени та перигепатичну лімфатичну систему, що спричинює бактеріємію [83]. Таким чином відбувається

транслокація бактерій та ендотоксину у судинну систему (холангіо-венозний рефлюкс). Підвищений внутрішньопротоковий тиск при гострому холангіті робить протоки більш проникними для транслокації бактерій та токсинів, що призводить до важкої інфекції та сепсису [84].

Вплив на печінку. Підвищений тиск у жовчному дереві може поступово обмежувати вироблення жовчі печінковою клітиною. Холестаз порушує мікроциркуляцію і печінковий кровоток, що пояснює пригнічення секреторної, метаболічної та синтетичної здатності печінки. Речовини, які зазвичай виводяться печінкою в кишківник попадають в системний кровоток, спричинюючи інтоксикацію організму. Підвищений вміст жовчних солей пригнічує печінковий цитохром P450 та зменшення окисного або аеробного метаболізму, що посилює оксидантний стрес та апоптоз печінки [5].

Знижена синтетична здатність призводить до низького рівня альбуміну, факторів згортання та імуноглобулінів, таких як IgA. Водночас спостерігається збільшення рівня прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6) [5] та сіалової кислоти [85]. Холестаз також негативно впливає на фагоцитарну активність клітин Купфера.

Вплив на кишечник та кишковий бар'єр. Блокування виділення жовчних солей у кишковий тракт спричиняє проліферацію нормальної мікробної флори, дисфункцію слизового бар'єру кишечника, транслокацію бактерій і, зрештою, збільшення всмоктування ендотоксину [6]. Недостатність кишкового бар'єру, включаючи імунологічні, біологічні та механічні порушення, призводить до збільшення проникності кишечника [7], що відіграє ключову роль у розвитку септичних та ниркових ускладнень.

Підвищене всмоктування ендотоксину кишкового походження в поєднанні з дисфункцією печінки, що спостерігається при обструктивній жовтяниці, призводить до синдрому системної запальної відповіді та синдрому поліорганної недостатності [8].

Гемодинамічні ефекти. Загальний гемодинамічний ефект у хворих з ЗМЖ пояснюється порушенням серцевої функції (скоротливості,

еластичності, низького серцевого викиду), а також зниженням периферичної резистентності. Нестабільності гемодинаміки окрім порушення серцевої функції сприяє втрата позаклітинної води та електролітів внаслідок дії натрійуретичного пептиду який вивільняється передсердцями серця. Він спричиняючи надмірне виділення натрію та сечі, а також периферичну вазодилатацію.

Гостра ниркова недостатність. Гостра ниркова недостатність виникає у 10% випадків з обструктивною жовтяницею. Однак це ускладнення пов'язане з високим рівнем смертності, що досягає до 70%-80%. Це пояснюється гіпотонією внаслідок вищезазначених порушень гемодинаміки, що спричиняють цим зменшення ниркового кровотоку; з іншого боку, до прямого натрійуретичного впливу на ниркові каналці жовчних солей, що призводить до подальшої втрати натрію та позаклітинної води. Крім того, подальше погіршення стану спричинене судинозвужувальним ефектом вивільнених простагландинів та цитокінів завдяки ендотоксину. Як відомо, ендотоксинемія перевищує 50% випадків при механічній жовтяниці [78]. Цитокіни, крім звуження судин, викликають гострий каналцевий некроз [86].

Порушення імунної функції. При обструктивній жовтяниці відмічається клітинна імунна недостатність (Т-лімфоцити), вивільнення цитокінів (TNF- α , IL-1, IL-6, інтерферон- γ), простагландинів та інших медіаторів запалення, які сприяють більшості ускладнень, але найважливіші з них – септичні [87].

Порушення коагуляції. Порушення коагуляції та гемостазу які спостерігаються при механічній жовтяниці пояснюються активацією комплементу ендотоксином, а також зниженим синтезом протромбіну (фактор II) у печінці та іншими факторами згортання, що залежать від вітаміну К, тобто VII, IX, X та білки C, S, Z. Відсутність солей жовчі в кишечнику перешкоджає засвоєнню вітаміну К, який є жиророзчинним вітаміном. Згодом зменшене засвоєння вітаміну К призводить до його дефіциту. Подібним чином

зменшується абсорбція інших жиророзчинних вітамінів D та ліпідів, що призводить до їх дефіциту та зменшення кальцію [88].

Отже, механічна жовтяниця супроводжується холестазом, біліарною гіпертензією, порушенням мікроциркуляції, виникненням дистрофії та вогнищевих некрозів в паренхімі печінки, що призводить до розвитку печінково-клітинної недостатності, порушення детоксикаційної, бар'єрної, синтетичної та інших функцій печінки, а також прогресуючою токсемією внаслідок надходження токсичних продуктів розпаду жовчі в системний кровообіг, мікробної контамінації і транслокації кишкової мікрофлори у портальну систему з наступною реалізацією синдрому поліорганної недостатності, що є найчастішою причиною смерті хворого [89].

1.2 Діагностика та методи обстеження хворих на органічні стриктури позапечінкових жовчних проток

У клініці зляжкісних БС спостерігають симптоматику, яка характерна для зляжкісного ураження будь-якого органу гепатопанкреатобіліарної системи. Найчастіший симптом – іктеричність склер і слизових оболонок, дифузне забарвлення шкіри в жовтий колір. Ступінь жовтяниці (гіпербілірубінемії) не залежать від рівня ураження. При тривалій жовтяниці реєструють виражені метаболічні порушення у вигляді ендогенної інтоксикації, шкірного свербіння, холангіту, проявів печінкової недостатності, втрати ваги тіла [90, 91, 92, 93]. Але клінічні прояви зляжкісних стриктур позапечінкових ЖП неспецифічні.

Достатньо широко були досліджені біохімічні та візуалізуючі предиктори зляжкісних біліарних стриктур [94, 95, 96].

Показано, що у пацієнтів з рівнем загального білірубіну в сироватці крові більш ніж 143,6 мкмоль/л та рівнем онкомаркеру СА 19-9 вище 100 од/л зляжкісні стриктури зустрічаються частіше [95, 96]. Водночас онкомаркери не є специфічними та патогномонічними для конкретного виду новоутворення ЖШ. Так, чутливість СА 19-9 для ХК та раку ЖМ становить 50-60%, його рівні

збільшуються і при доброякісних структурах. При раку ПЗ підвищені рівні карциноембріонального антигену зустрічаються в 40% випадків. Крім того має значення вік пацієнта (з віком ймовірність злоякісного утворення вище), проксимальна дилатація ЖП, більш високі рівні білірубину (до 260-300 мкмоль/л), лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази і незначне збільшення рівней трансамінази (значне – при гострій обструкції та наявності холангіту) більш пов'язані зі злоякісними новоутвореннями, при яких також характерно зниження рівня гемоглобіну, альбуміну, активності лактатдегідрогенази [95, 97] .

На сучасному етапі представлено широкий вибір методів ендоскопічної та радіологічної візуалізації жовчного тракту, які можуть уточнити тип та причину холестазу, локалізацію стриктури, її протяжність, ступінь звуження просвіту ЖП, їх діаметр до та після звуження. Неінвазивні методи візуалізації, такі як УЗД, КТ, МРТ відіграють важливу роль в оцінці стану ЖШ у пацієнтів з ознаками ЗМЖ та підозрою на біліарні стриктури невстановленої етіології, їх переваги та недоліки представлені в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Переваги та недоліки неінвазивних методів візуалізації біліарного тракту [98]

Параметр	Метод		
	УЗД	МСКТ (МСКТХГ)	МРТ (МРТХГ)
Мобільність	+++	-	-
Безпека	+++	++	+++
Залежність від оператора	+++	+	++
Низька вартість	+++	+	+
Стадіювання процесу	+	+++	+++
Можливість біопсії	+	+	-

Вибір метода візуалізації залежить від його доступності, лабораторних та клінічних результатів дослідження, передбачуваного методу хірургічного втручання.

Аналіз літератури показав, що не існує єдиного безальтернативного діагностичного метода для виявлення злоякісних стриктур при нез'ясованій етіології МЖ.

Трансабдомінальне УЗД вважається методом скринінгу при захворюваннях печінки та ЖВШ. Чутливість метода при захворюваннях ЖВШ становить близько 83%, а при диференціації доброякісних та злоякісних причин обструкції діагностична ефективність знаходиться у межах 47-90% [98, 99]. УЗД дозволяє встановити наявність стриктури, протяжність звуженої частини жовчної протоки, дилатацію протоків. Точність УЗД при виявленні дилатації ЖП перевищує 90%, але точність у виявленні причини варіює від 30 до 70% [100]. УЗД має обмежені можливості у виявленні стриктури. Наявність пухлини, як правило, встановити не вдається. Дуже рідко виявляють ізо - або гіперехогенне утворення округлої форми з нерівними, нечіткими контурами в ділянці воріт печінки, конфлюенсу часткових печінкових протоків, в паренхімі печінки поблизу біфуркації розміром 2-6,5 см в діаметрі. Відмічають розширення ЖП вище міста обструкції. У випадках центральної локалізації процесу дистальна частина ЖП не збільшена або не простежується, портална вена візуалізуються на всьому протязі, розширені внутрішньопечінкові протоки та ЗПП. При доплерографії виявляють інвазію ворітної вени, печінкових вен та печінкової артерії [102, 101, 103, 104].

Золотим стандартом дослідження біліарного тракта при його обструкції, особливо проксимальних відділів, є ЧЧХГ під контролем УЗД. Чутливість метода, його специфічність, оцінка резектабельності пухлини та виявлення рівня блоку становить 95,2%, 87%, 93%, майже 100% відповідно [98]. Пряме контрастування ЖВШ дозволяє встановити локалізацію стриктури, її протяжність, стан ЖП вище рівня обструкції.

Ендоскопічну ретроградну холангіопенкреатографію застосовують при повній обструкції просвіту ЖП, особливо проксимальної або центральної ділянок. Чутливість методу становить близько 92%. Ознаки злоякісності біліарної стриктури при ЕРХПГ включають нерівність контуру, дефект наповнення у просвіті ЖП, несиметричність змін форми дистального звуженого сегмента ЖП, дилатацію проксимальних відділів біліарного тракту. ЕРХПГ дозволяє одночасно проводити біопсію, а також має терапевтичний вплив. Але ЕРХПГ є інвазивною процедурою, яка потребує седації пацієнта та супроводжується променевим навантаженням на пацієнта і медичний персонал, потребує достатнього часу. Недоліком ЕРХПГ являється велика вартість та можливі технічні невдачі у 4% випадків, що приводить до неповної оцінки стриктур при відсутності візуалізації висхідних протоків, велика вірогідність виникнення гострого холангіту, біліарної гіпертензії, ускладнення виникають в 7% випадків, смертність становить 0,1-0,9% [105, 106].

Порівняння ЧЧХГ та ЕРХПГ, проведене у 2020 р [107] щодо чутливості, специфічності, позитивного і негативне прогностичне значення та точності діагностики пухлин ЖП показало приблизно однакові цифри: 86,7%, 100%, 100% , 66,7% та 89,5% та 77,1%, 100%, 100%, 42,9% та 80,4% відповідно. Але для діагностики гіларних біліарних стриктур чутливість та точність були вищими у разі ЧЧХГ.

Мультиспиральна комп'ютерна томографія у виявленні доброякісної причини обструкції має діагностичну точність, чутливість та специфічність 92,6%, 92,3%, 92,9%, злоякісної 92,6%, 90,9%, 93,8% відповідно [98]. МСКТ з контрастним підсиленням дозволяє візуалізувати рівень стриктури, дилатовані ЖП, ураження лімфатичних вузлів. При виявленні пухлини можна оцінити ступінь інвазії судин, звуження просвіту портальної вени, її гілок. МСКТ-ознаки злоякісної стриктури ЖП характеризуються ексцентричною товщиною стінки ЖП (більше 1,5 мм), що викликає стеноз просвіту ЖП та проксимальну дилатацію жовчного тракту; тканина пухлини, звичайно, гіподенсивна. Розповсюдженість процесу характеризується інвазією (розмитістю контурів,

компресією, прогресуючим звуженням та обривом просвіту ЖП, судин), виявленням збільшених лімфатичних вузлів та метастазів. Виконання УЗД та МСКТ з можливістю пункційної біопсії підвищує точність встановлення діагнозу до 94-96% [108, 109, 110, 111, 112].

Непряма МСКТХПГ має чутливість та специфічність у виявленні причини обструкції близько 92%. При діагностиці ХК МСКТ має точність 86-100%, однак метод має обмеження у виявленні метастазів у лімфатичні вузли при їх нормальному розмірі, при цьому метод має точність 40-86% [96]. МСКТ є методом вибору при наявності протипоказань для виконання МРТ (клаустрофобія, кардіостимулятор, метал в організмі).

Візуалізація морфології ЖП при МРТ-МРХПГ порівняна з ЕРХПГ [113]. Застосування ЕРХПГ при появі МРХПГ різко скоротилось. МРХПГ має високу інформативність в оцінці стану ЖП у пацієнтів з механічною жовтяницею. Її діагностична чутливість у виявленні причини обструкції ЖШ становить майже 98% [114]. МР-методики мають переваги, які включають гарну переносимість процедури, відсутність смертності, 3D-візуалізацію, можливість зображення біліарних протоків на всьому протязі, застосування для планування черезшкірної біліарної інтервенції [115]. Однак, МР-візуалізація може переоцінити довжину та ступінь біліарної стриктури, не може бути застосована у пацієнтів з клаустрофобією, з наявністю кліпс, спіралей при лікуванні інтракраніальних аневризм, кардіостимуляторів, кохлеарних імплантів, не дозволяє проводити біопсію.

Позитронно-емісійна томографія в поєднанні з КТ (ПЕТ/КТ) з 18F-фтордеоксиглюкозою диференціює доброякісні та злоякісні стриктури ЖП, застосовується менш часто у порівнянні з МРХПГ. Основними показами до застосування ПЕТ/КТ являються виявлення злоякісних новоутворень, метастазів, стадіювання процесу. Точність, чутливість та специфічність метода при виявленні ХК даже невеликих розмірів становить 88%, 86%, 74% відповідно, що перевищує діагностичну інформативність КТ [98].

Rösch та співавт. [116] провели проспективне дослідження точності діагностики БС для ЕРХПГ, МРХПГ, МСКТ та ЕУЗД. Вони встановили, що чутливість та специфічність для ЕРХПГ / МРХПГ / МСКТ / ЕУЗД становлять 85%, 75%, 85%, 71% та 77%, 63%, 79%, 62% відповідно. Проспективне дослідження Domagk та співавт. [117] методів візуалізації ЕРХПГ / ІДУЗД / ЕУЗД / МСКТ / МРТ показало найбільшу точність ЕРХПГ / ІДУЗД в оцінці злоякісного ураження ЖП. Порівняння діагностичних методів та їх поєднання встановило наступну точність у виявленні злоякісних стриктур 91% (ЕРХПГ / ІДУЗД), 59% (ЕТПБ), 92% (ІДУЗД + ЕТПБ), 74% (ЕУЗД), 73% (МСКТ). Чутливість та специфічність ЕРХПГ / ІДУЗД у диференціації становить 97% та 88% відповідно. Найбільша точність у диференціації злоякісних та доброякісних стриктур ЖП була встановлена для ЕРХПГ / ІДУЗД у порівнянні з МСКТ та ЕУЗД [118, 119].

Для встановлення гістологічної будови утворення, особливо для ХК, найліпші результати встановлені для ІДУЗД, для якої точність та чутливість становлять 92% та 96% відповідно [119]. Однак можливості методики обмежені незначною глибиною проникнення УЗ, завдяки чому при ІДУЗД утруднена діагностика пухлин панкреатобіліарного тракту та залучення при цьому лімфатичних вузлів [120].

Дані літератури вказують на мультимодальний підхід при встановленні діагнозу, однак, офіційних протоколів дослідження не існує і у кожному конкретному випадку застосовують доступні методики, які допоможуть швидко і якісно встановити причину стриктури.

1.3 Паліативне хірургічне (мінінвазивне) лікування механічної жовтяниці

На час встановлення діагнозу злоякісної механічної жовтяниці понад 70% - 80% хворих не підлягають радикальному хірургічному лікуванню [9, 71, 72, 121, 58]. Паліативна декомпресія ЖП на даний час є єдиним методом допомоги таким хворим: зменшення болю, симптомів, що пов'язані із

жовтяницею [122, 123, 124] і в ряді випадків проведення хіміотерапії [11]. Декомпресія ЖП не тільки покращує якість життя хворих, але і збільшує виживаність [12].

Декомпресія ЖП може здійснюватися шляхом накладання біліодигестивних анастомозів за допомогою відкритих або лапароскопічних методик та мініінвазивного дренивання ЖП.

Діагностика та лікування пацієнтів з МЖ значно покращилися з появою малоінвазивних хірургічних втручань (ендоскопічних або черезшкірних черезпечінкових методів дренивання ЖП під контролем променевих методів візуалізації або лапароскопа) [125]. Основні історичні етапи розвитку інтервенційних процедур наведені у таблиці 1.2.

Таблиця 1.2.

Етапи розвитку інтервенційних методик декомпресії жовчних шляхів

Рік	Автор	Винахід / процедура
1921	Burckharth H., Muller W. [126]	Пряма пункція жовчного міхура при холецистохолангіографії
1937	Huard P., Do- Xuan-Hop [127]	Висунуто та втілено в практику концепцію черезшкірної черезпечінкової катетеризації та декомпресії ЖП при механічній жовтяниці і принципи внутрішнього або зовнішнього дренивання за допомогою ЧЧХГ
1937	Wechsler R. L., Wechsler L. [128]	Розробили методику черезшкірної черезпечінкової катетеризації ЖП при МЖ
1953	Seldinger S.I. [129]	Розроблено методику черезшкірної катетеризації артерій за допомогою спеціальної голки
1956	Remolar J. та співавт. [130]	Виконано першу ЧЧХС
1957	Varela Fuentes B. та співавт. [131]	Запропоновано методику черезшкірної черезпечінкової пункції ЖП з латерального доступу
1960	Wiechel K. [132]	Розроблено стілет-катетер для ЧЧХГ

1962	Glenn F. та співавт. [133]	Виконано черезшкірне дронування правого та лівого ЖП під рентгеноскіпічним контролем
1962	Arner O., та співавт. [134]	Виконано черезшкірну черезпечінкову холангіографію розширених та не розширених ЖП під рентгенологічним контролем.
1966	Seldinger S. I. [135]	Запропоновано методику черезшкірної черезпечінкової пункції ЖП з епігастрального доступу
1974	Okuda K. та співавт. [136]	Застосовано пункційну голку СНІВА
1973	Safrany L. та співавт. [137]	Виконано ендоскопічну ретроградну холангіографію
1974	Molnar W., Stockum A.E. [138]	Запропоновано і виконано зовнішньо-внутрішнє черезпечінкове дронування ЖП
1978	Burcharth F. [139]	Проведено черезшкірне дронування та ендопротезування печінкової та загальної ЖП
1976	Naaga J. та співавт. [140]	Здійснено черезпечінкову ХГ під контролем КТ
1978	Макиuchi M. та співавт. [141]	Застосовано УЗД-наведення для виконання черезшкірної ХГ та ХС
1982	Terlick S. та співавт. [142]	Проведено балонну дилатацію стриктури ЖП
1989	Coons H. [143]	Ендопротезування ЖП металевим стентом
1993	Tipaldi L. та співавт. [144]	Черезшкірний біліарно-шлунковий анастомоз
2013	Kim DU, та співавт. [41]	Застосовано стент з антирефлюксними властивостями.

Паліативні процедури при злоякісній жовтяниці постійно вдосконалюються.

Принципово існує два шляхи мініінвазивного дронування ЖП – антеградний (черезшкірний) і ретроградний (ендоскопічний без порушення цілості шкіри) [14, 15, 16, 145], а також їх комбінація [17, 18, 19].

Як антеградні, так і ретроградні методики декомпресії ЖП можуть бути застосовані при високих і низьких біліарних стриктурах.

Зокрема, при високому блоці виконують ЧЧХС з встановленням дренажу (або декількох дренажів) на рівні конфлюенсу, або вище; ЧЧАСт за якого стент розміщують таким чином, щоб проксимальний його отвір знаходився вище, а дистальний нижче пухлини; ЕРБС та ЗВСХС, рис. 1.1.

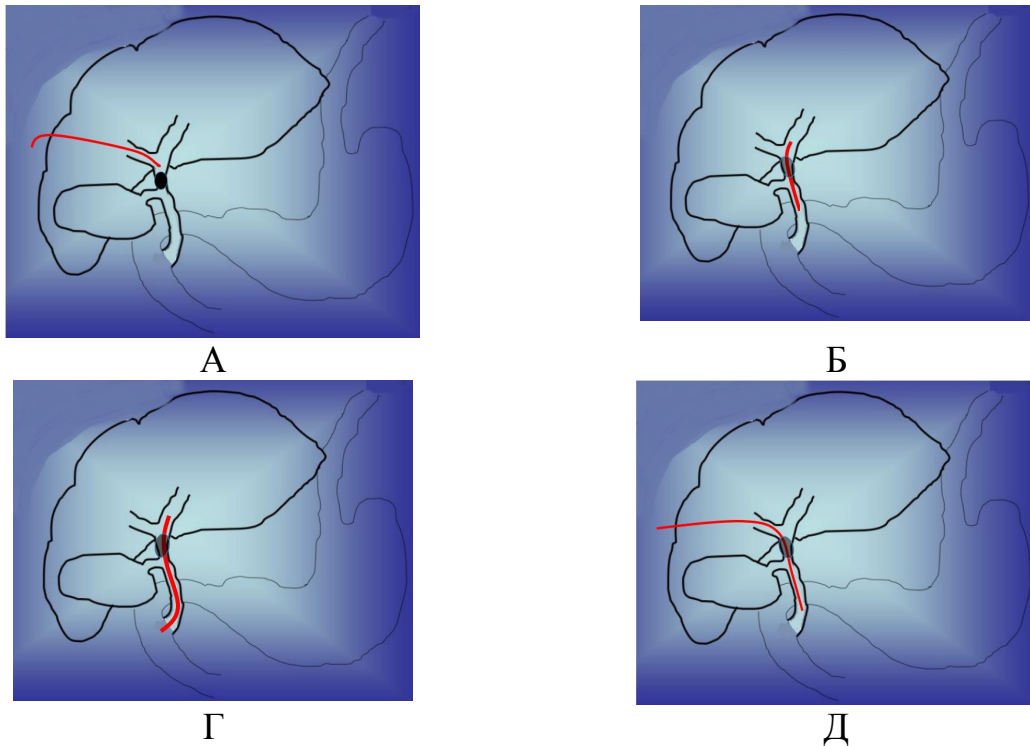


Рис. 1.1 Схема розташування дренажу або стента (червона лінія) у разі високого (проксимального) блока: А – при ЧЧХС; Б – при ЧЧАЕСт; В – при ЕРБС; Г – при ЗВСХС.

При низькому (дистальному) блоці виконують ЧЧХС з встановленням дренажу в загальну жовчну протоку; ЕРБС; ЗВТХС (зовнішньо-внутрішню транспапілярну холангіостомію), рис. 1.2.

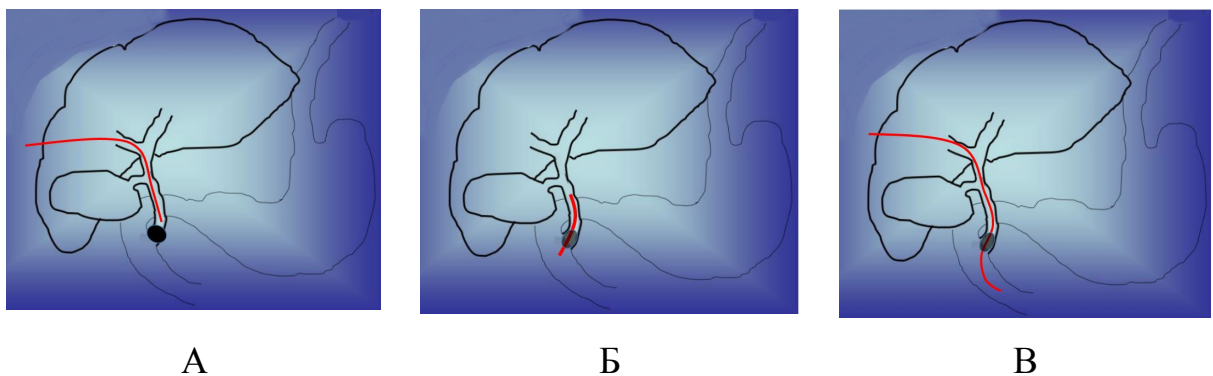


Рис. 1.2. Схема розташування дренажа або стента (червона лінія) у разі низького (дистального) блока: А – при ЧЧХС; Б – при ЕРБС; В – при ЗВТХС.

1.3.1 Характеристика біліарних дренажів та стентів

Антенградні і ретроградні методики декомпресії ЖП передбачають імплантацію сегмента пластикової трубки або стента в зону стенозу.

З розвитком мініінвазивної декомпресії ЖП було запропоновано чимало варіантів стентів. Розрізняють наступні пластикові біліарні стенти: за формою – прямі або злегка зігнуті; з бічними отворами та бічними крильцями з обох кінців; без бічних отворів для зменшення турбуленції та оптимізації потоку жовчі, зменшує вірогідність вторинної обструкції стента; за матеріалом – поліетиленові; поліуретанові; силіконові; тефлонові (менше адгезія бактерій, вірогідність обструкції); двошарові з металевим каркасом з середини мають оболонку для запобігання адгезії білків; за механізмом фіксації протеза – за рахунок кільцеподібних вигинів одного або обох кінців протеза («pig-tail» - протези); за рахунок пелюсток (за типом ялинки); двопросвітні дренажи з муфтою. Недоліками пластикових стентів є травматичність при встановленні, закупорка просвіту протягом 3-8 місяців після встановлення, ймовірність міграції [17, 145, 146]. Пластикові стенти рутинно використовуються для декомпресії ЖВХ незалежно від тяжкості та рівня перешкоди. Вони відносно дешеві і їх легко замінити, якщо вони неефективні.

Металеві сітчасті конструкції, які самі розширюються (SEMS), розроблені на основі нікель-титанового сплаву (співвідношення 55:45) та мають можливість запам'ятовувати форму (Wallstent, стенти Gianturko та Z-стент) [147]. Подібні стенти утворюють в зоні імплантації просвіт 10-12 мм, що знижує ризик їх непрохідності. Металеві біліарні стенти відрізняються за типом – сітчасті, з поперечними кільцями; за матеріалом – сталеві; нитінолові; за наявністю покриття – з покриттям пластиковою плівкою; без покриття. До недоліків металевих біліарних систем відноситься неможливість вилучення металевих біліарних стентів та можливість інвазії пухлини крізь стінку або

кінці стента. До переваг відносяться: значний внутрішній діаметр (звичайно 10 мм=30Fr); строк служби до 6-7 міс.; нижчу частоту закупорки; економічну ефективність; зменшений ризик міграції, оклюзії колатеральних ЖП, Вірсунгової протоки; можливість встановлення за одну процедуру. [145, 147]. При оклюзії стента через нього (без його видалення) можливе встановлення іншого стента, зовнішнього або внутрішнього катетера [12, 148].

У пацієнтів з МЗЖ, з прогнозом виживання 3–6 місяців, SEMS мали більший термін прохідності, меншу частоту ускладнень і більшу економічну ефективність, ніж пластикові стенти [34, 149, 150, 151]. Уразі прогнозованого виживання менше 3 місяців рекомендують застосовувати пластикові стенти.

1.3.2. Характеристика ускладнень мініінвазивних процедур

Вибір методу паліативної декомпресії ЖП, це певний компроміс між позитивними ефектами операції та ймовірністю її ускладнень.

Аргументами на користь вибору методу операції, звісно, мають бути клінічний та технічний успіх операції, мінімізація інтра-та післяопераційних ускладнень, збільшення тривалості життя та його якості.

Слід зазначити, що сьогодні мініінвазивні методики декомпресії ЖП суттєво не відрізняються за технічним успіхом (встановлення дренажу або стента в запланованому сегменті ЖП), який наближається до 100 % [152, 153, 154]. Також властиво для всіх методик забезпечення клінічного успіху, який визначається як зниження рівня загального білірубіну сироватки крові на певну величину від вихідного. Але оцінка клінічного успіху і терміни його досягнення різняться у різних авторів: до 1 мг / дл (17,1 ммоль/л) [155]; > 20% протягом 7 днів після дренажу, порівняно з рівнем білірубіну до процедури [156, 157], менше за 50 % протягом місяця порівняно з допроцедурним рівнем [158, 159, 160]; на 10-15% протягом перших 2-5 днів після процедури [161].

Аргументованим, з точки зору призначення хіміотерапії є визначення динаміки зниження вмісту ЗБ в сироватці крові до значень, безпечних для призначення певного режиму хіміотерапії – 2 або 5 мг/дл (34,2 або 85,5

ммоль/л). Levy J.L. et al. визначали ймовірність досягнення зазначених цільових значень ЗБ протягом 90 діб після черезшкірного дренажу/стентування і встановили, що навіть у пацієнтів, у яких рівень ЗБ до декомпресії ЖП був в межах найвищого квартилю (338,6–639,5 мкмоль/л), середній час до досягнення значення 85,5 мкмоль/л становив лише 40 днів, а серед хворих з вихідним рівнем білірубіну $>34,2$ мкмоль/л середній час до досягнення значення 34,2 мкмоль/л становив 43 дні [162].

Хоча оцінка клінічного успіху процедури основоположний показник її ефективності, тим не менш порівняльного аналізу різних методик декомпресії ЖП щодо клінічного успіху залежно від локалізації стенозу не було проведено.

У відповідності з керівними принципами Товариства інтервенційної радіології післяпроцедурні ускладнення поділяються на незначні (не викликають довгострокових наслідків, лікування не є необхідним або, в разі необхідності, є мінімальними або передбачають лише спостереження) і значні (викликають довгострокові несприятливі наслідки або смерть і вимагають госпіталізації і лікування) [163]. До **незначних** ускладнень відносяться біль в ділянці розташування дренажу на шкірі (до 2 балів включно за візуально аналоговою шкалою (ВАШ); підтікання жовчі навколо дренажу, що не потребує додаткового втручання; підвищення температури тіла після процедури; гіпотензія; свербіж; кровотеча, яка не потребує гемотрансфузії; біліовенозні нориці; субкапсулярні біломи.

До **значних** ускладнень належить: холангіт; сепсис; абсцес печінки; панкреатит; гостра гемобілія; оклюзія стента; дислокація катетера/стента; перікатетерне підтікання жовчі, що потребує заміни катетера; пневмоторакс, біліарний перитоніт; холецистит; кровотеча, що вимагає гемотрансфузії, розрив жовчної протоки; біль (3 та більше балів за візуально аналоговою шкалою) [163].

Критичними до визначення вибору операції в першу чергу є ймовірність значних ускладнень.

Післяопераційний холангіт

Слід зазначити, що причинами більшості значних ускладнень є технічні вади виконання маніпуляції, водночас є ускладнення, що пов'язані з принципом (ідеєю) методики декомпресії ЖП. До таких ускладнень в першу чергу належить холангіт і пов'язані з ним жовчний сепсис та абсцеси печінки [24, 32, 87, 164, 165], зменшення тривалості життя хворих [39, 40, 166, 176]. Було показано, що холангіт є незалежним фактором ризику дисфункції печінки, зниження якості та скорочення тривалості життя після декомпресії жовчних проток [167]. Летальність у хворих з холангітом (після ЕРПХГ) може сягати 30 % [168]

Клінічний діагноз холангіту встановлюється на основі наступних критеріїв: температура тіла вище 38,5 ° С, кількість лейкоцитів $> 10 \times 10^9 / \text{л}$, відсоток нейтрофілів в білих кров'яних клітинах $> 70\%$ [169], висівання патогенної флори у зразках жовчі за умови можливості їх отримання [165, 170]. Його частота становить 14% - 47% [30, 171, 172, 173].

Холангіт та жовчний сепсис можуть виникнути, незважаючи на адекватне покриття антибіотиками [168]. Холангіт може статися у разі інфікування ЖП внаслідок ретроградного рефлюкса кишкової флори під час процедури і після неї, потрапляння мікрофлори по зовнішньому дренажу, або вздовж нього, гематогенно, після потрапляння контрасту в жовчні протоки, інфекція може потенційно існувати ще до процедури, незважаючи на відсутність типових проявів холангіту [174, 175]. Але найважливіша системна причина холангіту це дуодено-біліарний рефлюкс, який виникає при сполученні просвіту ДПК і жовчних проток [39].

Бажання забезпечити відтік жовчі в ДПК у хворих з ЗМЖ за допомогою стентування або дренивання неминуче стикається з проблемою рефлюксу кишкового вмісту в жовчні протоки оскільки порушується, або взагалі ліквідується бар'єрна функція великого дуоденального сосочка. Добре відомо, що сфінктер Одді людини має антірефлюксні властивості. Базальний тиск, який він створює більше такого в ДПК: 135 - 202 мм вод. ст. [176], проти 80-120 мм вод. ст. відповідно [177]. Фазові скорочення ДПК, при яких тиск в ній

підвищується виникають одночасно з фазовими скороченнями сфінктера Одді, також є фізіологічним антирефлюксним механізмом [176]. У той час як базальний тиск у загальній жовчній протоці зазвичай знаходиться в межах 50 - 100 мм вод і не перешкоджає рефлюксу [178].

За допомогою дуоденографії з барієм, було показано, що після ЕРБС дуодено-біліарний рефлюкс виникає у 100% хворих, [24, 25]. ЕРБС асоціюється з інфікуванням жовчних проток такими мікроорганізмами як *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Enterococcus cloacae* і іншими, стійкими до поширених антибіотиків [14].

Дуодено-біліарний рефлюкс провокує розвиток холангіту і висхідної інфекції [33], яка, в свою чергу пов'язана зі зниженням тривалості життя [40], і зменшення терміну прохідності стента [33, 25]. Передбачається, що початковою подією, що призводить до оклюзії стента, є утворення біоплівки за рахунок прикріплення білків господаря і бактерій до внутрішньої стінки стента. Ця біоплівка імовірно захищає бактерії від антимікробних агентів. Бактеріальні глюкуронідази та фосфоліпази діють на компоненти жовчі, що призводить до утворення осаду в жовчних шляхах, що складається з бактеріальних продуктів, білірубіната кальцію і кальцієвих миль жирних кислот [179].

Висока частота холангіту після декомпресії ЖП змусила переглянути двохетапний підхід у радикальному лікуванні раку голівки підшлункової залози. Показано, що після першого етапу (декомпресія ЖП) кількість інфекційних ускладнень і летальність після радикальної операції (другий етап лікування) достовірно збільшується порівняно з одноетапним підходом [14, 180].

Для зменшення частоти стент-асоційованого холангіту було розроблено стенти з антирефлюксними клапанами різної форми (у формі соска, воронки, конуса вітропокажчика) і довжини [25, 39, 41, 42]. Попередні дані свідчать, що такі стенти можуть бути потенційно корисні, проте необхідні додаткові дослідження [43]. У той же час показано, що вони мають аналогічні з

безклапанними металевими стентами показники часу прохідності [42], але відрізняються схильністю до дислокації [43] і не знайшли широкого використання [43].

1.3.3 Вибір мініінвазивного метода декомпресії жовчних проток

Незважаючи на численні дослідження щодо паліативної декомпресії ЖП при синдромі жовтяниці і тривалу історію вивчення цієї проблеми багато аспектів залишаються невирішеними. Дискусії точаться навколо багатьох питань. Насамперед це стосується пріоритетності застосування певних мініінвазивних втручань залежно від локалізації ураження; здійснення дренування або стентування жовчних проток; вибору типу стента; вибору біліарного доступу; кількості дренованих жовчних проток при гілярних стриктурах.

Об'єм дренованої печінки відображає ефективність декомпресії ЖП. Відомо, що приблизно 55–60% дренажного об'єму печінки виводиться через праву печінкову протоку, 30–35% - через ліву печінкову протоку і 10% з хвостової частки. Дренаж в праву або ліву ЖП не суттєво змінив частоту клінічного успіху, частоту ускладнень, процедури, або результати виживання [181].

Раніше було рекомендовано дренувати щонайменше 25% від загального об'єму печінки у пацієнтів із жовчною непрохідністю [182]. Деякі дослідження вказують, що односторонній біліарний дренаж, як правило, має менше побічних явищ, ніж двосторонній дренаж і подібну прохідність [154, 183, 184], але треба дренувати $\geq 50\%$ від загального обсягу печінки. [122, 185]. Дренаж $\geq 50\%$ від загального обсягу печінки був більше пов'язаний з тривалим виживанням, ніж дренаж $< 50\%$ [185]. За даними Yongjiang Va. та співавт. [186] порівняно з двобічними стентами, одnobічні стенти мали значно вищий рівень технічного успіху (76,9% проти 88,6%; $p = 0,041$) та значно нижчий рівень несприятливих подій (26,9% проти 18,9%; $P = 0,026$) [184]. Частота холангіту у пацієнтів, яким ендоскопічно встановлювали двосторонні біліарні стенти,

була вищою, ніж у пацієнтів з одностороннім стентуванням (50,00% проти (26,47%), $p = 0,034$) [184]. Iwano H. та співавт. [154] показали, що при односторонній декомпресії ЖП стенти мають подібну тривалість прохідності, нижчу частоту абсцесів печінки та більшу частоту виживання без ускладнень ніж двостороння декомпресія. Інші автори не виявили різниці між одностороннім та двостороннім стентуванням [187, 188]. Існує також занепокоєння щодо повторного втручання після порушення функціонування двостороннього SEMS через холангіт, вrostання пухлини та / або надмірного розрастання пухлини проксимально або дистально по відношенню до стента. Частота рецидивної жовчної обструкції внаслідок непрохідності двостороннього SEMS є високою і коливається від 3% до 45% [189].

Наявність багатьох методик декомпресії ЖП із своїми вадами та перевагами ускладнює вибір методу паліативного лікування хворих з ЗМЖ. Багато авторів вважають, що вибір методу декомпресії слід розглядати окремо для високих і низьких стриктур. Це пов'язано з технічними аспектами методик, ефективністю дренажу, ймовірністю ускладнень.

При низьких стриктурах ЖП як антеградні, так і ретроградні методики забезпечують повний відтік жовчі у разі дренуванні холедоха.

У разі гілярних стриктур, коли для адекватної декомпресії необхідно дренувати протоки однієї або обох часток печінки доцільнішим, на сучасному етапі, виглядає антеградний підхід [12, 122, 148, 190, 191].

У разі антеградного підходу **при гілярних стриктурах** частота технічного успіху була більшою, прохідність стенту триваліша, а рівень ускладнень подібний до ендоскопічного підходу [158, 192, 193,]. Lee et al. [193] показали, що середній термін прохідності стенту був найдовшим при черезшкірному черезпечінковому внутрішньому стентуванні (180 днів) порівняно із ендоскопічним ретроградним стентуванням (120 днів) і зовнішнім біліарним стентуванням (59 днів). Paik et al. [192] показали, що успішна біліарна декомпресія за допомогою SEMS у пацієнтів із гілярною стриктурою III або IV типу за Bismuth-Corlette була значно вищою при встановленні його

черезшкірно, ніж у ендоскопічно (92,7% проти 77,3% відповідно, $p = 0,049$) з однаковими показниками ускладнень. Jang та співавт. [158] також повідомили, що рівень технічного успіху був вищим у групі черезшкірного стентування (100%), ніж в ендоскопічній групі (72,4%), без статистичних відмінностей у клінічному успіху, прохідності стенту, виживаності пацієнта та рівня ускладнень. Метааналіз та систематичний огляд дійшли висновку, що черезшкірне черезпечінкове стентування ЖП перевершує ендоскопічне у пацієнтів із запущеною нерезектабельною злоякісною гілярною пухлиною [194]. Технічний рівень успіху був вищим, спільний показник відношення шансів (ВШ) для успішної декомпресії жовчних шляхів становив 2,53 (95% ДІ = 1,57–4,08). Однак ВШ для побічних явищ та 30-денна смертність були подібними, 0,81 (95% ДІ = 0,52-1,26) та 0,84 (95% ДІ = 0,37-1,91), відповідно. В консенсусі Азіатсько-Тихоокеанського регіону черезшкірний підхід визначений як кращий порівняно ендоскопічним особливо при необхідності двостороннього дренажу у пацієнтів з холангіокарциномою тип Bismuth-Corlette II – IV [195].

За даними Yongjiang Wa. та співавт. [186] у хворих з пухлиною Клацкіна у групі ЧЧХС/ЧЧХСт була менша частота післяопераційного холангіта 22,2 проти 37,4 % ($p = 0,028$) та панкреатита (2,5% проти 17,2%) ($p = 0,001$) порівняно з ЕРБС.

Аналогічного висновку дійшов метааналіз, згідно якого при високому блоці жовчовідтоку ЧЧХС/ЧЧХСт асоціювався з меншим ризиком холангіту (ВР = 0,49; 95% ДІ : 0,36–0,67; $p < 0,00001$, особливо у пацієнтів з типом стриктури II, III, IV за Bismuth-Corlette (ВР = 0,50; 95% ДІ: 0,33-0,77; $p = 0,05$). Також був меншим ризик панкреатиту (ВР = 0,35; 95% ДІ: 0,17-0,69; $p = 0,003$) та більш високі показники паліативного полегшення холестазу (ВР = 1,20; 95% ДІ: 1,10–1,31; $p < 0,0001$ [196].

Натомість ряд досліджень ендоскопічного стентування ЖП за допомогою SEMS при гілярних стриктурах показали вищу технічну доцільність та клінічний успіх порівняно з ЧЧХС/ЧЧХСт, а також хорошу

прохідність стенту без збільшення частоти ускладнень, порівняно із антеградним стентуванням [197, 198.], інші не знайшли достовірної різниці між двома підходами щодо клінічного та технічного успіху процедур та частотою холангіту (22% ЕРБС проти 17% ЧЧХС/ЧЧХСт, $p = 0,58$) [199].

Незважаючи на те, що ендоскопічне втручання є головним фактором для зменшення злоякісної обструкції жовчних шляхів, перкутанний підхід при гілярних стриктурах вважається кращим, ніж ендоскопічний, через технічні труднощі та ризик ускладнень. [200]

Паліативне лікування проксимальни стриктур ЖП, за думкою багатьох авторів доцільніше проводити за допомогою ретроградного стентування [201, 202]. Але є дані, що ЕРБС та ЧЧХС/ЧЧХСт технічно можуть бути співставленими і мають приблизно однакові показники ускладнень та смертності [12, 203, 204, 205].

Водночас, діагностична та терапевтична ЕРХПГ може викликати різні ускладнення, такі як панкреатит, холангіт, перфорація, кровотеча (особливо після сфінктеротомії), холецистит, серцево-легенева депресія, безсимптомна гіперамілаземія, аспірація, гіпоксія, сепсис, побічні реакції на ліки та смерть [199, 206, 207,]. Панкреатит після ЕРХПГ розглядається як неминуче ускладнення, з невизначеними результатами і без практичної стратегії його лікування [208, 209], є найпоширенішим ускладненням [210, 211] і вирішальним фактором захворюваності та смертності [212, 213]. В його патогенезі залучені хімічні, механічні, ферментативні, гідростатичні та термічні фактори [214]. Частота панкреатиту після ЕРПХГ коливається від менш ніж 1% до 40% залежно від стану пацієнта, характеру дослідження та методології [206, 213, 215], а тяжкого панкреатиту від 0,1% до 0,5% [216, 217]. Лікування потребує значних витрат (орієнтовна річна вартість лікування панкреатиту у США оцінюється приблизно у 200 млн. доларів США [218]. Загальний рівень смертності від панкреатиту після ЕРПХГ становить 0,7% [219].

Сама процедура ЕРПХГ викликає холангіт з частотою від 0,5% до 3%, якому сприяє [220]. Механізм зараження включає колонізацію бактеріями або ендотоксинами, які проникають через жовч, якому сприяє пошкодження епітелію під час ін'єкції контрасту або інші маніпуляції. Встановлення стента, як зазначалося вище, асоціюється із високим ризиком холангіта через дуодено-біліарний рефлюкс. Через холангіт, після стентування жовчних проток наразі відмовляються від двоетапного лікування раку головки підшлункової залози, ускладненого жовтяницею, 198 при якому першим етапом була декомпресія жовчних проток, а другим – радикальна операція [14, 180].

1.3.4 Ефективність черезшкірно-черезпечінкового зовнішньо-внутрішнього дренивання жовчних проток

Методику черезшкірно-черезпечінкового зовнішньо-внутрішнього дренивання ЖП було запропановано і виконано у 1974 році Molnar W., Stockum A.E. [138]. Методика передбачає антеградне заведення дистального кінця дренажу нижче пухлини у неуразені жовчні протоки або ДПК. Дренаж має отвори дистально і проксимально по відношенню до пухлини. Таким чином, після введення дренажу має здійснюватися природня евакуація жовчі за градієнтом тиску (внутрішнє дренивання), водночас можливе зовнішнє дренивання жовчі. Отже метод, поєднує в собі властивості черезшкірного дренивання і стентування [138]. В деяких випадках дана методика виконується поетапно: спочатку встановлюють зовнішній дренаж на 5-10 діб для декомпресії ЖП та зменшення набряку ділянки обструкції, що сприяє успішному проведенню другого етапу – розміщення дренажу в ДПК [221]. Зовнішнє-внутрішнє дренивання ЖП дозволяє проводити радіологічне лікування пухлини (брахіотерапію) [222], при необхідності замінити дренаж на стент [161].

Показано, що зовнішнє-внутрішнє дренивання жовчних проток при лікуванні злоякісної обструктивної жовтяниці не тільки забезпечує потік жовчі в кишечник, підтримуючи фізичний канал відтоку жовчі, а також

швидко знижує рівень білірубіну, що корисно для відновлення функції печінки та зменшення шлунково-кишкових ускладнень, спричинених через брак жовчі [30, 223].

Зовнішньо-внутрішнє дренивання ЖП може здійснюватися в двох варіантах. При одному варіанті дистальний кінець дренажу розміщується вище фатерового соска (супрапапілярно), в іншому варіанті – нижче фатерового соска в ДПК (інфрапапілярно або інтрадуоденально).

Описано також варіант зовнішньо-внутрішнього дренивання, при якому виконується черезшкірне черезпечінкове стентування стриктури ЖП металевим стентом і одночасно встановлюється в жовчні шляхи вище стриктури катетер розміром 4 Fr. Проксимальний кінець останнього залишається під шкірою, щоб полегшити повторний доступ до жовчних проток в разі оклюзії стента і забезпечити зовнішнє дренивання [224]. Таким чином здійснюється внутрішнє дренивання і, при необхідності, відтерміноване зовнішнє дренивання, але спосіб не знайшов широкого застосування.

Перший досвід застосування зовнішньо-внутрішнього дренивання ЖП був обнадійливим [138, 223], однак з часом виявилися негативні риси методики, особливо при транспапілярному варіанті, за якого усувається функціональна відокремленість жовчних проток від просвіту ДПК. Це сприяє контамінації жовчі мікрофлорою кишечника і зростанню частоти післяманіпуляційного холангіту. Частота інфекції жовчних шляхів за даними Хи С. та співавт. сягає 52,4 % протягом 30 діб після операції проти 27,9 % у хворих з ЧЧХС, що супроводжувалося зростанням 30-денної смертності до 42,8%, проти - 28,6% [31]. Інші дослідження також підтверджують, що смертність хворих з внутрішньо-зовнішнім дренажем значно перевищує таку при зовнішньому дренажі або у разі стентування жовчних шляхів [222, 224].

При виникненні післяманіпуляційного холангіту в разі транспапілярного дренивання жовчного дерева рекомендовано тимчасова трансформація зовнішньо-внутрішнього дренажу в зовнішню холангіостому [224].

Окрім холангіта при даному варіанті декомпресії ЖП виникає загроза блокади дренажем головного панкреатичного протоку і гострого панкреатиту, що вимагає екстреної ендоскопічної папілосфінктеротомії «на дренажі», або вилучення дренажу [225]. Дане ускладнення виникає частіше у хворих з проксимальним блоком ЖП (84 %) порівняно з дистальним блоком (4,5 %) [226, 227].

У разі дистальної оклюзії ЖП транспапільярне розташування саме зовнішньо-внутрішнього дренажу безальтернативне. Натомість у разі проксимальної оклюзії є можливість встановлення дренажу супрапапілярно [228]. Такий варіант декомпресії знижує ризик післяманіпуляційного холангіту і панкреатиту. Водночас, частота холангіту може бути вищою ніж у хворих з ЧЧХС 34,7 % проти 14,3%, $p = 0,034$) [186]. До того ж методика має певні технічні складнощі, пов'язані з проблемою введення і фіксації кінчика дренажу в жовчну протоку нижче стриктури (протока часто спала, ниткоподібна). Розгорнути фіксуючий елемент кінчика дренажу (pigtail) в протоці інколи неможливо. Встановлення прямого дренажу пов'язане з високим ризиком його дислокації на відміну від транспапільярного розташування, при якому довжина дренажу не обмежена і, крім того, він розташовується в ДПК ізоперистальтично.

Вважається, що супрапапілярний зовнішньо-внутрішній дренаж доцільно застосовувати у разі достатньої довжини інфрастенотичного відділу жовчної протоки (не менше 2 см до фатерового соска) для профілактики «stretch» - ефекту та у разі адекватної прохідності фатерового соска, яка оцінюється за результатами антеградної холангіографії [226]. За останньої умови потрапляння контрасту в ДПК має відбуватися паралельно з контрастуванням супра- і інфрастенотичного відділів жовчного дерева за відсутності «тугого» контрастування жовчних проток. Прохідність фатерового соска при супрапапілярному розташуванні дренажу можна також визначити за допомогою експрес-оцінки за швидкістю евакуації контрасту з жовчного дерева. Якщо евакуація контрасту в кишечник не стає очевидною через 2-3

хвилини на закритому зовнішньо-внутрішній дренажі, внутрішнє відведення жовчі буде неефективно, доцільна ЕПСТ з транспапілярним розташуванням зовнішньо-внутрішнього дренажу [226].

Аналіз літературних джерел свідчить про недостатній і протиречивий досвід застосування зовнішньо-внутрішнього дренивання жовчних проток у хворих із злякисною механічною жовтяницею [22, 30, 31].

У поодиноких роботах, присвячених застосуванню цієї методики як правило не приводиться диференційований аналіз результатів лікування залежно від варіанта декомпресії жовчних проток (супрапапілярний або транспапілярний). Також бракує робіт порівняльного аналізу результатів методики з іншими варіантами декомпресії біліарного дерева.

Отже аналіз літературних даних показав, що кожна з існуючих методик паліативної декомпресії ЖП має свої переваги і недоліки.

Черезшкірне черезпечінкове дренивання жовчних проток прирікає хворого на втрату великої кількості жовчі, яку необхідно вживати per os, та наявність пожиттєвого порту на шкірі [17], можливість імплантаційного метастазування вздовж траєкторії проходження дренажу [20, 21], дислокації дренажу [159, 228]. Натомість сьогодні методика відносно нескладна і найменш дороговартісна з існуючих [229].

Черезшкірне антеградне стентування обмежує можливості санації стента, при порушенні його прохідності або проростанні пухлиною. Відомо, що у разі усунення непрохідності жовчних проток за допомогою стента і нормалізації внутрішньопротокового тиску, відновлення секреції холестерину та фосфоліпідів відбувається швидше, ніж жовчних солей, що сприяє літогенезу; таким чином, збільшується ризик сегментації кристалів холестерину та утворення мікрокам'яних каменів. Останнє призводить до ранньої обструкції стента, які встановлюють для дренивання ЖП та декомпресії при лікуванні обструктивної жовтяниці [5, 6]. Водночас, за даної методики немає втрати жовчі і негативних наслідків, що з цим пов'язані.

Ретроградне стентування, хоча і вважається деякими авторами методом вибору паліативного лікування дистальної обструкції [22] супроводжується травмою Фатерового сосочка, підшлункової залози з ймовірністю виникнення кровотечі, панкреатиту [23], рефлюксом дуоденального вмісту в жовчні шляхі у 100 % хворих [24, 25], що призводить до холангіту і закупорки стенту [14], дислокації стента [26, 27]. Окрім того, можливе вrostання пухлини через вічки стента, або наростання пухлини над стентом з порушенням його прохідності [28]. Стенти погано піддаються санації та заміні особливо непокриті [29] і відносно дорогі. Водночас такий підхід забезпечує внутрішнє дренажування жовчі.

Черезшкірно-черезпечінкове зовнішнє-внутрішнє дренажування ЖП асоціюється з високим ризиком холангіту, хоча метод дозволяє проводити санацію жовчних проток і дренажа .

Білідигестивні анастомози не завжди можливі, особливо при гілярних стриктурах і мають ризики, властиві оперативним втручанням.

1.4. Оцінка впливу декомпресії жовчних проток на якість життя хворих з механічною жовтяницею

Оскільки біліарна декомпресія при неоперабельній механічній жовтяниці має паліативний характер, наголошується необхідність визначити вплив операції на якість життя хворих [230, 231].

Визначення ЯЖ, що пов'язане з хворобою стає стандартом оцінки ефективності лікування різних захворювань. З цією метою застосовуються валідизовані нозоспецифічні опитувальники, або універсальний міжнародний опитувальник MOS SF-36. Оцінці якості життя хворих з неоперабельною механічною злоякісною жовтяницею присвячено поодинокі роботи.

У 2002 р Abraham N.S. et al. [232] представили результати дослідження, яке полягало у визначенні клінічних характеристик злоякісної жовчної обструкції з найбільшим несприятливим впливом на ЯЖ хворих, та кількісних змін ЯЖ після успішної **ретроградної декомпресії пластиком стентом**.

Для кількісної оцінки ЯЖ використовували опитувальник SF-36. Втрата ваги та підвищений рівень білірубіну мали найбільший вплив на базові показники якості життя при багатофакторному аналізі. Зниження рівня білірубіну на 33 % було пов'язане зі значним поліпшенням соціальних функцій та психічного здоров'я. Вихідний рівень білірубіну, що перевищував 240 ммоль/л, був пов'язаний з відсутністю поліпшення соціальної функції під час 1-місячного спостереження.

У 2008 р. Saluja S,S. et al. [230] оцінили якість життя хворих з гілярною стриктурою, обумовленою карциномою жовчного міхура, яким виконувалася декомпресія жовчних шляхів за допомогою **антеградного стентування пластиківим стентом** (27 хворих) та ретроградного стентування пластиківим стентом (27 хворих). Оцінку ЯЖ проводили до процедури та через 1 та 3 місяці після неї із застосуванням опитувальника MOS SF-36 та опитувальника ЯЖ Європейської організації дослідження та лікування раку (EORTIC) [233]. За даними опитувальника MOS SF-36 показники ЯЖ через 1 та 3 місяці були кращими у хворих після антеградного стентування за фізичним та психологічним компонентами, але не достовірно. За даними опитувальника EORTIC глобальний статус здоров'я був суттєво кращим у хворих через три місяці після антеградного стентування порівняно з ретроградним (74 проти 30,5 відповідно), $p=0,02$. Автори пов'язують це із меншим відсотком раннього холангіта після антеградного стентування (11 %) порівняно із ретроградним (48 %), $p=0,002$.

У 2010 р. було проведено проспективне дослідження ЯЖ і свербіж до і через 1, 4, 9, 14 тижнів після черезшкірного біліарного дренивання / **стентування** у 102 хворих з пухлинною обструкцією жовчовивідних шляхів [231]. Автори використовували шкалу функціональної оцінки терапії раку для гепатобіліарних захворювань: Functional Assessment of Cancer Therapy – Hepatobiliary instrument (FACT-HS) [234] та візуальну аналогову шкалу для свербіж: Visual Analog Scale for Pruritus (VASP) [235].

Середні показники ЯЖ за FACT-HS суттєво знизились ($p < 0,01$) із 101,3 до процедури до 94,8; 94,7 відповідно, через 1 тиждень та 4 тижні).

Покращення ЯЖ стосувалося функціонального благополуччя та соціального/сімейного благополуччя, за такими показниками як емоціональне благополуччя, фізичне благополуччя змін не було.

Автори зауважують, що антеградне дренивання/стентування зменшує свербіж і часто знижує гіпербілірубінемію до рівня, який не протипоказаний для призначення хіміотерапії, однак асоціюється зі значним рівнем ускладнень і не зупиняє неблаганного зниження рівня якості життя, яке спостерігається у пацієнтів, середня виживаність яких після лікування становить менше 5 місяців.

Вплив ендоскопічного стентування пластиковими стентами на якість життя 164 хворих з неоперабельною злоякісною обструкцією жовчних проток було вивчено Barkay O. et. al. у 2013 р. [236] до та через 30 та 180 днів після процедури. В роботі був застосований опитувальник Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G).

Ендоскопічне стентування жовчних шляхів через 30 та 180 днів призвело до статистично значущого покращення загального балу ЯЖ та окремих аспектів ЯЖ, таких як фізичне, емоційне та функціональне самопочуття порівняно з доопераційним рівнем., після стентування.

Zhou Z. et al. [237] у 2016 р. вивчили якість життя та виживання у 41 хворого із злоякісною обструкцією жовчних проток **після різних ендоскопічних ретроградних методів стентування/дренивання у поєднанні променевою/хіміотерапією**. В дослідженні застосували опитувальник MOS SF-36 та специфічний модуль QLQ-C30, який оцінює також специфічні симптоми механічної жовтяниці (жовтяницю, травлення, свербіж, втрату ваги та лихоманку) [238]. Автори дійшли висновку, що ретроградні методи декомпресії жовчних проток у поєднанні з променевою та хіміотерапією можуть бути більш ефективними для поліпшення якості життя та продовження терміну виживання хворих.

Оцінка ЯЖ залежно від кількості дренажних частоток печінки при застосуванні черезшкірного підходу (стентування, зовнішньо-внутрішнє дренажування) у хворих з гілярною стриктурою було виконано Gamanagatti S. et al. [204]. Застовано опитувальник EORTC QLQ-C30 до та через місяць після процедури. Не було виявлено значимої відмінності у ЯЖ залежно від дренажування однієї або двох часток печінки, та залежно від варіанту дренажа/стенту. Водночас, існувала статистично значуща різниця в поліпшенні показників якості життя ($p = 0,002$) серед пацієнтів, які досягли клінічного успіху, порівняно з тими пацієнтами, які не досягли клінічного успіху через 1 місяць.

Порівняльна оцінка впливу пластикових ($n=73$) та металевим стентів (SEMS): непокритих ($n=75$) та покритих ($n=71$) на ЯЖ у хворих із механічною дистальною злякисною жовтяницею проведено Walter D. et al. [259]. Пацієнтів просили заповнити анкети на початковому етапі, через 14 днів після лікування, а потім щомісяця до 6 місяців або смерті. Згідно опитувальника QLQ-C30 металеві стенти мали переваги по двох із п'яти функціональних шкал [фізичне функціонування ($P = 0,004$) та емоційне функціонування ($P = 0,01$)]. Крім того, пацієнти із SEMS повідомляли про значно рідші симптоми втоми ($P = 0,01$), втрати апетиту ($P = 0,02$) та нудоти та блювоти ($0,04$) в однакові проміжки часу після операції.

Групою авторів у 2020 р. [240] оцінено вплив доступу (правобічного чи лівобічного) при антеградній декомпресії жовчних проток на ЯЖ хворих. Дослідники екзамінували хворих через 7 діб після процедури із застосуванням опитувальника EORTC QLQ-BIL21 [241]. Цей опитувальник запропонований у 2011 р. як доповнення до стандартного опитувальника з 30 питань (EORTC-QLQ C30) [242], валідизований у 2016 р. [241] та включає додатково 21 питання, що поділені на 8 шкал (травлення, тривожності, жовтяниці, переносимості лікування, втоми, якості жовчовідтоку, болю, втрати ваги). Відповіді на питання оцінюються від 1 до 4 балів (не турбує, слабо, помірно, сильно турбує). Хворі, яким застосовували правосторонній доступ за даними

авторів мали більші показники міжреберного болю, утруднення дихання, рівня втоми, тривоги, проблеми з дренажем. Лівостороній доступ забезпечував кращу якість життя пацієнтів.

Слід зазначити, що порівняльної оцінки ЯЖ після антеградних і ретроградних методів декомпресії при дистальних і проксимальних стриктурах жовчних проток в літературі не представлено.

Таким чином, незважаючи на численні дослідження щодо паліативної декомпресії ЖП при синдромі злоякісної жовтяниці і тривалу історію вивчення цієї проблеми багато аспектів залишаються невирішеними. Дискусійними є майже всі аспекти проблеми. Але насамперед це стосується пріоритетності застосування певних мініінвазивних втручань залежно від локалізації ураження. Однією з основних причин невизначеності персоніфікованого вибору мініінвазивного втручання є брак робіт щодо всебічного комплексного порівняльного аналізу антеградних та ретроградних методик декомпресії ЖП при низьких і високих стриктурах ЖП, та наявності операцій, позбавлених суттєвих сторонніх ефектів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

В дослідження увійшло 233 хворих з синдромом механічної жовтяниці, обумовленим органічними стенозами позапечінкових жовчних проток. Робота складалася з ряду фрагментів відповідно до поставленої мети та завдань

Для визначення ефективності зовнішньо-внутрішнього дренивання та обґрунтування вибору методу паліативного лікування механічної жовтяниці при **проксимальних** стриктурах ЖП (95 хворих) ми порівняли результати лікування відомих методик їх декомпресії. Зокрема, ЧЧХС, ЗВСХС, ЧЧАЕС_т та ЕРБС. Для визначення ефективності зовнішньо-внутрішнього дренивання та обґрунтування вибору методу паліативного лікування механічної жовтяниці при **дистальних** стриктурах ЖП (138 хворих) ми порівняли результати лікування відомих методик їх декомпресії та власну методику. Зокрема, ЧЧХС, ЗВТХС, ЕРБС, ЗВБЄД. Оскільки власна методика мала забезпечувати обмеження ролі факторів, що впливають на виникнення рефлюкс-холангіту і зменшення тривалості життя нами було проведено визначення відповідних факторів ризику. Таким чином робота мала декілька фрагментів і відповідних груп дослідження, рис. 2.1.

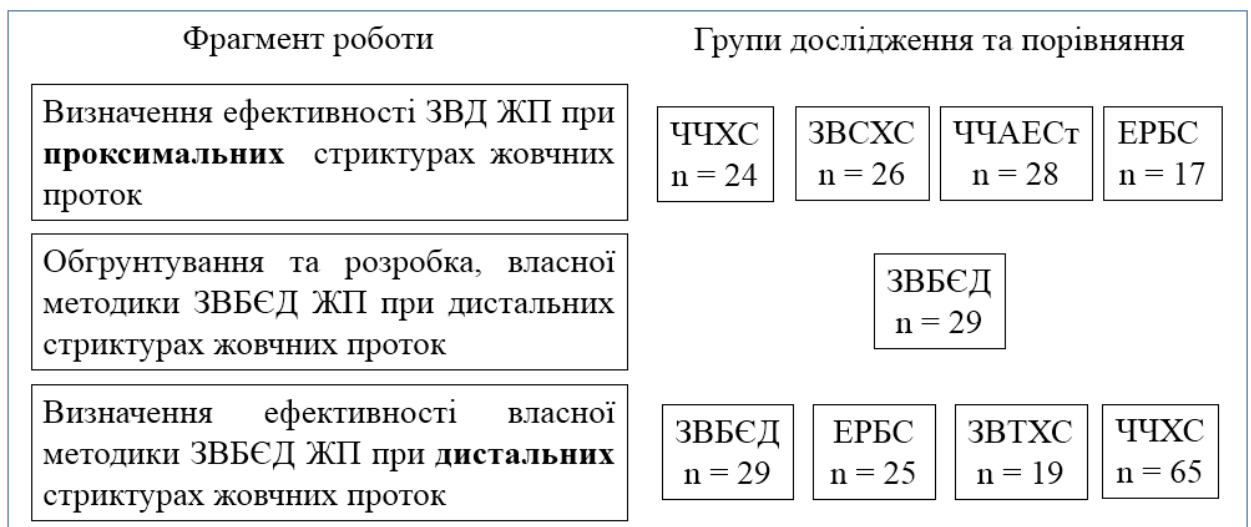


Рис. 2.1. Фрагменти роботи та відповідні групи дослідження

Всього в роботі було застосовано 5 методик антеградної декомпресії і дві методики ретроградної декомпресії ЖП:

✓ **антеградні методики декомпресії ЖП**

- черезшкірна черезпечінкова холангіостомія (ЧЧХС),
- зовнішньо-внутрішня супрапапілярна холангіостомія, (ЗВСХС)
- зовнішньо-внутрішня транспапілярна холангіостомія, (ЗВТХС)
- черезшкірне черезпечінкове антеградне ендобіліарне стентування (ЧЧАЕСТ)
- зовнішнє-внутрішнє біліарно-еюнальне дренивання (ЗВБЄД) – розроблена методика.

✓ **ретроградні методики декомпресії жовчних проток**

- ендосопічне ретроградне біліарне стентування (ЕРБС) з розміщенням стенту в межах жовчновивідних шляхів
- ЕРБС в межах жовчновивідних шляхів та дванадцятипалої кишки

Критеріями включення в дослідження були наявність механічної жовтяниці, вік пацієнта будь-якої статі від 18 років, неможливість проведення радикальної операції.

Критеріями невключення в дослідження були

- механічна перешкода жовчовідведенню без синдрому жовтяниці,
- вік менше 18 років,
- високий анестезіологічне ризик - ASA 4,
- множинні метастатичні ураження печінки,
- асцит,
- геморагічний діатез,
- наявність запальних захворювань легень,
- сечовивідних шляхів.
- наявність коагулопатії (міжнародне нормалізоване відношення МНВ більше 1,5),

- наявність в анамнезі резекції шлунку за Більрот-II або за Ру.

Точками дослідження були:

- ✓ клінічний успіх процедури,
- ✓ технічний успіх процедури,
- ✓ досягнення контрольних значень загального білірубіну 34,1 мкмоль/л (2 мг/дл) та 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) за яких можливо застосування певних схем хіміотерапії.
- ✓ частота і характер ускладнень маніпуляції,
- ✓ індекс тривалості холангіту (кількість днів холангіту на 100 пацієнто-днів: кількість днів тривалості холангіту у хворого / (кількість днів після процедури / 100)),
- ✓ частота висівання мікрофлори та її характер (за наявності зовнішнього дренажу),
- ✓ кумулятивне виживання.
- ✓ якість життя хворих, що пов'язана з хворобою.

Втручання вважалось технічно успішним, якщо дренаж, або стент розташовувався в запланованій ділянці ураженого сегменту жовчовивідних шляхів та забезпечував успішний дренаж жовчі через дреновані, або стентовані протоки.

Процедура вважалася клінічно успішною, якщо протягом перших 10 діб після маніпуляції рівень загального сироваткового білірубіну знижувався не менше ніж на 50% в порівнянні з вихідним рівнем [25].

У відповідності з керівними принципами Товариства інтервенційної радіології [163] післяпроцедурні ускладнення були згруповані на незначні (не викликають довгострокових наслідків, лікування не є необхідним або, в разі необхідності, є мінімальним або передбачає лише спостереження) і значні (викликає довгострокові несприятливі наслідки або смерть і вимагає госпіталізації і лікування).

До числа **незначних** ускладнень відносили:

- ✓ біль в ділянці розташування дренажа на шкірі (до 2 балів включно за візуально аналоговою шкалою (ВАШ)),
- ✓ підтікання жовчі навколо дренажу, що не потребує додаткового втручання,
- ✓ підвищення температури тіла після процедури,
- ✓ гіпотензія,
- ✓ свербіж,
- ✓ кровотечу, яка не потребувала гемотрансфузії,
- ✓ біліовенозні нориці,
- ✓ субкапсулярні біломи.

До числа значних ускладнень відносили:

- ✓ гостру гемобілію,
- ✓ холангіт,
- ✓ оклюзію стента,
- ✓ дислокацію катетера/стента.
- ✓ перікатетерне підтікання жовчі, що потребує заміни катетера,
- ✓ біль (3 та більше балів за візуально аналоговою шкалою)
- ✓ панкреатит,
- ✓ пневмоторакс,
- ✓ сепсис,
- ✓ абсцес печінки,
- ✓ холецистит,
- ✓ біліарний перитоніт,
- ✓ кровотечу, що вимагає гемотрансфузії,
- ✓ розрив жовчної протоки.

Клінічний діагноз холангіту встановлювали на основі наступних критеріїв: температура тіла вище 38,5 °С, кількість лейкоцитів $> 10 \times 10^9 / \text{л}$, відсоток нейтрофілів в білих кров'яних клітинах $> 70\%$ [169].

Панкреатит після процедури оцінювали як легкий при виникненні або посиленні болю в животі і підвищення амілази сироватки в 3 або більше разів

вище норми протягом 24 годин після процедури, що вимагає мінімум 2-3 добової госпіталізації; як середній при необхідності госпіталізації хворого на 4-10 діб; як важкий - при необхідності госпіталізації більше 10 діб, а також випадках формування некрозу і псевдокист, необхідності їх черезшкірного дренивання або відкритої операції [243].

За наявності синдрому механічної жовтяниці, підтвердженого клінічно і лабораторно проводили інструментальні методи дослідження з метою визначення причини захворювання і рівня біліарного блока.

В якості скринінгового методу діагностики використовували УЗД (апарат General Electric Logiq P9). Водночас, УЗД необхідне під час виконання мініінвазивних процедур, за яких ми використовували General Electric Logiq P9.

Серед інших засобів променевої діагностики для уточнення діагнозу використовували комп'ютерну томографію (мультиспиральний комп'ютерний томограф General Electric LightSpeed 64). У разі недостатньої інформації, проводили магнітно-резонансну холангіопанкреатографію, яка має найбільшу чутливість та специфічність.

Всім хворим також виконували дуоденоскопію з метою оцінки стану Фатерового соска, використовуючи різні моделі відіоендоскопів (Olympus 160).

Безпосередньо під час оперативного втручання використовували ультразвуковий сканер General Electric та рентгентелевізійну установку Siemens Cios Alpha з С-дугою.

Для визначення ЯЖ хворого застосовували валідизований опитувальник MOS SF-36 [233]. Опитування проводили до мініінвазивного втручання, через 1 і 3 місяці після нього.

2.2 Методики декомпресії жовчних проток

Методика ЧЧХС

В нашому дослідженні ЧЧХС виконували хворим з проксимальний та дистальним біліарним блоком.

Абсолютними протипоказаннями до ЧЧХС було:

1. Термінальний стан хворого,
2. Повне роз'єднання жовчних проток аж до субсегментарних.
3. Тотальне метастатичне ураження печінки (відсутність функціонуючої паренхіми)

До відносних протипоказань відносили порушення згортання крові (МНВ > 2) в передопераційному періоді.

Для зменшення частоти ускладнень маніпуляції пункцію жовчних проток проводили під рентгенологічною та УЗ-навігацією (за допомогою УЗД апарата General Electric Logiq P9 та рентгенапарата OPERA SWING). Під контролем УЗД виконували пункцію протоки, вибраної заздалегідь за допомогою одного з візуалізаційних променевих методів дослідження (КТ, МРТ, МРСКТ), подальші внутрішньопротокові маніпуляції виконували під контролем рентгеноскопії.

Комбіноване застосування рентгенологічного та ультразвукового контролю дозволяє постійно монітувати просування кінчика пункційної голки від підшкірної клітковини до просвіту ЖП, що дозволяє уникнути травми структур, які знаходяться на цій траєкторії (печінкових вен, гілок ворітної вени, жовчного міхура, пухлинних вузлів, плеврального синуса, порожнистих органів) здійснити реканалізацію стриктури, оцінку повноти дренивання жовчного дерева, його анатомію і адекватність дренивання або стентування.

Втручання виконували переважно під місцевою інфільтраційною анестезією (Новокаїн 0,5%, Лідокаїн 1%) з попередньою премедикацією (Промедол 2% -1,0), рідше – в поєднанні із загальним знеболенням.

Доступ до жовчних проток здійснювали через ліву або праву частку печінки, орієнтуючись на варіант біліарного блоку, та особливості самих доступів.

Так, при лівосторонньому доступі відсутній ризик пошкодження міжреберних судин і нервових стовбурів, що, відповідно, зменшує больовий синдром після дренивання, відсутній ризик пошкодження плеврального синуса, менший ризик повної дислокації дренажу за рахунок його більшої довжини, яка потрібна до досягнення місця стенозу, ніж довжини, яка мала би бути (за однакових умов патології) при правосторонньому доступі. Однак, пункція 2-3 сегментів може бути нездійсненна внаслідок перешкоди від мечоподібного відростка і лівої реберної дуги.

При виборі доступу також враховували факт більшої ймовірності виникнення біліопортальної фістули при лівосторонньому доступі через близьке розташування гілок воротної вени та жовчних проток.

Важливим аспектом, який обмежує застосування доступу через ліву частку печінки є анатомічна особливість ходу ліводолевої протоки, яка впадає в загальну печінкову протоку під більш гострим кутом ніж праводолева протока, що ускладнює просування дренажу/стента, рис. 2.2.

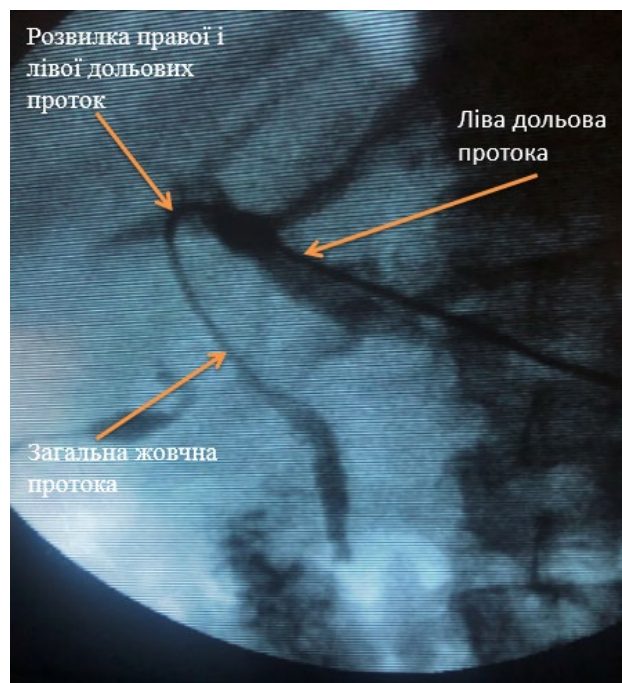


Рис. 2.2. Холангіограми хворого з проксимальним блоком. Ліводолева протока впадає під гострішим кутом в загальну печінкову протоку ніж праводолева протока.

Загалом, у разі застосування лівостороннього доступу найчастіше використовували протоку 3-го сегмента, через його найближче розташування до передньої черевної стінки, рідше – протоку 2-го сегмента, який хоча і розташовується глибше відносно передньої поверхні печінки, але впадає в леводолеву протоку під кутом близько 180° .

Доступ через протоки правої частки печінки в більшості випадків здійснюється через міжреберні проміжки, внаслідок чого він пов'язаний з ризиком пошкодження плеврального синуса і більш вираженим больовим синдромом в ранньому післяопераційному періоді. Крім того, вважається, що при правосторонньому доступі більш висока частота дислокації дренажу за рахунок дихальної екскурсії грудної клітки і можливого перегинання дренажу через край ребра при вертикальному положення тіла хворого [245, 248].

Для того, щоб уникнути пошкодження міжреберних судин, пункцію проводили по верхньому краю нижчого ребра.

З метою зменшення травми плеврального синуса пункцію печінки проводили на максимальному вдиху, при якому нижній край легені заповнює плевральний синус і його можна ідентифікувати на екрані УЗ-апарату і обійти. Також, за можливості, надавали траєкторії ходу голки напрямок догори по відношенню до реберної дуги. Для пункції протоки в поздовжньому напрямку, який більш зручний для проведення дренажу, в основному здійснювали доступ через 5-ту сегментарну протоку.

В цьому дослідженні ми не використовували так званий центральний доступ в секторальні протоки, незважаючи на те, що катетеризувати протоки легше через їх більший діаметр. Цей доступ по-перше асоціюється з ризиком потрапляння жовчі в підпечінковий простір, по друге – з дислокацією катетера.

Методика ЧЧХС включала декілька етапів:

- ✓ пункція жовчної протоки під УЗ-контролем,
- ✓ контрастування протоки через пункційну голку і отримання холангіограмми,
- ✓ бужування пункційного каналу,

- ✓ установка зовнішньої холангіостоми,

У разі постановки зовнішньо-внутрішнього дренажу, або стенту окрім зазначеного ще проводилося:

- ✓ реканалізація стриктури,
- ✓ установка зовнішньо-внутрішнього дренажу,
- ✓ або установка стента

Методика пункції жовчної протоки

Після вибору місця пункції жовчної протоки і місцевої інфільтраційної анестезії всіх шарів передньої черевної стінки розсікали шкіру на глибину близько 5-8 мм та через рану здійснювали пункцію в площині сканування по боковій поверхні УЗ-датчика, рис. 2.3.

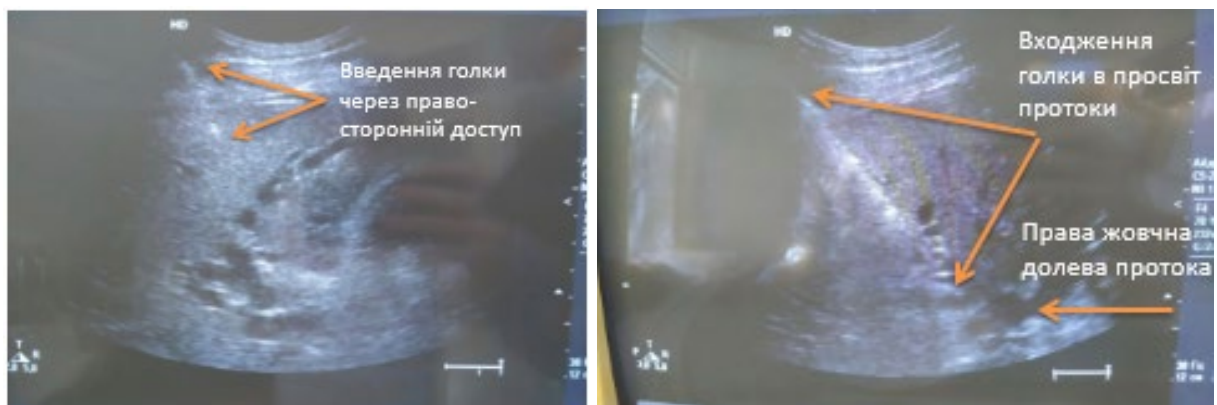


Рис. 2.3. Ехограма введення голки через правосторонній доступ в сегментарну протоку.

Момент входження голки в просвіт протоки чітко визначається на екрані монітора УЗ-апарату, суб'єктивним відчуттям «провалу голки», надходженням жовчі по каналу голки після видалення мандрену. рис. 2.4.



Рис. 2.4. Ехограма. Кінчик голки знаходиться в просвіті жовчної протоки
Після пункції протоки через голку виконували холангіографію (до 5 мл контрастної водорозчинної речовини, рис. 2.5).



Рис. 2.5. Холангіографія після пункції протоки. Контрастується біларне дерево. Стеноз жовчної протоки.

Встановлення холангіостоми

Після пункції протоки через голку проводили м'який провідник з J-подібним кінчиком. Напрямок ходу провідника контролювали рентгеноскопично, рис. 2.6.



Рис. 2.6. Холангіограма через пункційну голку: - пункція протоки 5-8 сегменту правої долі печінки.

У разі досягнення провідником супрастенотичного відділу жовчної протоки і рішення закінчити маніпуляцію дренивання на цьому рівні провідник замінювали на дренаж, рис. 2.7.

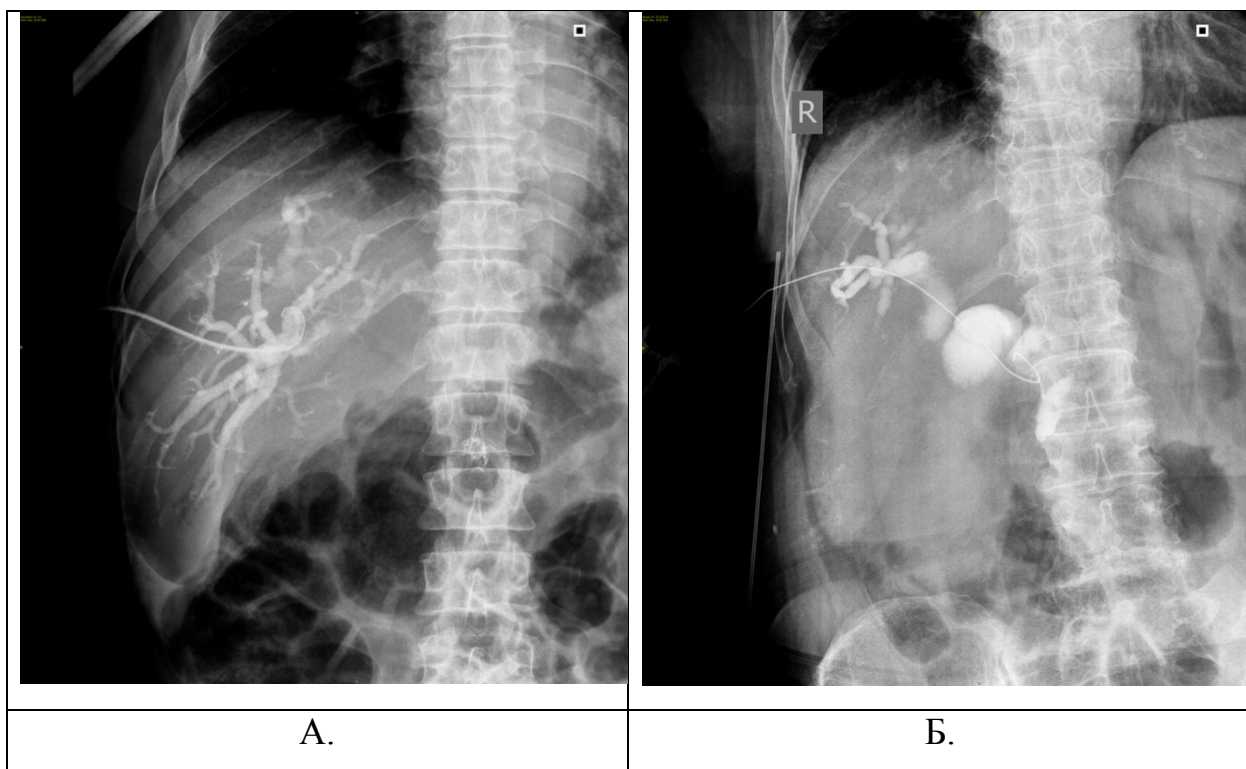


Рис. 2.7. ЧЧХС, Дренаж розташований в протоках над стенозом. А. При проксимальному стенозі. Б. При дистальному стенозі .

У разі виконання зовнішньо-внутрішнього дренивання наступним етапом було бужування пункційного каналу.

2.2.1 Методика зовнішньо-внутрішнього дренивання жовчних проток

Зовнішньо-внутрішнім вважається таке дренивання, при якому дистальний кінець дренажу розташовується нижче стриктури, а бічні отвори - вище неї. Це створює умови для потрапляння жовчі дистальніше стенозу у кишку. Це запобігає втрати жовчі назовні, окрім того, зовнішній кінець дренажу забезпечує доступ до жовчної протоки, який може бути використаний для її санації.

В даній роботі ми використовували три варіанти розташування дренажу: вже відомі способи (транспапілярний – дистальний кінець дренажу розташований в просвіті 12 палої кишки; супрапапілярний – дистальний кінець дренажу розташований над фатеровим соском в просвіті холедоху), та розроблений спосіб біліарно-еюнального дренивання – дистальний кінець дренажу розташований за зв'язкою Трейця в просвіті худої кишки.

При виконанні зовнішньо-внутрішнього дренивання ЖП після досягнення зона стенозу виконували бужування. Починали з бужа 6-7 Fr, потім використовували бужі більшого діаметру – 8-10 Fr, залежності від діаметра дренажу, що планується та ригідності стриктури.

Після розширення протоки кінчиком бужа останній витягали, одночасно зміщуючи провідник в просвіт протоки. Після цього підготовлювали дренаж шляхом створення в стандартному зовнішньому дренажі бічних отворів встановлювали дренаж по провіднику нижче стенозу, рис. 2.8.

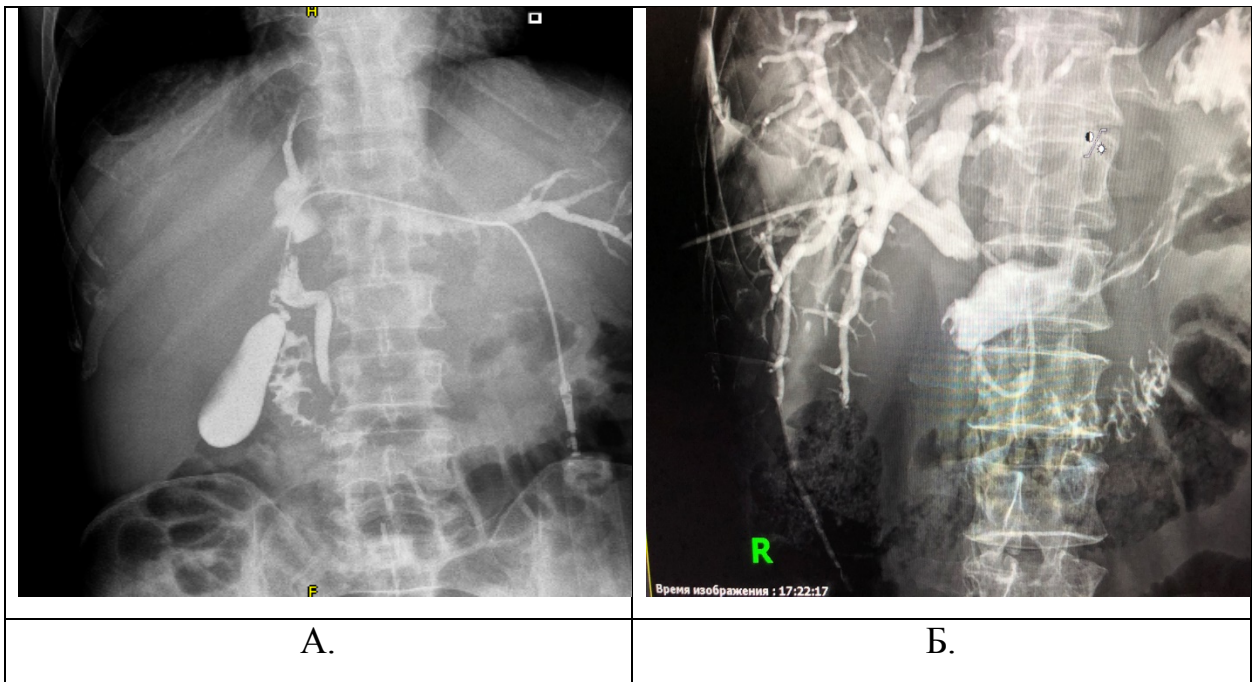


Рис. 2.8. Зовнішньо-внутрішнє дренування ЖП. А. Супрапапілярне. Б. Транспапілярне.

Встановлений дренаж закріплювали на шкірі за допомогою лігатур.

Для транспапілярного зовнішньо-внутрішнього дренування використовувати дренажі Pig-tail, для супрапапілярного – дренажі з малим діаметром кільця Pig-tail (так званий «mini-pig»), оскільки при блоці на рівні воріт печінки дистальна частина загальної жовчної протоки не розширена і кільце великого діаметра важко згорнути в її просвіті.

В своїй роботі ми встановлювали один дренаж, оскільки показано, що у хворих із паліативним дренуванням злоякісної механічної жовтяниці достатньо дренування 50 % печінки і не доведено переваг застосування декількох дренажів, навіть при роз'єднанні жовчних проток [153, 154, 186, 188].

З метою санації дренажу в перші 3-4 діб після зовнішньо-внутрішнього дренування в нього повільно вводили 4-5 разів на добу 10-15 мл суміші фізіологічного розчину 200,0 + новокаїну 0,5% 200,0 + гепарину 20тис.ед. + діоксидину 1% -20,0. Надалі дренаж перекривали, проте, 1-2 рази в день вводили в нього 10-15 мл розчину діоксидина для запобігання обтурації каналу дренажу.

Розроблений спосіб зовнішньо-внутрішнього біліарно-еюнального дренивання та його обґрунтування описані в розділі 4.

2.2.3 Методика антеградного стентування жовчних проток

Антеградне стентування виконували другим етапом після виконання одного з варіантів антеградного дренивання жовчних проток. Процедуру стентування здійснювали після зниження рівня білірубіну та нормалізації основних біохімічних показників, водно-електролітного балансу і показників згортання крові.

Через раніше встановлений дренаж виконували холангіографію, для визначення верхньої межі пухлинної стриктури. У жовчні протоки через дренаж проводили гнучкий гідрофільний провідник. Потім дренаж видаляли, і по провіднику встановлювали маніпуляційний катетер. Далі за допомогою катетера і провідника проходили через пухлинну стриктуру в незмінену частину жовчної протоки (при проксимальному блоку) або ДПК (при дистальному блоку) і повторно виконували холангіографію для оцінки нижньої межі стриктури.

Визначали необхідну довжину стенту, виходячи з того, що стент має бути довшим за стриктуру з кожного кінця на 1-2 см. Використовували нітинолові непокріті стенти, що саморозширюються діаметром 8-10 мм. Потім замінювали гнучкий гідрофільний провідник на провідник підвищеної жорсткості, маніпуляційний катетер витягували. По провіднику в ділянку стриктури проводили пристрій доставки зі стентом і здійснювали його позиціонування і розкриття, рис.2.9.

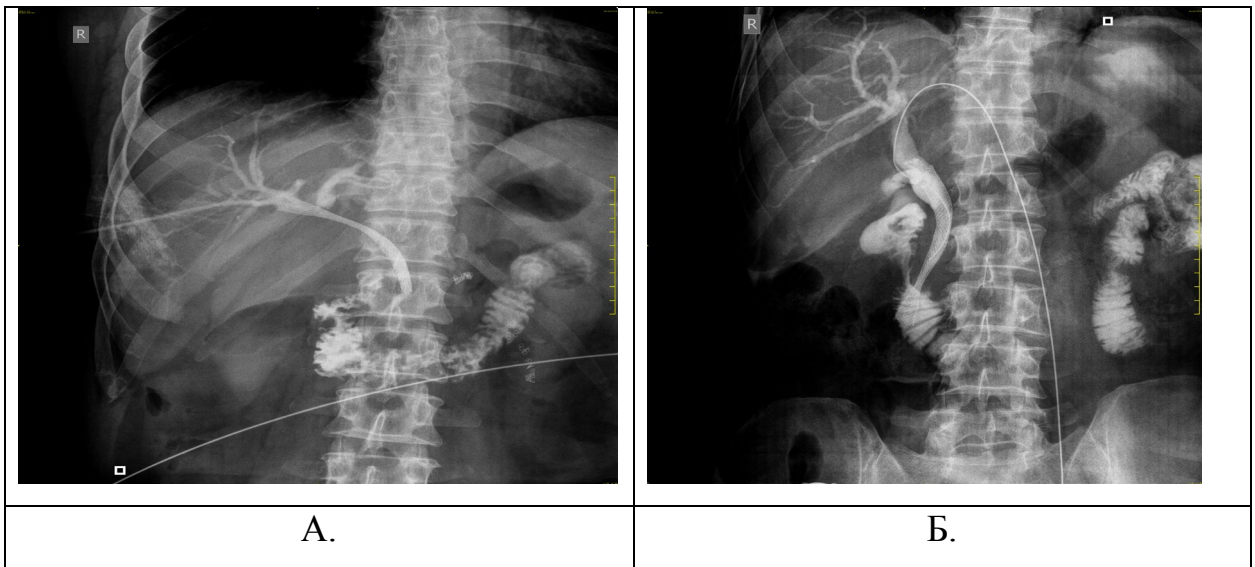


Рис. 2.9. Антеградне стентування жовчних проток. А. Стентування при проксимальній пухлинній стриктурі, Б. Стентування при дистальній пухлинній стриктурі.

Орієнтиром щодо розташування стента по відношенню до стриктури були рентгеноконтрастні мітки на обох кінцях і в центральній частині стента. Після розкриття стента пристрій для доставки видаляли. В жовчні протоки по провіднику встановлювали страхувальний зовнішній дренаж. Страхувальний дренаж видаляли через декілька днів переконавшись у прохідності стента за допомогою холангіографії. При недостатньому розкритті стента виконували балонну дилатацію стриктури через стент до повного розправлення стента.

У разі неможливості стентування через лівочастковий доступ внаслідок гострого кута з'єднання сегментарної протоки з протокою лівої частки печінки маніпуляцію тимчасово закінчували зовнішнім дрениванням. Через 3-4 доби маніпуляцію повторювали з правостороннього доступу.

2.2.4. Методика ретроградного біліарного стентування

Для виконання цієї маніпуляції фибродуоденоскоп проводили до папілярної ділянки. Виконували канюляцію холедоуху катетером або канюлетомом.

Наступним кроком було контрастування жовчних проток. При цьому для запобігання холециститу, панкреатиту та холангіту намагалися уникнути

тугого заповнення жовчних проток контрастною речовиною. У випадках, технічних складнощів селективної канюляції, застосовували спеціальні нитінолови провідники з гнучким гідрофільним кінчиком, за якими проводили катетер в жовчну протоку.

Потім виконували субтотальну ендоскопічну папілосфінктеротомію. У разі наявності ознак вираженого холангіту виконували тимчасове назобілярне дренажування в поєднанні із біліарним ендопротезуванням.

Після діагностичного етапу, спрямованого на підтвердження діагнозу, визначення рівня і протяжності стриктури і, відповідно довжини стента (яка має бути більшою за протяжність стриктури на 1,5-2 см по обидві сторони від останньої) виконували ендопротезування. В жовчні протоки через катетер заводили струну-провідник проксимальніше за стриктуру. Потім по провіднику вводили систему доставки стента. Проксимальний кінець стента розташовували вище стриктури на 1,5-2 см, дистальний кінець мав виступати на 1,5-2 см нижче стриктури у разі стентування високого блоку або на 1,5-2 см виступати в дванадцятипалу кишку у разі низького блоку, рис. 2.10.



Рис. 2.10. Ендоскопічне біліарне стентування металевим стентом, що сам розширюється.

В деяких випадках перед етапом введення системи доставки стента виконували механічне розширення стриктури за допомогою бужів різного діаметру.

2.3 Загальна характеристика хворих

Загалом у дослідження увійшло 233 хворих. Чоловіків було 118 (50,6 %), жінок – 115 (49,4 %). Середній вік хворих складав $63,9 \pm 0,8$ роки (від 32 років до 91 року), рис. 2.11.

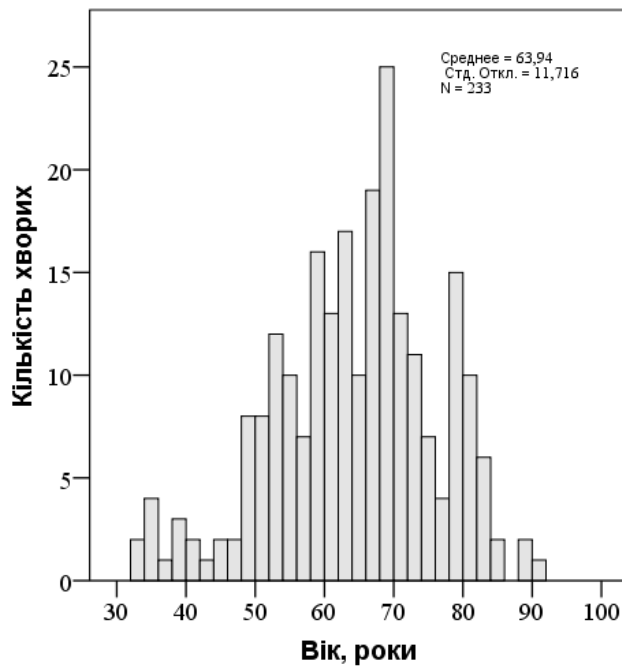


Рис. 2.11. Розподіл хворих за віком.

Більшу частку – 153 (65,7 %) склали хворі похилого (60-69 років) – 82 (35,2 %) та старечого (70 років та більше) віку – 71 (30,5 %), що обумовило відносно високий відсоток супутніх хронічних захворювань, причому у 33 (14,2 %) було два та більше супутніх захворювань, табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Частота супутніх хронічних захворювань у досліджуваних хворих

Супутні захворювання	Абс.	%
Ішемічна хвороба серця	104	44,6
В тому числі СН I	21	20,2
СН ІА	71	68,3
СН ІБ	12	11,5

Цукровий діабет	33	14,2
Хвороби органів травлення	24	10,3
Хвороби органів дихання	13	5,6
Хвороби органів скчовиділення	7	3,0
Хвороби ЦНС	4	1,7
Супутні хвороби відсутні	88	37,8

Середній індекс маси тіла становив $26,9 \pm 0,2$ кг/м² (від 19,1 кг/м² до 33,9 кг/м²), рис. 2.12.

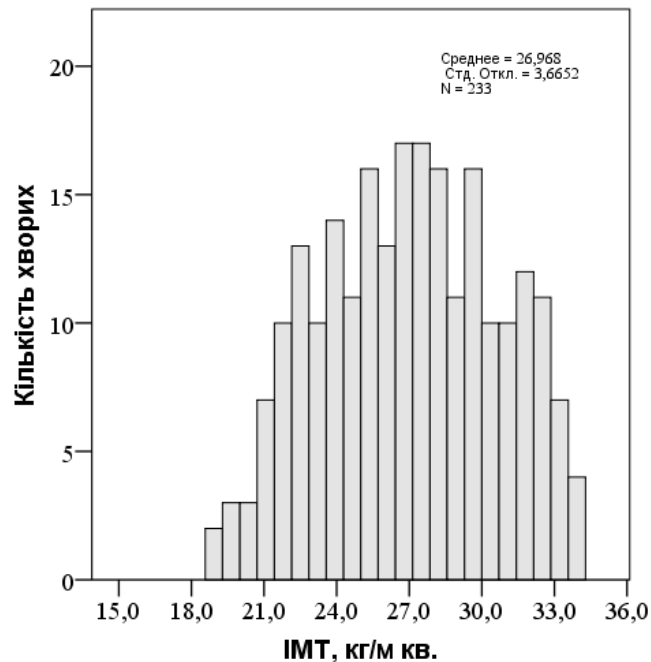


Рис. 2.12. Розподіл хворих за індексом маси тіла.

Основною скаргою у всіх хворих було наявність жовтяниці. Термін існування жовтяниці із даних анамнезу становив від 9 діб до 23 діб, в середньому $16,3 \pm 0,2$ доби, рис. 2.13.

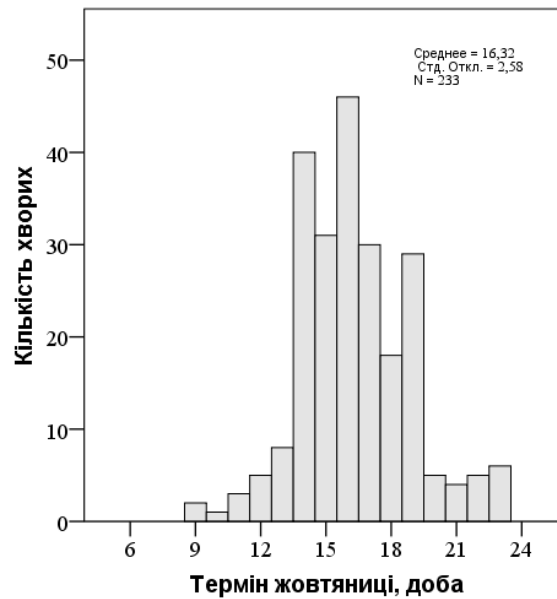


Рис. 2.13. Розподіл хворих за терміном існування жовтяниці до мініінвазивного втручання.

Рівень загального білірубіну сироватки крові становив в середньому $194,1 \pm 4,9$ мкмоль/л (від 34,2 мкмоль/л до 389,4 мкмоль/л), рис. 2.14.

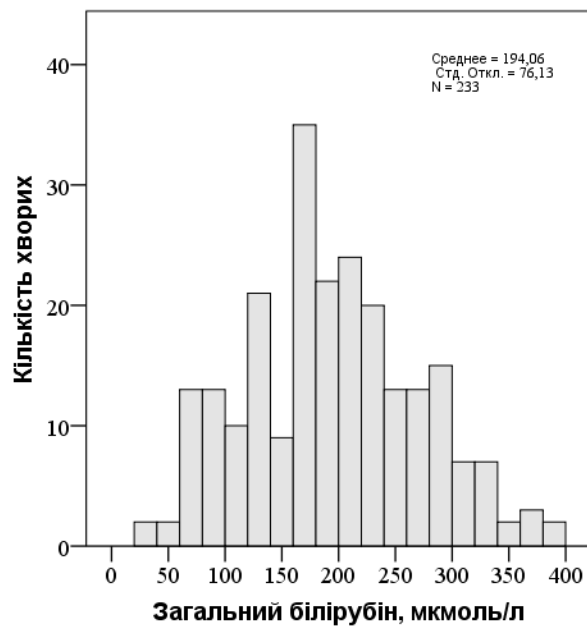


Рис. 2.14. Розподіл хворих за рівнем загального білірубіну сироватки крові.

Серед інших скарг домінували втрата маси тіла, відсутність апетиту, нудота, свербіж, біль в животі, підвищення температури тіла, табл.

Таблиця 2.2

Основні скарги досліджуваних хворих

Скарги	Абс.	%
Жовтяниця	233	100,0
Втрата маси тіла	149	63,9
Відсутність апетиту	146	62,7
Нудота	112	48,1
Свербіж	108	46,4
Біль в животі	84	36,1
Підвищення температури тіла	36	15,5

Жовтяниця, зумовлена проксимальним блоком жовчовивідних шляхів діагностована у 95 (40,8 %) хворих, дистальним блоком – у 138 (59,2 %) хворих, $p=0,006$, рис. 2.15.

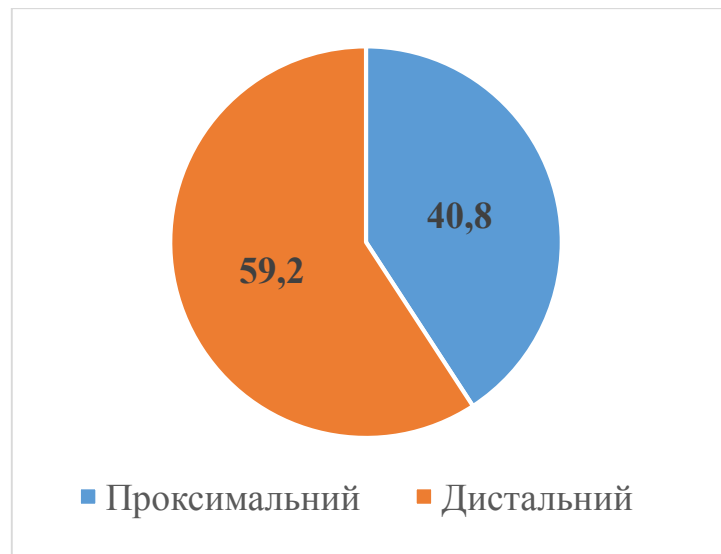


Рис. 2.15. Частота виявлення проксимального та дистального блоку жовчовивідних шляхів.

Причинами високого блоку були пухлини Клацкіна, та метастази пухлин інших органів; причинами низького блоку - пухлини великого дуоденального сосочка, рак головки підшлункової залози, холангіокарцинома та метастатичне ураження, табл.

Таблиця 2.3

Причини механічної жовтяниці

Причини жовтяниці	Абс.	%
Проксимальний блок		
Холангіокарцинома (пухлина Клацкіна)	78	82,1
Метастази	17	17,9
Всього	95	100,0
Дистальний блок		
Пухлина ВДС	15	10,9
Рак головки ПЗ	95	68,8
Холангіокарцинома	25	18,1
Метастази	3	2,2
Всього	138	100,0

Розподіл хворих з пухлинами Клацкіна згідно класифікації Bismuth H., Corlette M. в наведено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих з пухлинами Клацкіна згідно класифікації
Bismuth H., Corlette M.

Тип пухлини	Абс.	%
1	17	21,8
2	19	24,4
3А	26	33,3
3В	14	17,9
4	2	2,6
Всього	78	100,0

Розподіл хворих в групах за стадією онкологічного процесу і критеріями TNM наведено в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Розподіл хворих в групах за стадією онкологічного процесу і критеріями

TNM

Показник		Абс.	%
T	T2	16	6,9
	T3	136	58,4
	T4	81	34,3
N	N0	15	6,4
	N1	157	67,4
	N2	11	4,7
	Nx	50	21,5
M	M0	119	51,1
	M1	87	37,3
	Mx	27	11,6
Стадія	IIA	8	3,4
	IIB	5	2,1
	III	93	39,9
	IV	127	54,5

2. 4. Методи статистичного аналізу даних

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакета IBMSPSS Statistics 22. Виконували описову (дискриптивну) статистику. Оцінка нормальності розподілу змінних проводили за допомогою тесту Шапіро-Вилка. Порівняння двох незалежних груп за однією кількісною ознакою проводили з використанням U-критерію Манна-Уїтні, порівняння груп за якісною ознакою проводили з використанням χ^2 -критерію Пірсона; аналіз зв'язку двох змінних (ознак) здійснювали за допомогою кореляційного аналізу Спірмена. Визначення залежності між двома змінними виконували за допомогою лінійного регресійного аналізу. Визначення прогностичних

чинників виживання здійснювали за допомогою множинного лінійного регресійного аналізу. Для оцінки виживання застосовували метод Каплан-Майера, порівняння рівнів факторів проводили за допомогою лог-ранг тесту. Нульову гіпотезу рівності змінних відхиляли при $p < 0,05$.

Матеріали розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Сусак Я.М., Палиця Р.Я, Маркулан Л.Ю., Максименко М.В Інфекція жовчновивідних шляхів при паліативному дрениванні у хворих з гілярною злоякісною жовтяницею Медицина невідкладних станів, 2021, том 17, № , с. 94-101. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230653>.
2. Palytsya R., Markulan L., Tsema Ie., Dubenko D., Batiuk A., Susak Ya. Dynamics of the serum bilirubin level during bile ducts drainage in patients with hilar tumor stenosis and jaundice. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(03): 154-167. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.03.016>.
3. Сусак Я.М., Палиця Р.Я, Маркулан Л.Ю., Дирда О. О. Паліативне хірургічне лікування хворих з проксимальним пухлинним ураженням жовчних проток і синдромом жовтяниці Klinichna khirurgiia. 2020 November/December; 87(11-12):40-47. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.11-12.40.
4. Сусак Я.М., Маркулан Л.Ю., Палиця Р.Я, Наружно-внутреннее билиарно-еюнальное дренирование при паллиативном лечении дистальной механической желтухи. Хирургия Восточная Европа, 2021, том 10, № 2, с. 205-219.

РОЗДІЛ 3

Незалежний порівняльний аналіз ефективності мініінвазивних методів паліативного лікування хворих з проксимальними злоякісними стриктурами жовчних проток

Дотепер основним напрямком поліпшення стану хворих із злоякісною гілярною механічною жовтяницею залишаються паліативні операції Дренування жовчних шляхів здійснюється за допомогою черезшкірного або ендоскопічного підходів. Кожна з конкуруючих методик мініінвазивних операції має ряд переваг і недоліків порівняно з іншими. Оптимальний метод дренування жовчних проток невизначений через брак комплексних порівняльних досліджень ефективності зазначених методик.

У хворих з проксимальною злоякісною жовтяницею ми, в проспективному дослідженні, порівняли результати чотирьох методів декомпресії ЖП. Два методи передбачали черезшкірне черезпечінкове встановлення дренажів: вище рівня стриктури (ЧЧХС) та нижче рівня стриктури, але супрапапілярно (ЗВСХС) і два методи встановлення стентів – черезшкірного черезпечінкового антеградного (ЧЧАЕСт) та ендоскопічного ретроградного з розташуванням нижнього кінця стента супрапапілярно (ЕРБС). Таким чином було відповідно сформовано чотири групи хворих.

3.1. Загальна характеристика груп хворих з проксимальною механічною жовтяницею

З даних анамнезу механічна жовтяниця виникла у хворих в середньому за $17,4 \pm 0,3$ доби до виконання маніпуляції (від 9 діб до 23 діб). За терміном існування жовтяниці до оперативного втручання хворі в групах дослідження статистично не відрізнялися, рис. 3.1.

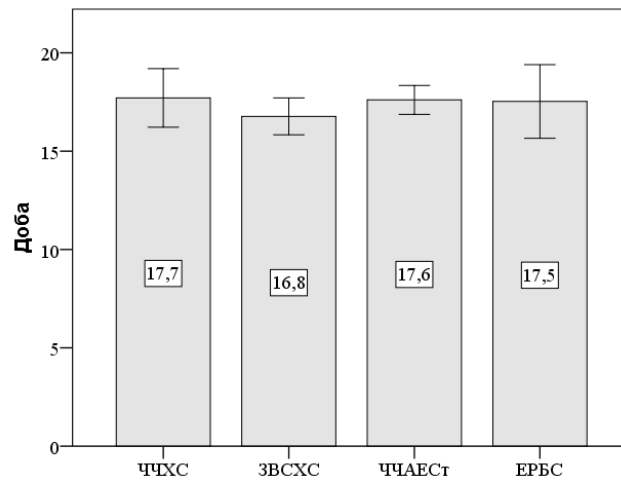


Рис. 3.1. Середні терміни існування жовтяниці до виконання декомпресії ЖП в групах дослідження.

Середнє значення загального білірубіну сироватки крові складало $195,3 \pm 7,2$ мкмоль/л від 68,3 мкмоль/л до 383,4 мкмоль/л.

Групи дослідження достовірно не відрізнялися за середніми значеннями загального білірубіну до виконання їм оперативного втручання. В групі ЧЧХС показник ЗБ становив $184,9 \pm 15,4$ мкмоль/л, медіана – 166,5 мкмоль/л; в групі ЗВСХС – $196,8 \pm 13,4$ мкмоль/л, медіана – 202,9 мкмоль/л, в групі ЧЧАЕСт $195,0 \pm 11,5$ мкмоль/л, медіана – 194,0 мкмоль/л, в групі ЕРБС – $207,8 \pm 19,4$ мкмоль/л, медіана – 230,0,0 мкмоль/л, рис. 3.2.

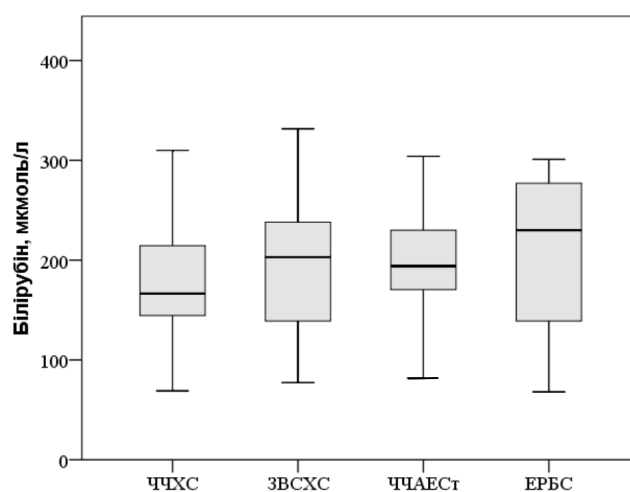


Рис. 3.2. Медіани та міжквартильні інтервали значень ЗБ до виконання оперативного втручання в групах дослідження.

Хворі досліджуваних груп в цілому статистично не відрізнялися за середнім віком, статтю, розподіл хворих за стадією онкологічного процесу і критеріями TNM, (всі $p > 0,05$), табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Вік, стать та розподіл хворих за стадією онкологічного процесу і критеріями TNM в групах дослідження

Показник	Група				Всього n=95
	ЧЧХС n=24	ЗВХС n=26	ЧЧАЕСТ n=28	ЕРБС n=17	
Вік, роки (M±m)	63,3±17	60,4±1,6	65,8±2,9	62,9±2,2	62,6±1,1
Стать, ч/ж	11/13	12/14	16/12	6/11	45/50
T					
T2, n (%)	3 (12,6)	1 (3,8)	3 (10,7)	1 (5,9)	8 (8,4)
T3, n (%)	10 (41,7)	14 (53,8)	21 (75,0)	12 (70,8)	57 (60,0)
T4, n (%)	11 (45,8)	11 (42,3)	4 (14,3)	4 (23,5)	30 (31,6)
N					
N0, n (%)	1 (4,2)	3 (11,5)	2 (7,1)	1 (5,9)	7 (7,4)
N1, n (%)	17 (70,8)	16 (61,5)	18 (64,3)	11 (64,7)	62 (65,3)
N2, n (%)	2 (8,3)	1 (3,8)	2 (7,4)	2 (11,8)	7 (7,4)
Nx, n (%)	4 (16,7)	6 (23,1)	6 (21,4)	3 (17,6)	19 (20,0)
M					
M0, n (%)	13 (54,2)	18 (69,2)	20 (71,4)	10 (58,8)	61 (64,2)
M1, n (%)	11 (45,9)	8 (30,8)	8 (28,6)	7(41,2)	34 (35,8)
Стадія					
IIA, n (%)	3 (12,9)	0 (0)	1 (3,6)	1 (5,9)	5 (5,3)
IIB, n (%)	0	0 (0)	2 (7,1)	0 (0)	2 (2,1)
III, n (%)	8 (33,3)	8 (30,8)	15 (53,6)	12 (70,6)	43 (45,3)
IV, n (%)	13 (54,2)	18 (69,2)	10 (37,5)	4 (23,5)	45 (47,4)

Але звертає увагу, що в групах з стентуванням (антеградним і ретроградним) був менший відсоток хворих з пухлинами IV стадії, порівняно

з хворими, яким здійснювалося дренування ЖП. При цьому, між хворими групи ЗВСХС та ЕРБС і ЧЧХС та ЕРБС розподіл хворих за стадією процесу відрізнявся на рівні статистичної значимості ($p=0,010$).

Причинами високого блоку жовчовивідних шляхів в групах були переважно пухлини Клацкіна та рідше метастази пухлин органів черевної порожнини (шлунку або кишечника). За причинами високого блоку жовчовивідних шляхів групи були статистично ідентичні, $p=0,489$, табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл хворих в групах за причинами механічної жовтяниці

Показник	Група				Всього n=95
	ЧЧХС n=24	ЗВСХС n=26	ЧЧАЕС _T n=28	ЕРБС n=17	
Пухлини Клацкіна, n (%)	19 (79,2 %)	21 (80,8)	23 (82,1)	15 (88,2)	78 (82,1)
Mts, n (%)	5 (20,8 %)	5 (19,6)	6 (21,4)	2 (11,8)	17 (17,9)

Не було достовірних відмінностей між групами стосовно розподілу категорій гілярних холангіокарцином за Bismuth H., Corlette M. В. $p=0,545$, табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Розподіл хворих з холагіокациномами за Bismuth H., Corlette M.В.

Категорія гілярної стриктури	Група				Всього n=78
	ЧЧХС n=19	ЗВСХС n=21	ЧЧАЕС _T n=23	ЕРБС n=15	
1, n (%)	3 (15,8)	5 (23,8)	5 (21,7)	4 (26,7)	17 (21,8)
2, n (%)	8 (42,1)	2 (9,5)	5 (21,7)	4 (26,7)	19 (24,4)
3А, n (%)	6 (31,6)	8 (38,1)	9 (39,1)	6 (40,0)	26 (33,3)
3В, n (%)	1 (5,3)	5 (23,8)	4 (17,4)	1 (6,1)	14 (17,9)
4, n (%)	1 (5,3)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,6)

Розподіл хворих в групах за частотою дренивання (стентування) різних відділів ЖП також був статистично однаковим ($p=0,824$) в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Розподіл хворих в групах за частотою дренивання (стентування) різних відділів ЖП

Показник	Група				Всього n=95
	ЧЧХС n=24	ЗВСХС n=26	ЧЧАЕС _T n=28	ЕРБС n=17	
Права ЖП, n (%)	9 (50)	9 (36,0)	13 (46,4)	9 (52,9)	40 (45,5)
Ліва ЖП, n (%)	6 (33,3)	9 (36,0)	9 (32,1)	3 (26,7)	27 (30,7)
Загальна печінкова протока, n (%)	3 (16,7)	7 (28,0)	6 (21,4)	5 (40,0)	21 (23,9)

3.2. Результати черезшкірної черезпечінкової холангіостомії

У більшості випадків дренивання ЖП виконувалося з першої спроби. Середня кількість пункції печінки, проведеної для катетеризації біліарного дерева становила $1,04 \pm 0,19$ спроб. Дві спроби потребував лише 1 пацієнт.

Технічний успіх ЧЧХС становив 100%, клінічний успіх – 91,7 %.

Після виконання ЧЧХС відмічалось зниження середніх значень загального білірубіну сироватки крові в усі терміни дослідження, рис. 3.3.

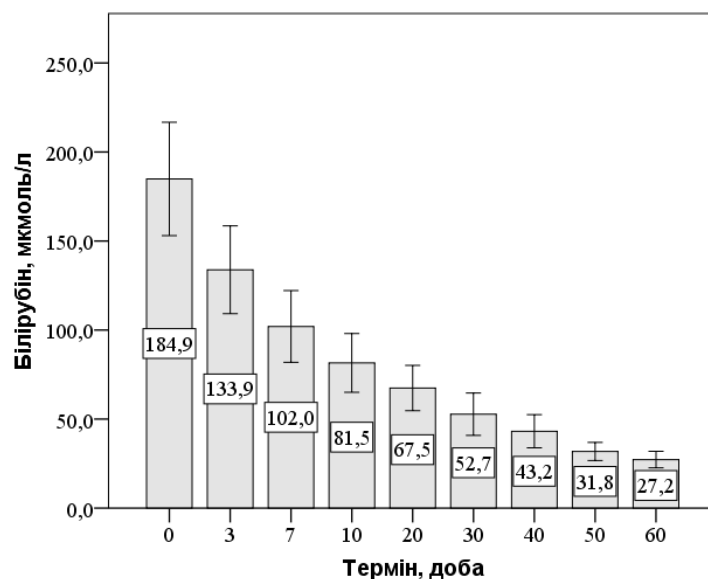


Рис. 3.3. Середні значення ЗБ (з 95 % ДІ) в групі ЧЧХС залежно від терміну, що минув після дренивання.

Звертає увагу, що найбільші темпи зниження рівня ЗБ спостерігалися протягом перших 10 діб (біля 60,0 %), рис. 3.4.

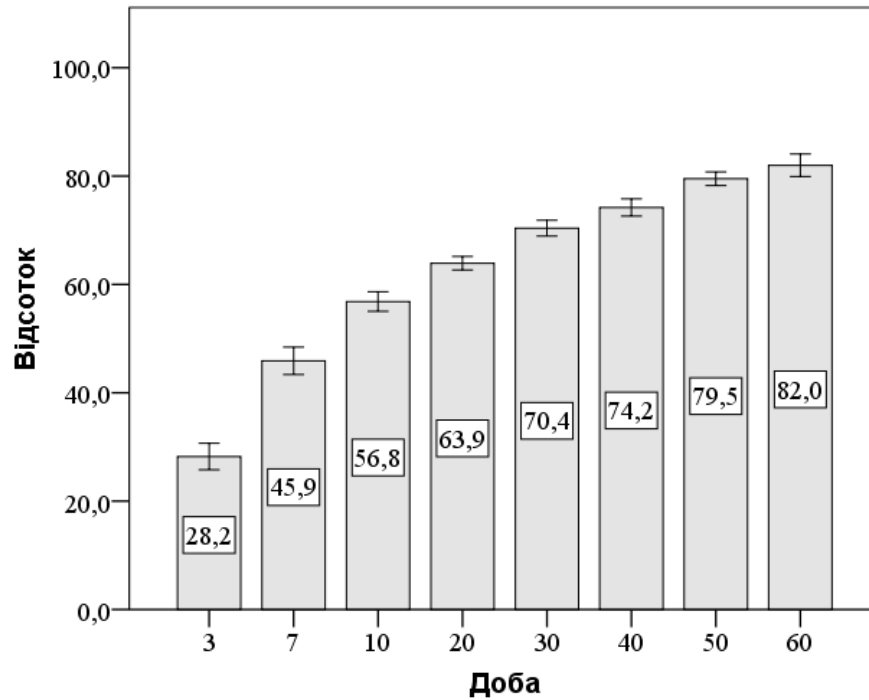


Рис. 3.4. Середні значення (з 95 % ДІ) відсотку зниження рівня ЗБ в контрольні терміни по відношенню до вихідного рівня.

Лінійний регресійний аналіз показує, що в даній групі хворих вихідна величина ЗБ майже не впливала на відсоток зниження ЗБ, $R^2 = 0,098$, рис. 3.5.

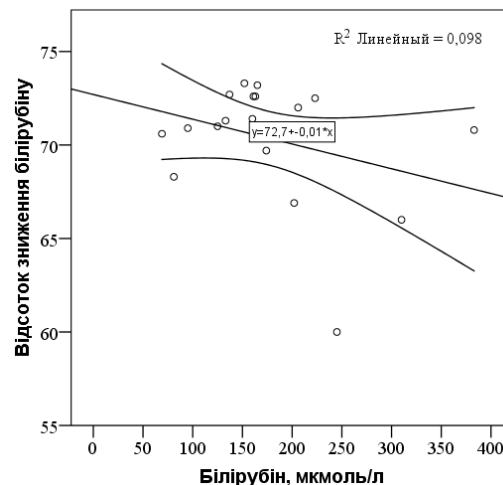


Рис. 3.5. Діаграма розсіяння з 95 % довірчим інтервалом залежності відсотку зниження ЗБ через місяць після дренивання ЖП від вихідних значень ЗБ.

Отже, відсоток зниження ЗБ по відношенню до вихідного був приблизно однаковим при високих і низьких його значеннях, тому зниження ЗБ до

контрольних значень відбувалося швидше при менших вихідних значеннях ЗБ. Кумулятивний відсоток хворих, у яких рівень ЗБ зменшився до 34,1 мкмоль/л (2 мг/дл) на 30 добу становив 12,5 % через 2 місяці – 64,5 %, рис. 3.6.

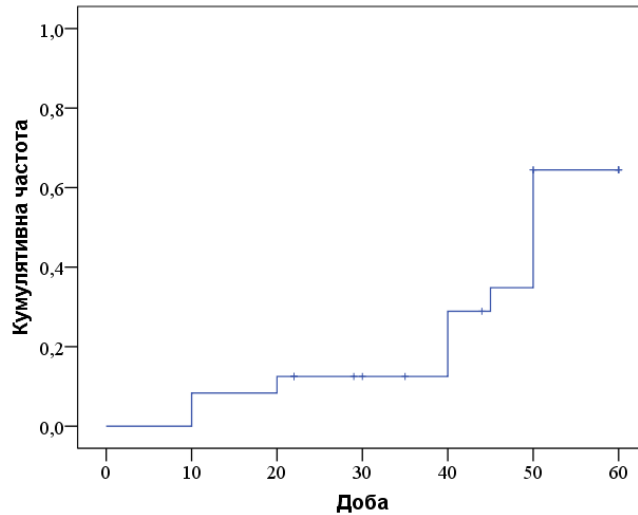


Рис. 3.6. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 34,2 мкмоль/л (2 мг/дл).

Зниження рівня ЗБ до величини 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) відбувалося більш швидкими темпами. Так, вже через 10 діб кумулятивний відсоток таких хворих складав 63,6 %, через два – 86,4 %, рис. 3.7.

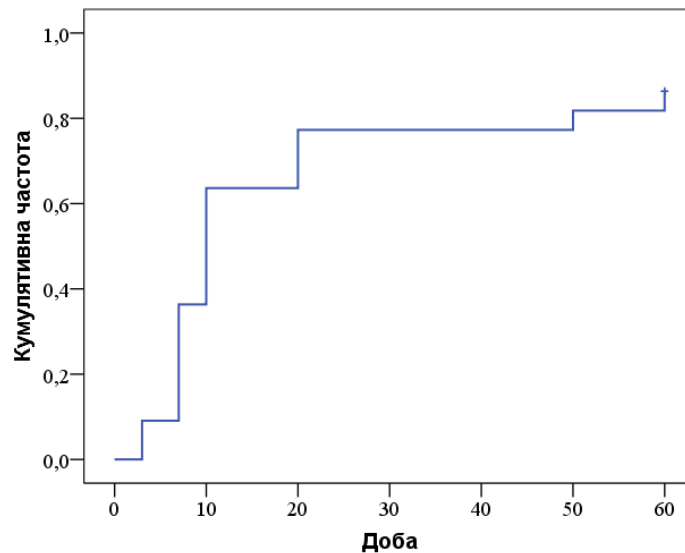


Рис. 3.7. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл).

Бактеріобілія у вигляді монокультури до холангіостомії виявлена у 6 (25,0 %). В тому числі з наявністю холангіту у 4 (16,7 %). У 3 хворих

висівалися *E. Coli*, у 2 *Klebsiella spp.*, у 1 *Enterococcus spp.*. Всі бактерії були чутливі до антибіотиків. Наявні бактеріобілія і ознаки холангіту були усунені протягом 4-5 діб після дренивання.

Серед незначних ускладнень діагностували помірний біль в ділянці дренажу у 2 (8,3 %) хворих, підвищення температури після процедури – у 2 (8,3 %), підтікання жовчі навколо дренажу, що не потребує додаткового втручання – у 3 (12,5 %), кровотеча, яка не потребувала гемотрансфузії – у 1 (4,2 %).

У одного хворого відбулася дислокація дренажу на 5 добу після процедури. Проведено заміну дренажу.

Протягом спостереження за хворими у 4 (16,7 %) з них виник холангіт, який відноситься до значних ускладнень.

В зразках жовчі у разі холангіту було висіяно *Escherichia coli* (2 хворих), *Klebsiella spp.* (1 хворий). *Enterobacter spp.* (1 хворий). Всі виділені мікроби були чутливі до цефтриаксону. Регулярна санація дренажу поряд із призначенням цефтриаксону дозвола усунути клінічні прояви холангіту і досягти стерильності жовчі протягом 5-6 діб.

Середній термін до виникнення холангіту від моменту процедури складав $68,8 \pm 14,7$ доби. Середній термін тривалості холангіту в групі ЧЧХС, становив $5,5 \pm 0,3$ доби. Індекс тривалості холангіту дорівнював 1,04 дні на 100 пацієнто-днів.

Кумулятивне виживання склало в середньому 88 діб (95 % ДІ:65,9-110,4 доби), рис. 3.8.

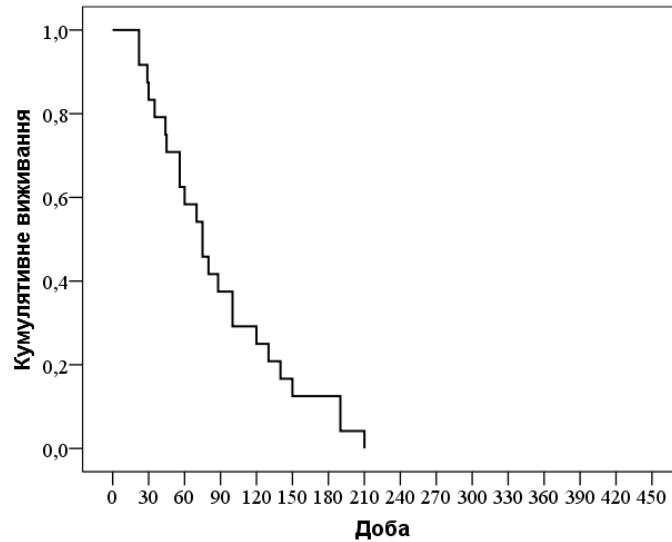


Рис. 3.8. Графік Каплан –Майєра. Кумулятивна виживаність в групі ЧЧХС.

Кореляційний аналіз не виявив суттєвого зв'язку між наявністю холангіту і тривалості життя в групі ЧЧХС ($r=0,134$, $p=0,533$). Також не було суттєвої різниці у кумулятивній частоті виживання у хворих з епізодами холангіту і без такого, рис. 3.9.

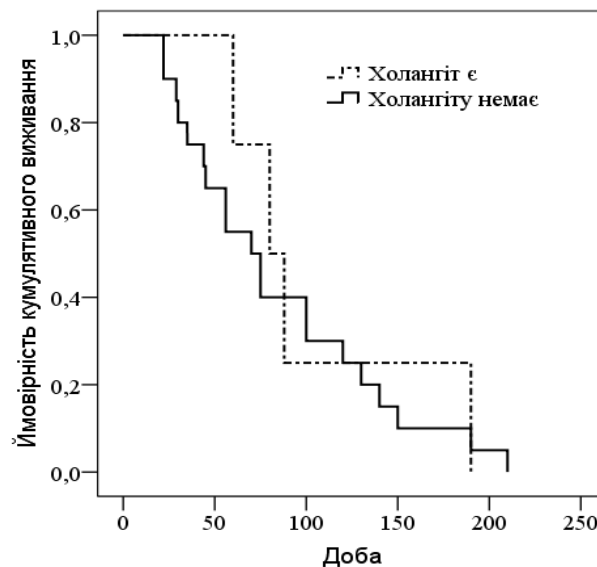


Рис. 3.9. Графіки Каплан-Майєра. Кумулятивна виживаність у хворих з епізодами холангіту і без такого в групі ЧЧХС.

Медіана виживаності у хворих з епізодами холангіту в групі ЧЧХС 80 діб (95 % ДІ: 52,6-107,4 діб), без епізодів холангіту – 70 діб (95 % ДІ: 42,2-97,7 діб), $p=0,639$.

3.3. Результати зовнішньо-внутрішньої супрапапілярної холангіостомії

Загальна середня кількість пункції печінки, проведеної для катетеризації біліарного дерева становила $1,04 \pm 0,19$ спроб (діапазон: 1–2 спроби).

Технічний успіх ЗВСХС становив 100%, клінічний успіх процедури – 96,2 %.

Відмічалось зниження середніх значень загального білірубину в усі терміни дослідження, рис. 3.10.

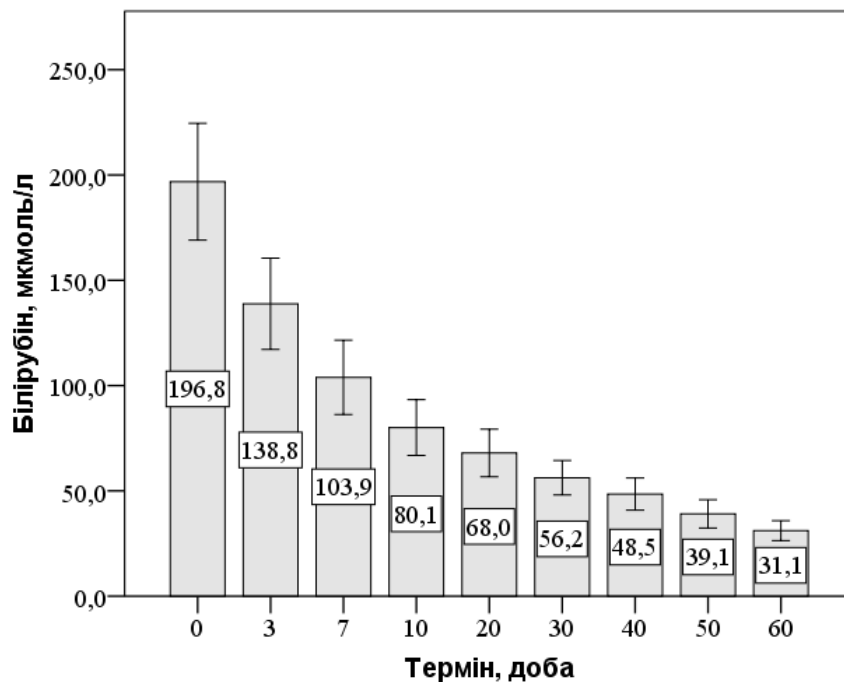


Рис. 3.10. Середні значення ЗБ (з 95 % ДІ) в групі ЗВСХС залежно від терміну, що минув після дренивання.

Рівень ЗБ знижувався не лінійно: найбільші темпи зниження спостерігалися протягом перших 10 діб (понад 60,0 %), рис. 3.11.

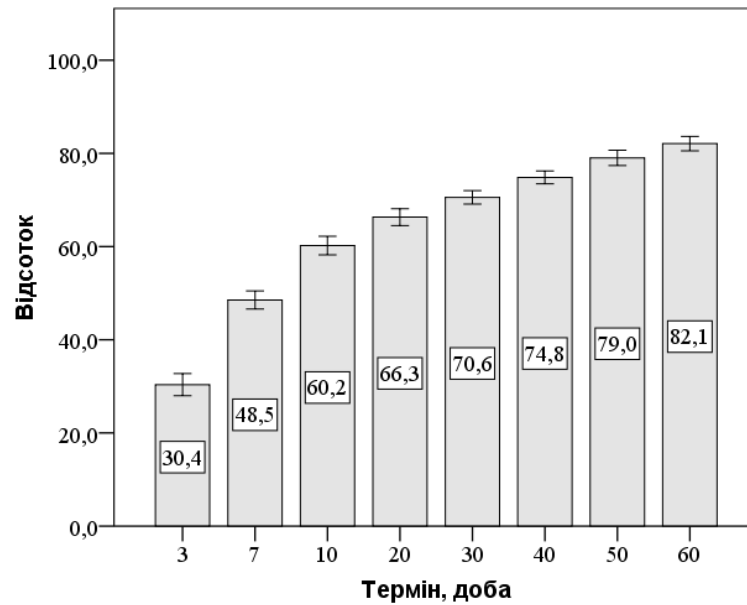


Рис. 3.11. Середні значення (з 95 % ДІ) відсотку зниження рівня ЗБ в контрольні терміни по відношенню до вихідного рівня в групі ЗВСХС.

Кумулятивний відсоток хворих, у яких рівень ЗБ зменшився до 34,1 мкмоль/л (2 мг/дл) на 30 добу становив 17,7 % через 2 місяці – 45,8 %, рис. 3.12.

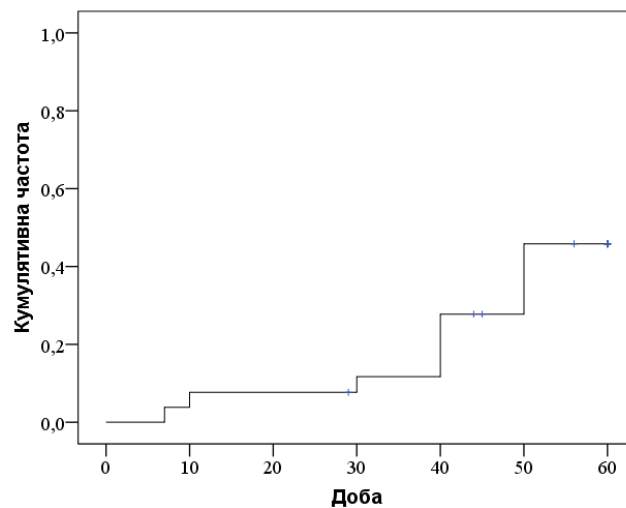


Рис. 3.12. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 34,2 мкмоль/л (2 мг/дл) в групі ЗВСХС.

Зниження рівня ЗБ до величини 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) відбувалося більш швидкими темпами. Так, вже через 10 діб кумулятивний відсоток таких хворих складав 58,3 %, через два місяці – 91,7 %, рис. 3.13.

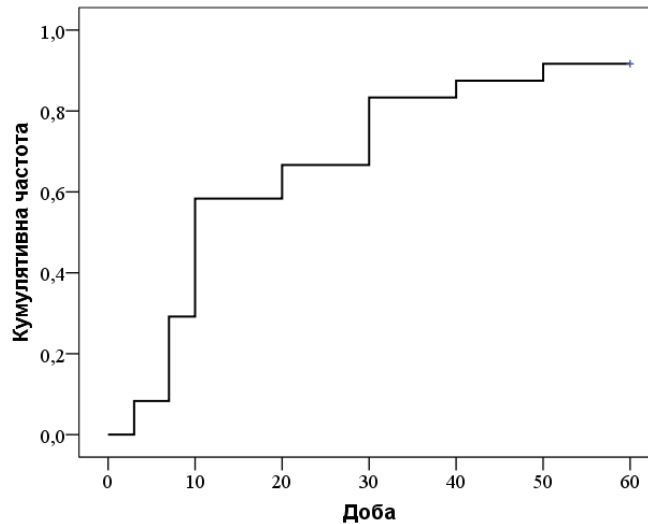


Рис. 3.13. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) в групі ЗВСХС.

Лінійний регресійний аналіз показує, що в даній групі хворих вихідна величина ЗБ майже не впливала на відсоток зниження білірубіну, $R^2 = 0,091$, рис. 3.14.

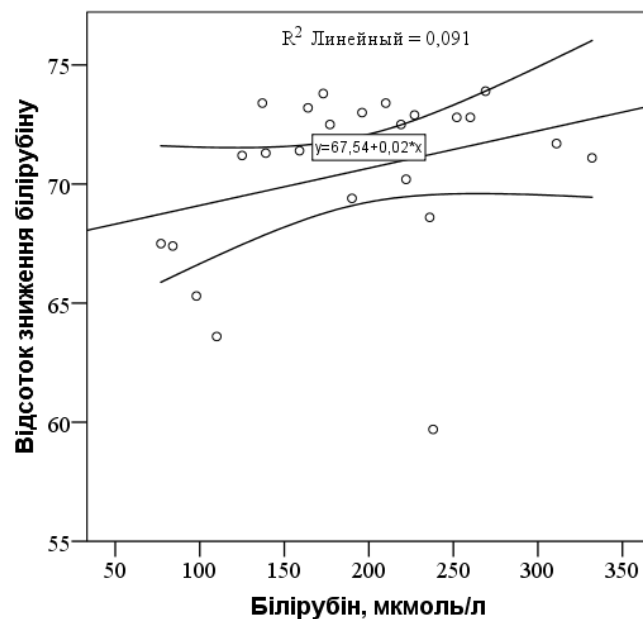


Рис. 3.14. Діаграма (розсіяння) з 95 % довірчим інтервалом залежності відсотку зниження ЗБ через місяць після дренивання ЖП від вихідних значень ЗБ в групі ЗВСХС.

Бактеріобілія у вигляді монокультури до холангіостомії виявлена у 6 (23,1 %). В тому числі з наявністю холангіту у 2 (7,7 %). У 3 хворих висівалися *E. Coli*, у 2 *Klebsiella spp.*, у 1 *Enterococcus spp.* Всі бактерії були чутливі до

антибіотиків. Наявні бактеріобілія і ознаки холангіту були усунені протягом 4-5 діб після дренування.

Незначні ускладнення діагностовано у 6 (25,0 %) хворих. Серед них помірний біль в ділянці дренажу у 2 (7,7 %) хворих, підвищення температури після процедури – у 1 (3,8 %), підтікання жовчі навколо дренажу, що не потребувало додаткового втручання у 2 (7,7 %), кровотеча, яка не потребувала гемотрансфузії – у 1 (3,8 %).

Протягом спостереження за хворими у 3 (11,5 %) з них виник холангіт, який відноситься до значних ускладнень.

В зразках жовчі у разі холангіту було висіяно *Escherichia coli* (2 хворих), *Klebsiella spp.* (1 хворий). Всі виділені мікроби були чутливі до цефтриаксону. Регулярна санація дренажу поряд із призначенням цефтриаксону дозволяла усунути клінічні прояви холангіту і досягти стерильності жовчі протягом 5-6 діб.

Середній термін до виникнення холангіту від моменту процедури складав $90,7 \pm 42,0$ доби. Середній термін тривалості холангіту в групі ЗВСХС, становив $5,3 \pm 0,3$ доби. Індекс тривалості холангіту дорівнював 0,45 дні на 100 пацієнто-днів.

Кумулятивне виживання склало в середньому 135 діб (95 % ДІ:97,7-172,3 доби), рис. 3.15.

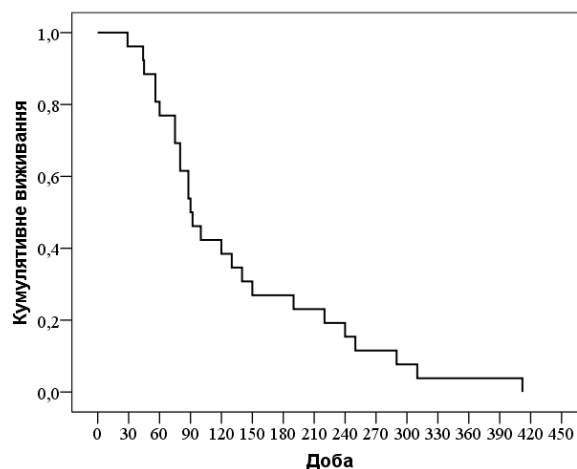


Рис. 3.15. Графік Каплан –Майєра. Кумулятивна виживаність в групі ЗВСХС.

Кореляційний аналіз не виявив суттєвого зв'язку між наявністю холангіту і тривалості життя в групі ЗВСХС ($r=0,047$, $p=0,820$). Також не було суттєвої різниці у кумулятивній частоті виживання у хворих з епізодами холангіту і без такого, рис. 3.16.

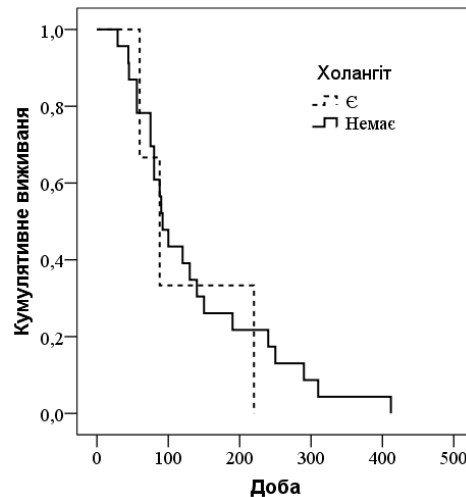


Рис. 3.16. Графік Каплан-Майєра. Кумулятивна виживаність у хворих з епізодами холангіту і без такого в групі ЗВСХС.

Медіана виживаності у хворих з епізодами холангіту в групі ЗВСХС становила 88 діб (95 % ДІ: 43,2-132,8 діб), без епізодів холангіту – 92 діб (95 % ДІ: 73,2-110,8 діб), $p=0,679$.

3.4. Результати черезшкірного черезпечінкового антеградного ендобіліарного стентування

Загальна середня кількість пункції печінки, проведеної для стентування біліарного дерева в групі ЧЧАЕСТ становила $1,12 \pm 0,22$ спроб (діапазон: 1–2 спроби).

Технічний успіх ЧЧАЕСТ становив 100%, клінічний успіх – 92,9 %.

Після ЧЧАЕСТ відмічалось поступове зниження середніх значень ЗБ в усі терміни дослідження, рис. 3.17.

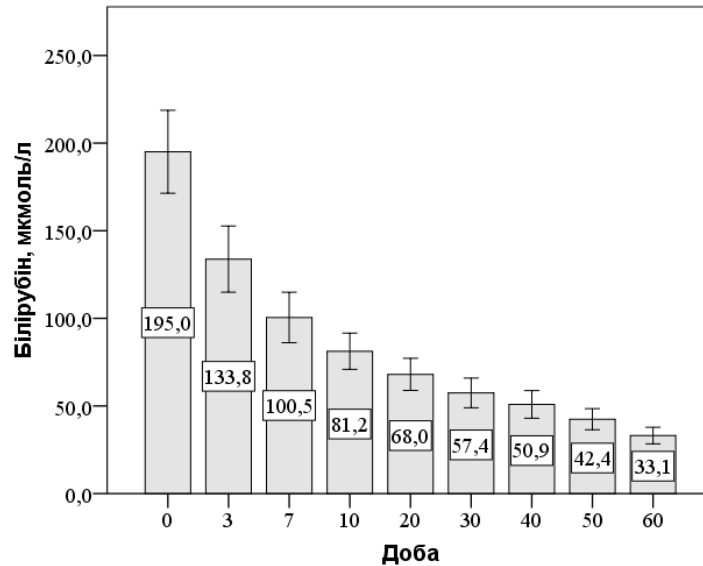


Рис. 3.17. Середні значення ЗБ (з 95 % ДІ) залежно від терміну, що минув після дренивання в групі ЧЧАЕСТ.

Найбільші темпи зниження рівня ЗБ спостерігалися протягом перших 10 діб, в середньому на 58,4 %, рис. 3.18.

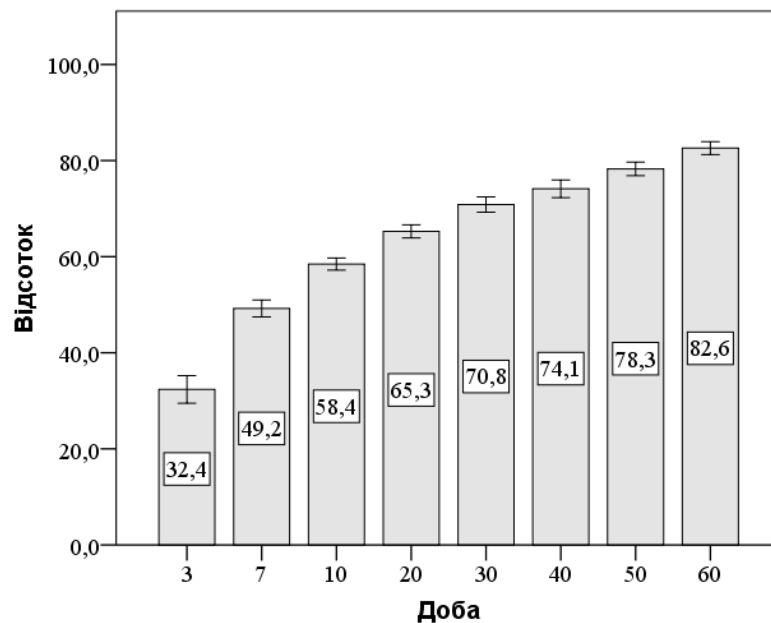


Рис. 3.18. Середні значення (з 95 % ДІ) відсотку зниження рівня ЗБ в контрольні терміни по відношенню до вихідного рівня в групі ЧЧАЕСТ.

Згідно лінійному регресійному аналізу в групі ЧЧАЕСТ відсоток зниження ЗБ не залежав від його вихідного рівня, $R^2=0,091$, рис. 3.19.

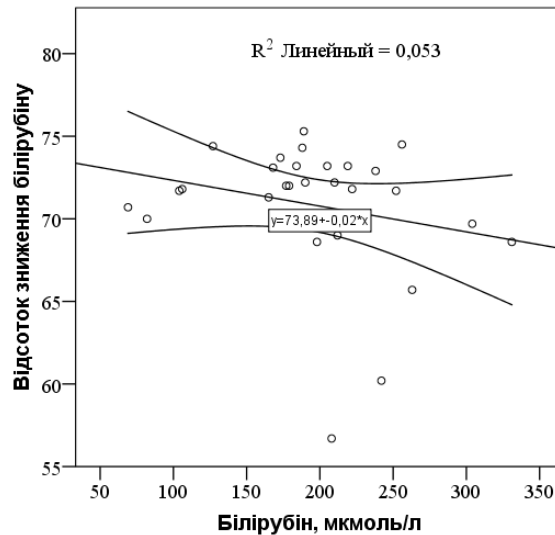


Рис. 3.19. Діаграма (розсіяння) з 95 % довірчим інтервалом залежності відсотку зниження ЗБ через місяць після дренувння жовчних проток від вихідних значень білірубіну в групі ЧЧАЕСТ.

Це означає, що у хворих з жовтяницею після стентування зниження ЗБ до контрольних відбувалося швидше при менших абсолютних вихідних значеннях ЗБ. Кумулятивний відсоток хворих, у яких рівень ЗБ зменшився до 34,1 мкмоль/л (2 мг/дл) на 30 добу становив 17,9 % через 2 місяці – 37,9 %, рис. 3.20.

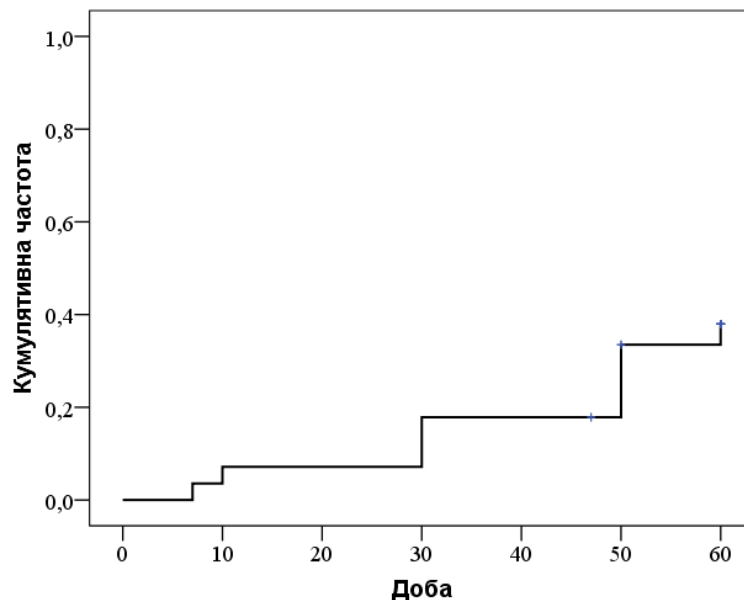


Рис. 3.20. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 34,2 мкмоль/л (2 мг/дл) в групі ЧЧАЕСТ.

Зниження рівня ЗБ до величини 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) відбувалося більш швидкими темпами ніж до 34,2 мкмоль/л (2 мг/дл). Так, вже через 10 діб кумулятивний відсоток таких хворих складав 57,7 %, через два місяці – 100,0 %, рис. 3.21.

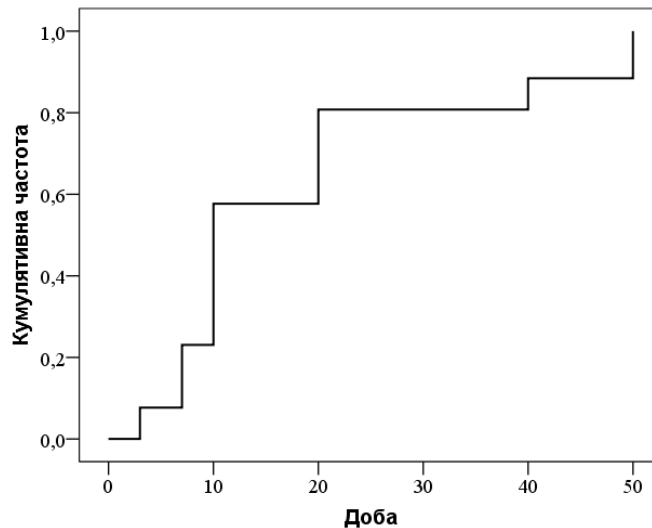


Рис. 3.21. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) в групі ЧЧАЕСТ.

Незначні ускладнення діагностовано у 5 (17,8) хворих. Серед них, підвищення температури після процедури – у 2 (7,1 %), виникнення субкапсулярної біломи – у 1 (3,6 %), кровотеча, що не потребувала гемотрансфузії – у 2 (7,1).

Значні ускладнення виникли у 13 (46,4 %) хворих групи ЧЧАЕСТ. Серед них холангіт: 9 (32,1 %) хворих, холецистит –1 (3,5 %). Запальні зміни жовчовивідних шляхів вдалося купувати шляхом проведення антибіотикотерапії у 7 хворих. В двох випадках лікування потребувало встановлення черезшкірного черезпечінокового зовнішньо-внутрішнього дренажу через стент, оскільки за даними УЗД холангіт був обумовлений закупоркою стента пухлиною, що прогресує.

Середній термін до виникнення холангіту від моменту процедури складав $47,4 \pm 10,5$ доби. Середній термін тривалості холангіту в групі ЧЧАЕСТ, становив $9,6 \pm 0,5$ доби. Індекс тривалості холангіту дорівнював 3,03 дні на 100 пацієнто-днів.

Кумулятивне виживання склало в середньому – 101,2 доби (95 % ДІ:78,9-123,4 доби)., рис. 3.22.

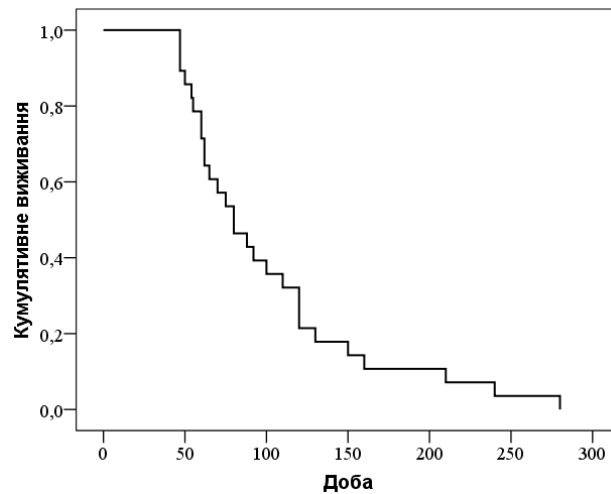


Рис. 3.22. Графік Каплан–Майєра. Кумулятивне виживання в групі ЧЧАЕСТ.

Кореляційний аналіз не виявив суттєвого зв'язку між наявністю холангіту і тривалості життя в групі ЧЧАЕСТ ($r=0,182$, $p=0,355$). Також не було суттєвої різниці у кумулятивній частоті виживання у хворих з епізодами холангіту і без такого, рис. 3.23.

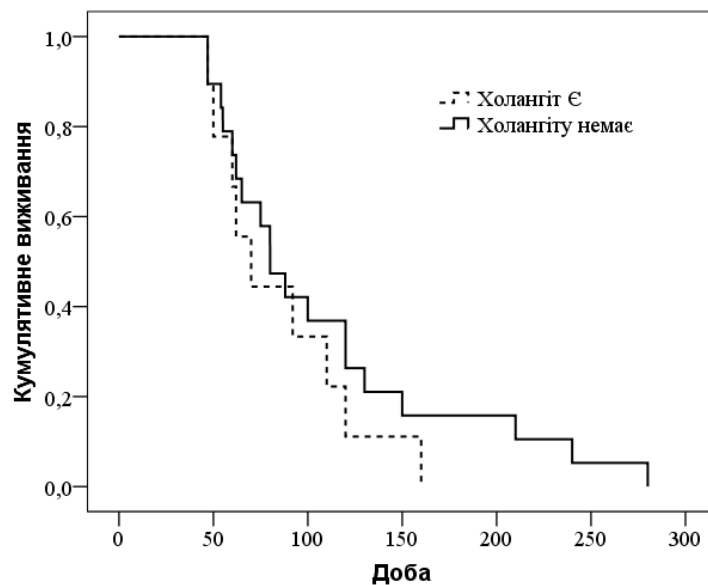


Рис. 3.23. Графіки каплан-Майєра. Кумулятивна виживаність у хворих з епізодами холангіту і без такого в групі ЧЧАЕСТ.

Медіана виживаності у хворих з епізодами холангіту в групі ЧЧАЕСТ становила 70 діб (95 % ДІ: 46,6-93,4 доби), без епізодів холангіту – 80 діб (95 % ДІ: 61,5-98,5 діб), $p=0,350$.

3.5. Результати ендоскопічного ретроградного біліарного стентування

В усіх хворих нитіноловий стент був встановлений у запланованій ділянці ЖП, тобто технічний успіх ЕРБС з супрапапілярним розташуванням стента становив 100%. Клінічний успіх процедури становив 82,4 %.

Після ЕРБС відмічалось зниження середніх значень ЗБ в усі терміни дослідження, рис. 3.24.

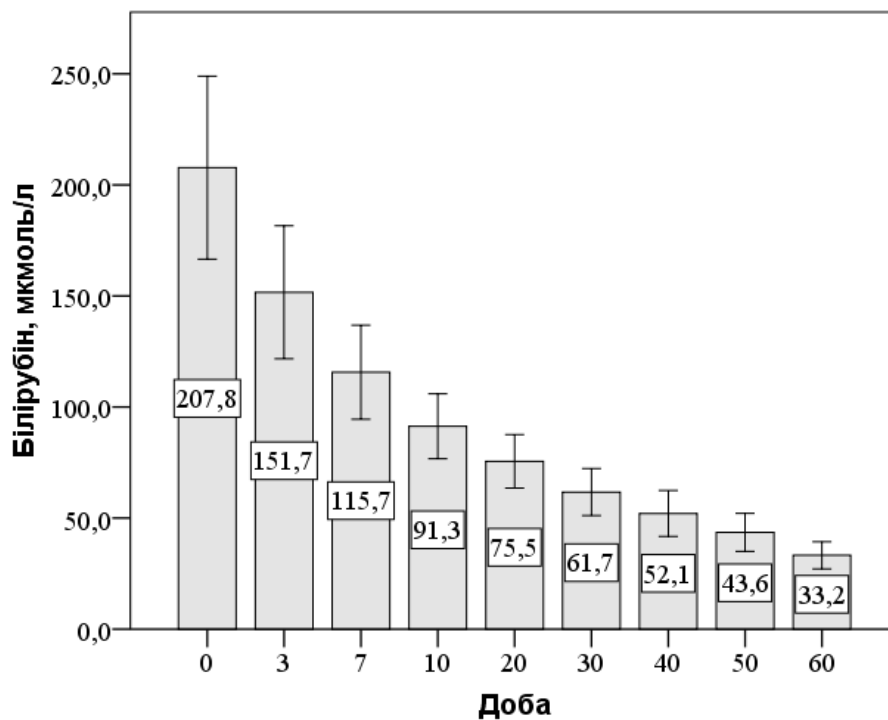


Рис. 3.24. Середні значення ЗБ (з 95 % ДІ) залежно від терміну, що минув після дренивання в групі ЕРБС.

Найбільші темпи зниження рівня ЗБ спостерігалися протягом перших 10 діб, в середньому на 53,2 %, рис. 3.25.

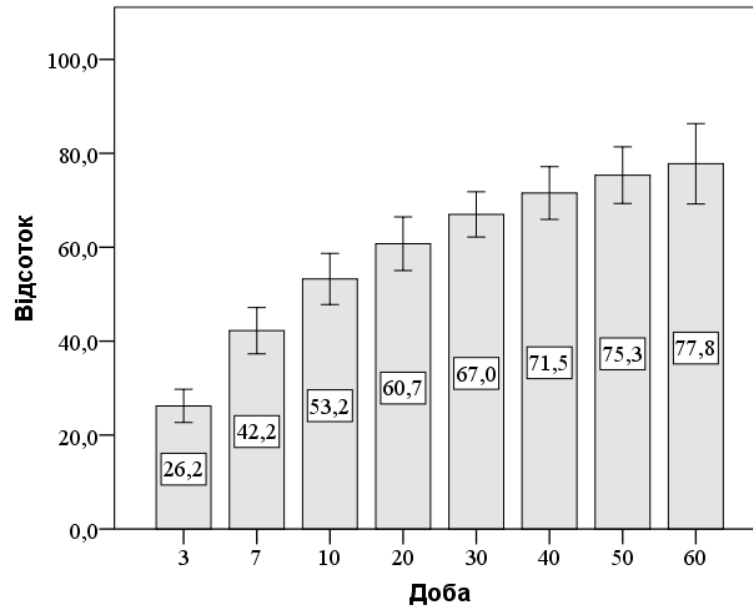


Рис. 3.25. Середні значення (з 95 % ДІ) відсотку зниження рівня ЗБ в контрольні терміни по відношенню до вихідного рівня в групі ЕРБС.

Згідно лінійному регресійному аналізу в групі ЕРБС не було залежності між вихідним рівнем ЗБ та відсотком його зниження, $R^2 = 0,003$, рис. 3.26.

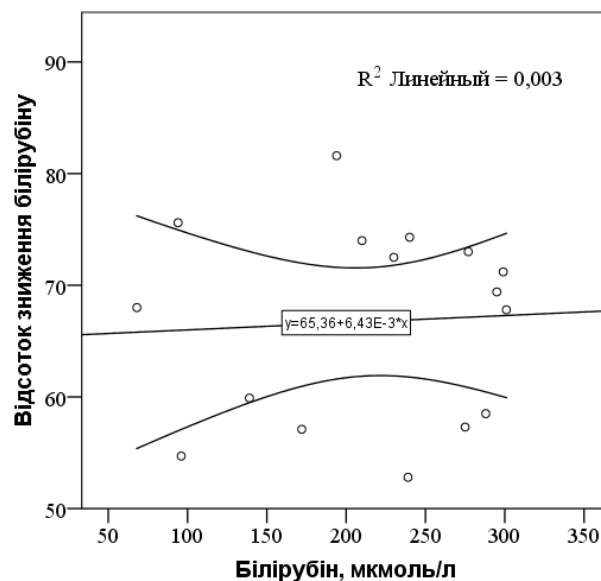


Рис. 3.26. Діаграма (розсіяння) з 95 % довірчим інтервалом залежності відсотку зниження ЗБ через місяць після дренувння ЖП від вихідних значень ЗБ в групі ЕРБС.

Отже, у хворих з жовтяницею після ЕРБС рівень ЗБ швидше знижувався до контрольних величин при відносно менших абсолютних вихідних значеннях ЗБ. Кумулятивний відсоток хворих, у яких рівень ЗБ зменшився до

34,1 мкмоль/л (2 мг/дл) на 30 добу становив 12,5 % через 2 місяці – 45,8 %, рис. 3.27.

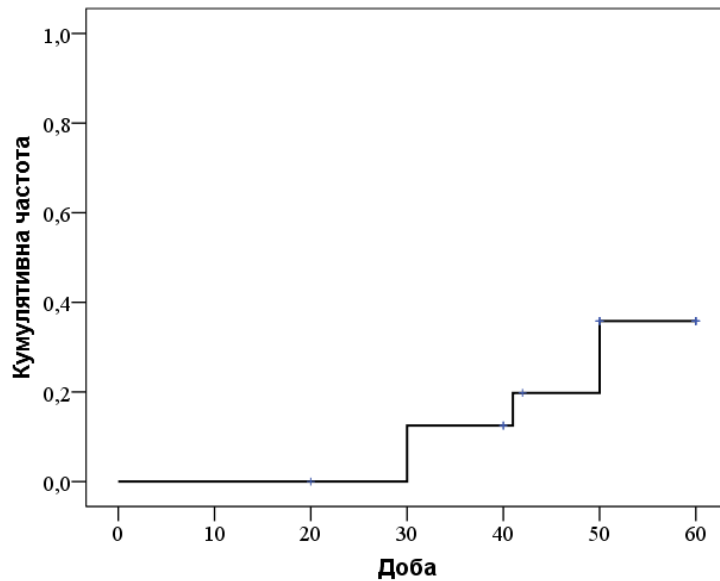


Рис. 3.27. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 34,2 мкмоль/л (2 мг/дл) в групі ЕРБС.

Зниження рівня ЗБ до величини 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) відбувалося більш швидкими темпами ніж до 34,2 мкмоль/л (2 мг/дл). Так, вже через 10 діб кумулятивний відсоток таких хворих складав 33,3 %, через два місяці – 100,0 %, рис. 3.28.

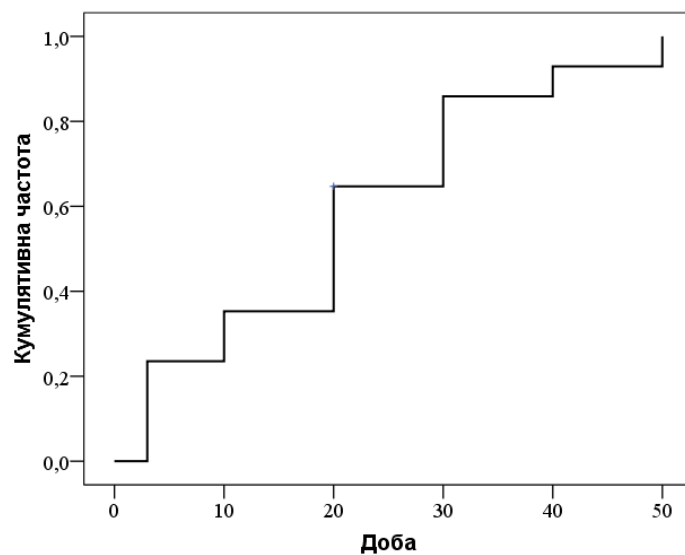


Рис. 3.28. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) в групі ЕРБС.

Незначні ускладнення констатовано у 3 (17,6) хворих. Серед них, підвищення температури після процедури – у 1 (5,9 %), кровотеча, що не потребувала гемотранфузії – у 1 (5,9 %), оперезуючий біль – у 1 (5,9 %).

Значні ускладнення виникли у 12 (70,6 %) хворих групи ЕРБС. Серед них холангіт: 11 (64,7 %) хворих, панкреатит ((легкий у 4-х, середньої тяжкості – у 3-х хворих))– 7 (41,2 %), абсцес печінки, що потребував дренивання під контролем УЗД – у 3 (17,6 %), холецистит – у 1 (5,9 %). При цьому одне ускладнення виникло у 4 (23,5 %), два ускладнення – у 6 (35,3 %), три ускладнення – у 2 (11,8 %).

Запальні зміни жовчовивідних шляхів вдалося купувати шляхом проведення антибіотикотерапії у 8 хворих. В трьох випадках лікування потребувало встановлення черезшкірного черезпечінокового зовнішньо-внутрішнього дренажу через стент, оскільки за даними УЗД холангіт був обумовлений закупоркою стента пухлиною, що прогресує,

Середній термін до виникнення холангіту від моменту процедури складав $40,1 \pm 5,7$ доби. Середній термін тривалості холангіту в групі ЕРБС становив $10,3 \pm 0,7$ доби. Індекс тривалості холангіту дорівнював 6,98 днів на 100 пацієнто-днів.

Кумулятивне виживання склало в середньому – 90,6 доби (95 % ДІ:68,8-112,4 доби), рис. 3.29.

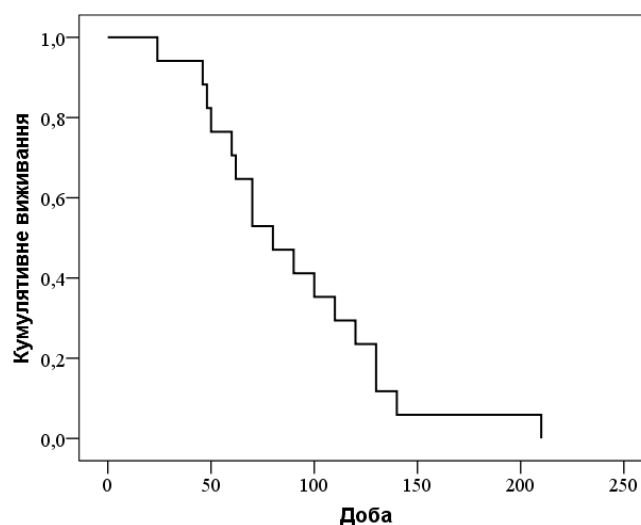


Рис. 3.29. Графік Каплан –Майера. Кумулятивне виживання в групі ЕРБС.

Між наявністю холангіту в післяопераційному періоді і тривалістю життя встановлено достовірний помірний кореляційний зв'язок ($r = 0,416$). Хворі з епізодами холангіту після операції мали меншу середню тривалість життя порівняно із хворими без холангіту: 76,9 доби (95 % ДІ:58,1-95,7 доби) проти 115,7 (95 % ДІ:67,9-163,4 доби), але не достовірно, $p=0,148$, рис, 3.30.

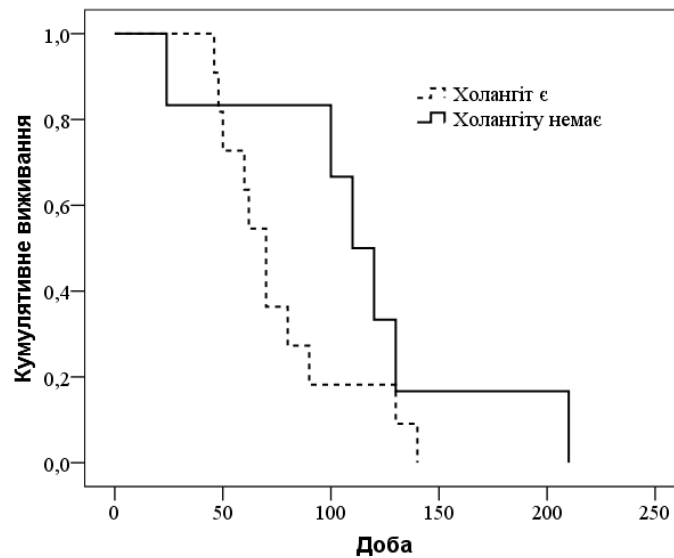


Рис. 3.30. Графіки каплан-Майєра. Кумулятивна виживаність у хворих з епізодами холангіту і без такого в групі ЕРБС.

Медіана виживаності у хворих з епізодами холангіту в групі ЕРБС становила 70 діб (95 % ДІ: 59,6-80,4 доби), без епізодів холангіту – 110 діб (95 % ДІ: 85,9 – 134,1 діб), $p=0,350$.

3.6. Порівняльна оцінка результатів біліарної декомпресії в групах дослідження

У хворих всіх груп було виконано декомпресію понад 50 % печінки. За розподілом відсотка дренованої печінки групи статистично не відрізнялися, всі $p>0,05$, табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Розподіл хворих в групах за відсотком дренованої печінки

Відсоток дренованої печінки	Група			
	ЧЧХС n=24	ЗВСХС n=26	ЧЧАЕСТ n=28	ЕРБС n=17
55, n (%)	5 (20,8)	10 (38,5)	9 (32,1)	4 (23,5)
75, n (%)	12 (50,0)	10 (38,5)	11 (39,3)	8 (47,1)
100, n (%)	7(29,2)	6 (23,1)	8 (28,6)	5 (29,4)

Технічний успіх мініінвазивних процедур, який визначався у разі розміщення дренажної трубки у ЖП в групах становив 100%; клінічний успіх: в групі ЧЧХС – 91,7 %, в групі ЗВСХС – 96,2 %, в групі ЧЧАЕСТ – 89,3 %, в групі ЕРБС, – 82,4 %, всі $p > 0,05$.

Після процедури в усіх групах відмічалось зниження середніх значень рівнів ЗБ із збільшенням терміну, що минув від процедури. В усі контрольні терміни середні значення ЗБ статистично не відрізнялися між групами, всі $p > 0,05$, рис. 3.31.

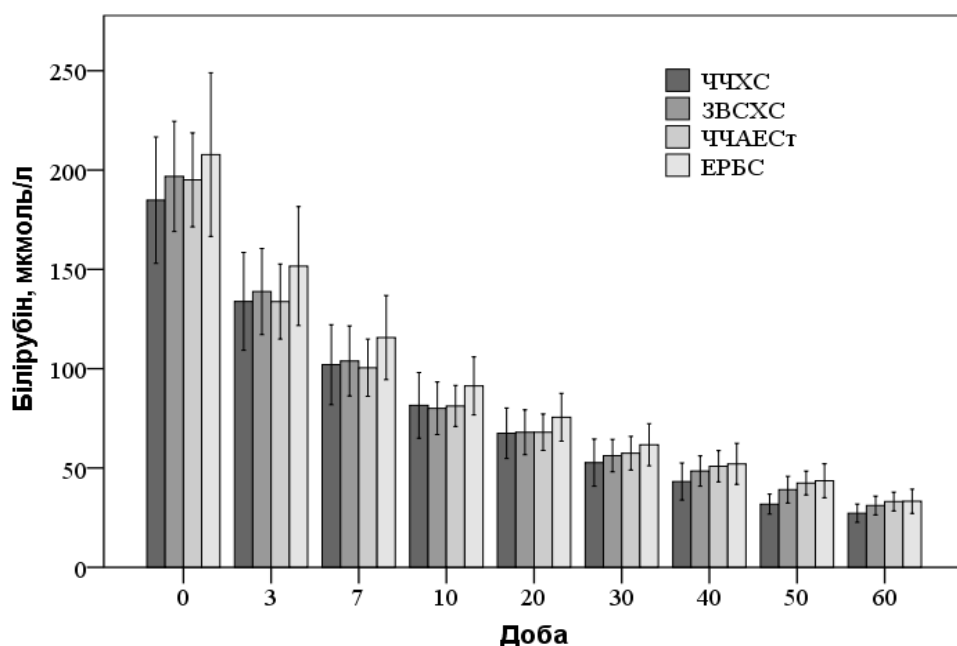


Рис. 3.31. Динаміка середніх значень ЗБ (М; 95 % ДІ) протягом термінів спостереження в групах дослідження.

Також не було статистичних відмінностей між групами у відсотку зниження середніх значень ЗБ в контрольні терміни дослідження по відношенню до вихідних рівнів, всі $p > 0,05$, рис. 3.32.

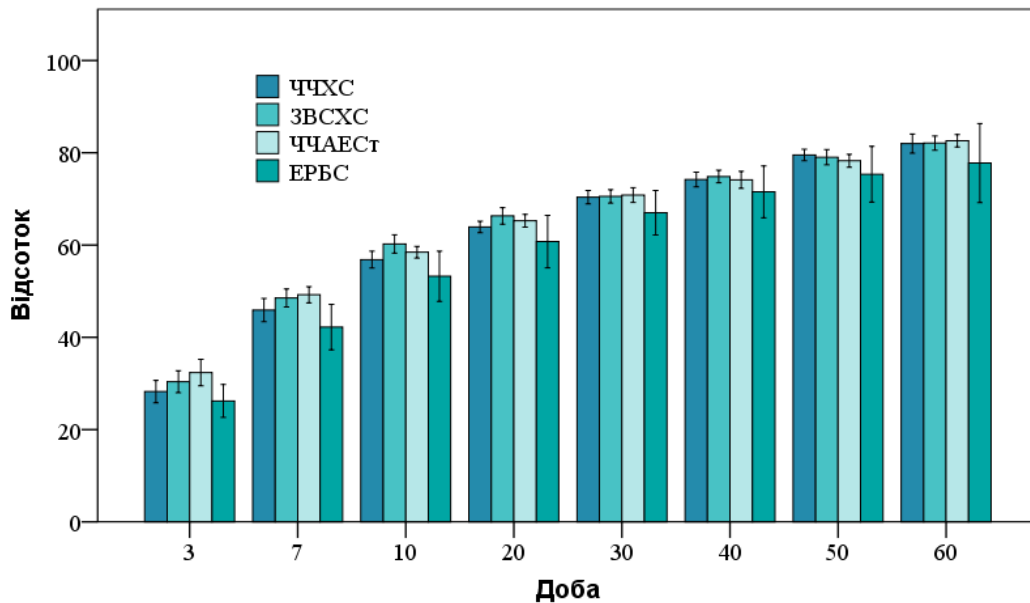


Рис. 3.32. Відсотки зниження середнього значення ЗБ в контрольні терміни по відношенню до вихідних рівнів в групах.

Звертає увагу, що в усіх групах найбільші темпи зниження рівня білірубину спостерігалися протягом перших 10 діб (біля 60,0 %). З 10-ї до 60-ї доби зниження рівня ЗБ відбулося приблизно на 20 % від вихідного.

Враховуючи однакові тенденції динаміки ЗБ в групах нами вивчена залежність відсотку зниження ЗБ в кожен термін спостереження від вихідних значень ЗБ (разом в усіх групах) за допомогою лінійного регресійного аналізу, табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Коефіцієнти лінійної детермінації (R^2) залежності відсотку зниження ЗБ від вихідних значень ЗБ в контрольні терміни дослідження після декомпресії жовчних проток

Показник	Термін спостереження, доба							
	3	7	10	20	30	40	50	60
R^2	0,101	0,204	0,113	0,045	0,041	0,044	0,011	0,196

В усі контрольні терміни коефіцієнти лінійної детермінації (R^2) були невисокими, що свідчило про відсутність залежності між зниженням відсотку ЗБ і вихідними його значеннями, рис. 3.33.

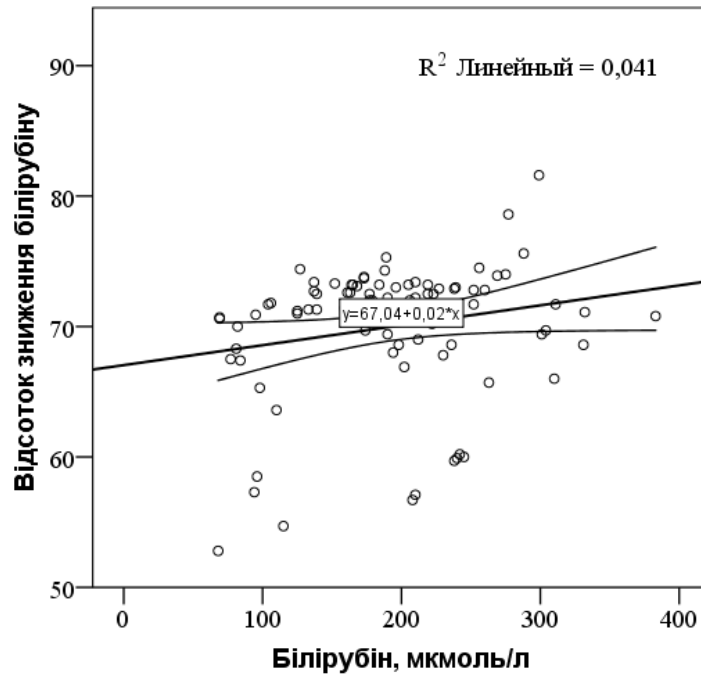


Рис. 3.33. Діаграма (розсіяння) з 95 % довірчим інтервалом залежності відсотку зниження ЗБ через місяць після декомпресії жовчних проток від висхідних значень ЗБ. (лінійний $R^2 = 0,041$).

Отже, відсоток зниження ЗБ по відношенню до висхідного був приблизно однаковим при високих і низьких його значеннях, тому досягнення контрольних значень відбувалося швидше при менших абсолютних значеннях ЗБ.

Через 60 діб рівень білірубину $\leq 34,2$ мкмоль/л (2 мг/дл) зафіксовано в групі ЗВСХС у 45,8 % (кумулятивний відсоток), в групі ЧЧХС – 64,5 %, в групі ЧЧАЕСТ – 37,9 %, в групі ЕРБС – 40,1 % ($p=0,308$); через місяць зазначені показники становили відповідно 17,7 %; 12,5 %, 17,9 % та 12,5 %, рис. 3.34.

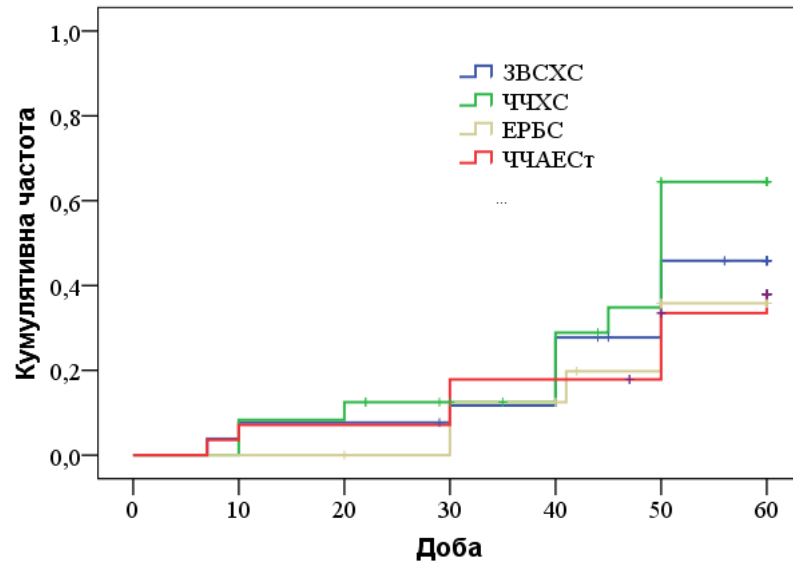


Рис. 3.34. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 34,2 мкмоль/л (2 мг/дл) протягом періоду спостереження в групах.

Зниження рівня ЗБ до величини 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) відбувалося більш швидкими темпами. Так, вже через 10 діб кумулятивний відсоток таких хворих в групах перевищував 50,0%: в групі ЗВСХС 58,3 %, в групі ЧЧХС – 63,6 %, в групі ЧЧАЕСТ – 57,7 %, в групі ЕРБС – 57,9 ($p=0,560$); через місяць зазначені показники становили відповідно 83,3 %; 77,3 %, 80,8 % та 85,9 %; через два місяці відповідно 91,7 %, 86,4 %, 100 % та 100 % ($p=0,909$), рис. 3.35.

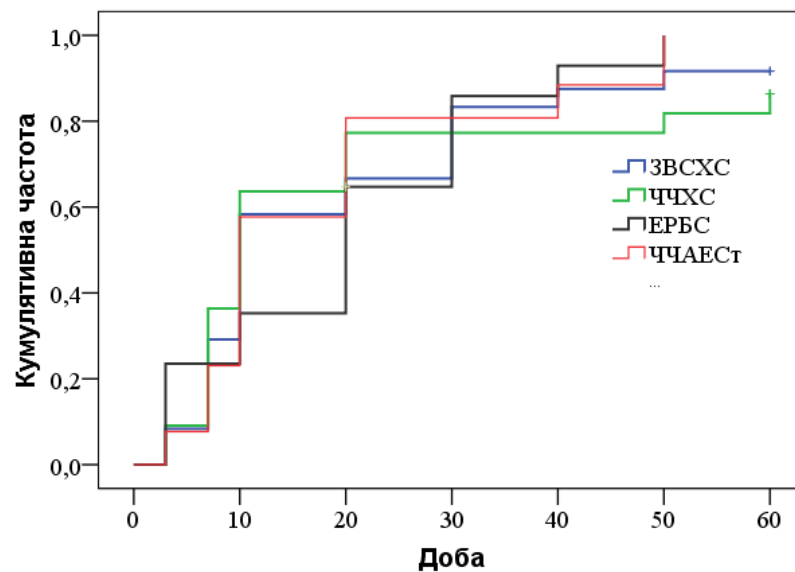


Рис. 3.35. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) протягом періоду спостереження в групах дослідження.

За частотою незначних ускладнень групи дослідження суттєво не відрізнялися (всі $p > 0,05$), хоча в групі ЧЧХС їх було дещо більше, табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Частота незначних ускладнень в групах дослідження

Показник	Група			
	ЧЧХС n=24	ЗВСХС n=26	ЧЧАЕСТ n=28	ЕРБС n=17
Біль в ділянці дренажа	2 (8,3)	2 (7,7)	–	–
Гіпертермія	2 (8,3)	1 (3,8)	2 (7,1)	1 (5,9)
Підтікання жовчі	3 (12,5)	2 (7,7)	–	–
Кровотеча	1 (4,2)	1 (3,8)	2 (7,1)	1 (5,9)
Субкапсулярна білома	–	–	1 (3,6)	–
Оперезуючий біль	–	–	–	1 (5,9)
Всього	8 (33,3)	6 (23,1)	5 (17,9)	3 (17,6)

Значні ускладнення виникли у 4 (16,7) хворих в групі ЧЧХС, у 3 (11,5 %) в групі ЗВСХС, 13 (46,4 %) в групі ЧЧАЕСТ і 12 (70,6 %) в групі ЕРБС. За кількістю хворих з значними ускладненнями групи ЧЧХС і ЗВСХС між собою статистично не відрізнялися, так само, як і групи ЧЧАЕСТ і ЕРБС. ($p > 0,05$). Натомість частота значних ускладнень у хворих, яким виконувалося дренажування була достовірно меншою порівняно із частотою ускладнень в кожній з груп де виконувалося стентування, рис. 3.36.

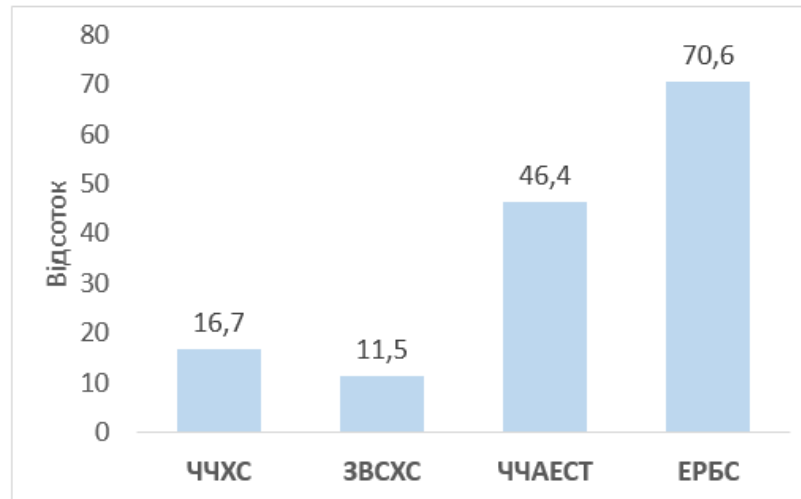


Рис. 3.36. Частота значних ускладнень в групах дослідження.

В групах ЧЧХС, ЗВСХС та ЧЧАЕСТ у разі виникнення ускладнень спостерігався один його вид, в групі ЕРБС – до 3-х видів у одного хворого, табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Частота і види значних ускладнень в групах хворих

Показник	Група			
	ЧЧХС n=24	ЗВСХС n=26	ЧЧАЕСТ n=28	ЕРБС n=17
Хворі з ускладненнями, n (%)	4 (16,7)	3 (11,5)	13 (46,4)	12 (70,6)
Кількість ускладнень у одного хворого				
Немає, n (%)	20 (83,3)	22 (84,6)	18 (64,3)	5 (29,4)
Одне, n (%)	4 (16,7)	4 (15,4)	10 (35,7)	4 (23,5)
Два, n (%)	–	–	–	6 (35,3)
Три, n (%)	–	–	–	2 (11,8)
Види ускладнень				
Холангіт	4 (16,7)	3 (11,5)	9 (32,1)	11 (64,7)
Панкреатит	–	–	–	7 (41,2)
Холецистит	–	–	1 (3,6)	1 (5,9)
Абсцес печінки	–	–	–	3 (17,6)

У хворих з зовнішнім дрениванням та наявністю холангіту проведено дослідження мікробної флори в жовчі, табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Склад мікрофлори в зразках жовчі у разі холангіту в групах ЧЧХС та ЗВСХС

Мікрофлора	Група				Всього	
	ЗВСХС		ЧЧХС			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Escherichia coli</i>	2	66,7	2	50,0	4	57,1
<i>Enterobacter spp</i>	0	0,0	1	25,0	1	14,3
<i>Klebsiella spp.</i>	1	33,3	1	25,0	2	28,6
Всього	3	100,0	4	100,0	7	100,0

Всі виділені мікроби були чутливі до фторхінолонів та цефалоспоринів 2-3 генерації. Регулярна санація дренажу поряд із призначенням цефтриаксону дозволила усунути клінічні прояви холангіту і досягти стерильності жовчі протягом 5-6 діб в обох групах.

Звертає увагу, що такі ускладнення, як абсцес печінки та панкреатит (легкий у 4-х, середньої тяжкості – у 3-х хворих). виник лише у хворих групи ЕРБС.

Переваги, щодо частоти ускладнень в групах де виконувалося дренивання, були обумовлені меншим відсотком холангіту і відсутністю панкреатиту в післяопераційному періоді.

Перебіг холангіту в групах з дрениванням ЖП також відрізнявся від груп стентування більшим терміном від моменту процедури до його виникнення та меншою тривалістю. Так, середній термін до виникнення холангіту від моменту процедури становив $68,8 \pm 14,7$ доби в групі ЧЧХС, – $90,7 \pm 42,0$ доби в групі ЗВСХС, проти $47,4 \pm 10,5$ доби в групі ЧЧАЕСт, та $40,1 \pm 5,7$ доби в групі ЕРБС (але відмінності не були достовірними, всі $p > 0,05$).

Середні терміни тривалості холангіту в групах ЧЧХС та ЗВСХС, були подібними і становили відповідно $5,5 \pm 0,3$ доби та $5,3 \pm 0,3$ доби ($p > 0,05$) та достовірно відрізнялися від таких в групі ЧЧАЕСТ – $9,6 \pm 0,5$ доби ($p < 0,01$) та групі ЕРБС – $10,3 \pm 0,7$ доби ($p < 0,01$).

Аналіз величини індексів тривалості холангіту показав, що вони були достовірно меншими в групах ЗВСХС та ЧЧХС відповідно 0,45 та 1,04 днів на 100 пацієнто-днів, порівняно з такими в групах ЕРБС та ЧЧАЕСТ відповідно 6,68 та 3,03 дні на 100 пацієнто-днів, рис. 3.37.

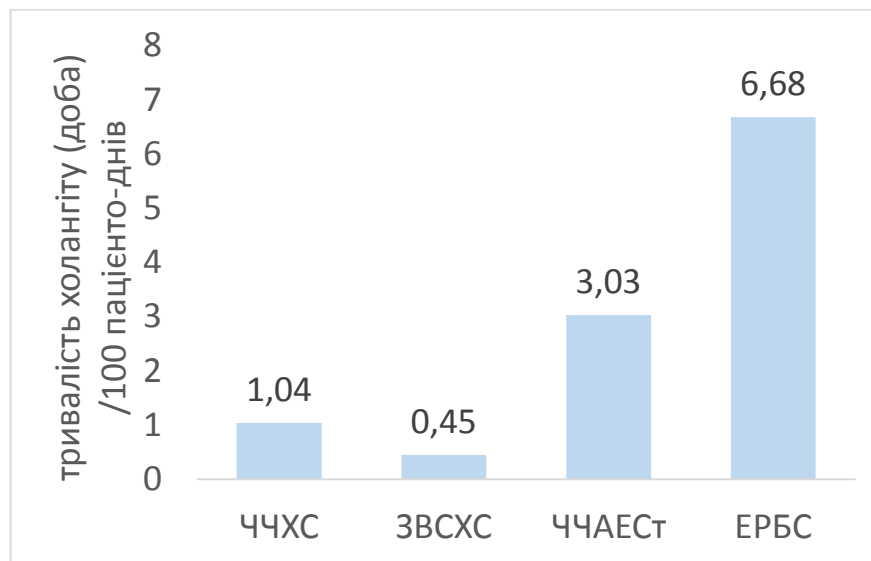


Рис. 3.37. Індекс тривалості холангіту в групах.

Наявність перелічених ускладнень позначилася на кумулятивній виживаності хворих. Вона була найбільшою в групі ЗВСХС в середньому 135 діб (95 % ДІ: 97,7-172,3 доби), найменшою – в групі ЕРБС – 90,6 діб (95 % ДІ: 68,7-112,4 доби) ($p = 0,069$) та ЧЧХС – 88,2 доби (95 % ДІ: 65,9-110,4 доби) ($p = 0,033$), в групі ЧЧАЕСТ – 101,2 доби (95 % ДІ: 78,9-123,4 доби) ($p = 0,107$ порівняно з групою ЗВСХС), рис. 3.38.

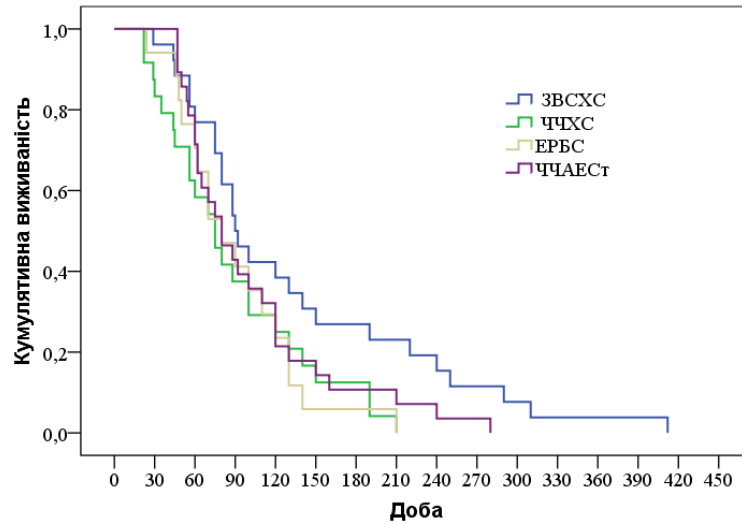


Рис. 3.38. Графік Каплан –Майєра. Кумулятивна виживаність в групах. Кумулятивна виживаність була більшою у хворих групи ЗВСХС порівняно з іншими групами, але не сягала статистичної значимості, рис. 3.39.

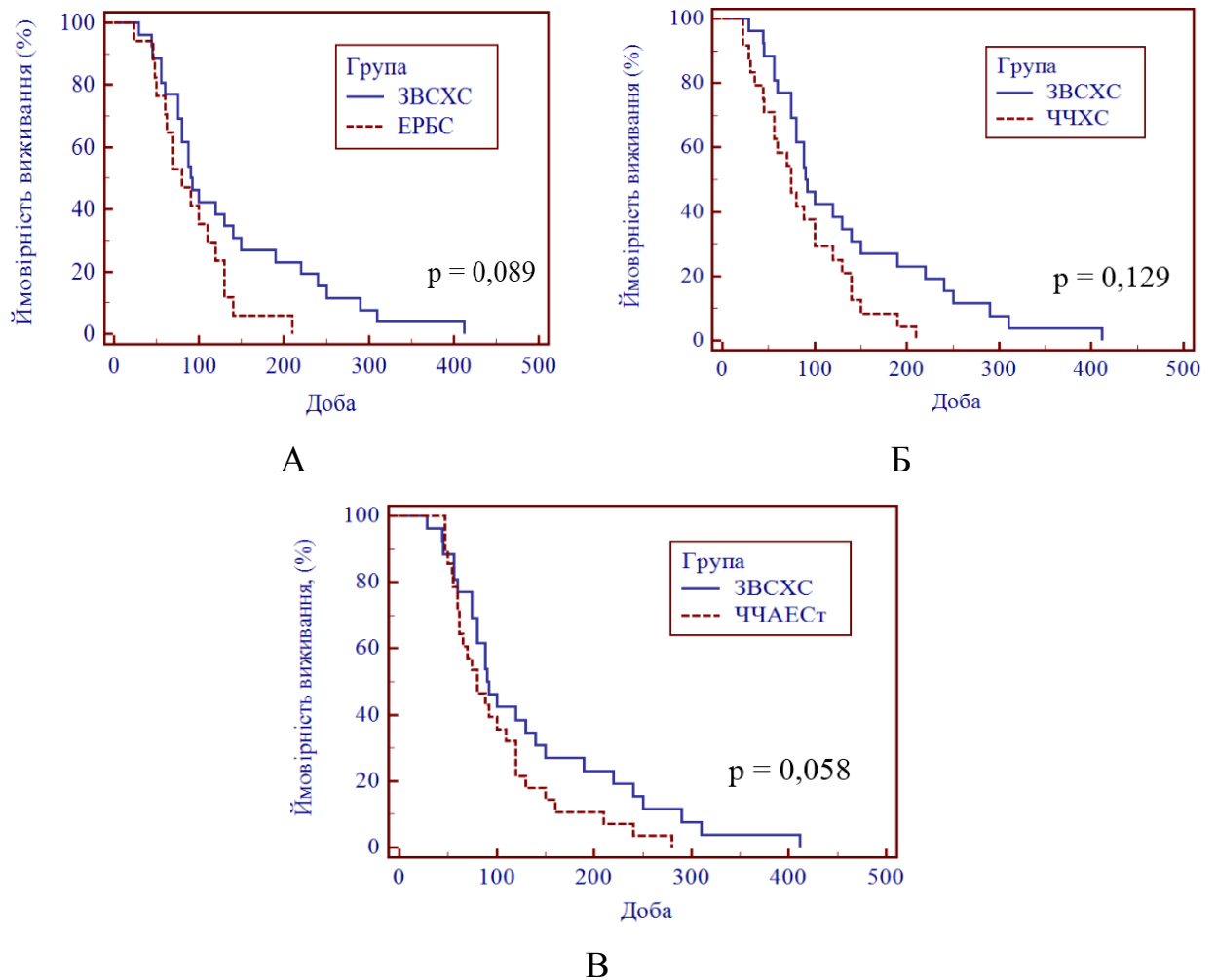


Рис. 3.39. Кумулятивна виживаність у хворих групи ЗВСХС порівняно з групою ЕРБС (А), ЧЧХС (Б), ЧЧАЕСТ (В)

В цілому, наявність епізодів холангіту у хворих асоціювалася із меншою тривалістю життя (89,0 доби (95 ДІ: 72,1-105,9 доби)) порівняно із хворими без холангіту (111,7 доби (95 ДІ: 93,2,-130,3 доби)) але не достовірно, $p=0,99$, рис. 3.40.

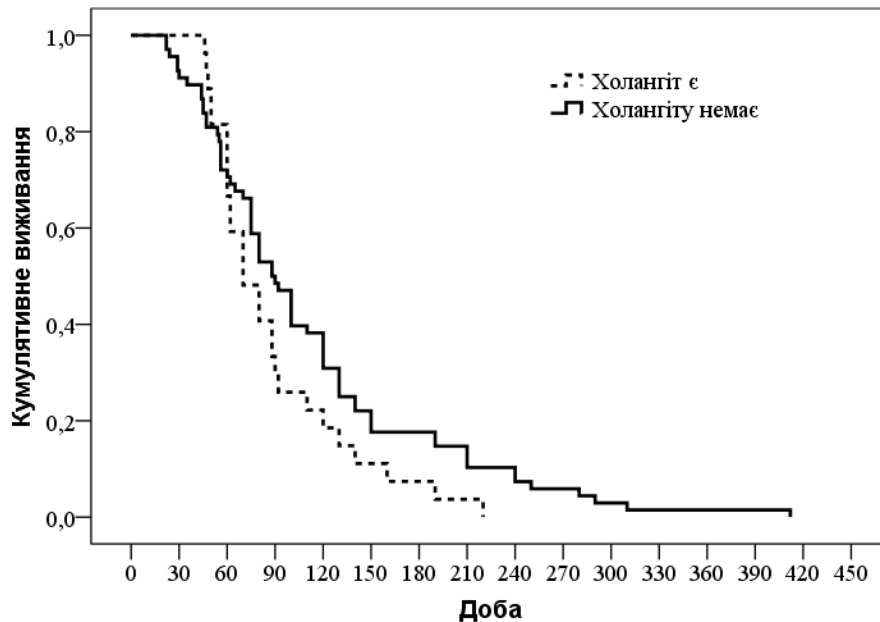


Рис. 3.40. Кумулятивна виживаність хворих яким проводилася декомпресія ЖП у разі високого блоку залежно від наявності у них в післяопераційному періоді епізодів холангіту.

Багатофакторний лінійний регресійний аналіз із залученням таких факторів, як вік хворого, стать, ІМТ, показники пухлинного процесу за TNM класифікацією, стадія пухлинного процесу, втрата ваги, цукровий діабет, тривалість жовтяниці до операції, наявність холангіту до операції, ішемічна хвороба серця, рівень загального білірубіну до операції, відсоток дренованої печінки, холангіт після операції, індекс тривалості холангіту, панкреатит після операції показав, що лише індекс тривалості холангіту виявився незалежним чинником, пов'язаний із зменшенням тривалості виживання.

Графік лінійної регресії показує залежність між тривалістю життя хворих з холангітом і індексом тривалості холангіту, рис. 3.41.

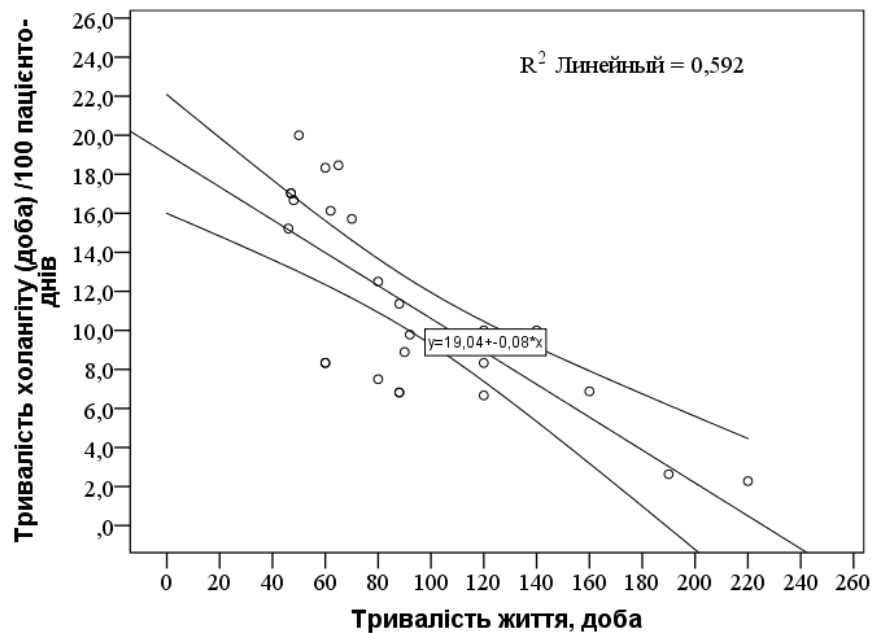


Рис. 3.41. Діаграма (розсіяння) з 95 % довірчим інтервалом залежності тривалості життя хворих з холангітом від індексу тривалості холангіту (лінійний $R^2 = 0,592$).

Тобто, тривалість холангіту впливає на тривалість життя хворих. Зважаючи на цей факт кращі перспективи щодо тривалості життя мають хворі групи ЗВСХС, найгірші – групи ЕРБС.

3.6 Порівняльна оцінка якості життя хворих

Вихідні дані показали низький рівень якості життя в усіх групах за всіма компонентами фізичного і психологічного компонентів здоров'я, табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Якість життя хворих, що пов'язана із хворобою до проведення мініінвазивних втручань

	Група											
	ЧЧХС n=24			ЗВСХС n=26			ЧЧАЕСт n=28			ЕРБС n=17		
	M±m	Min	Max	M±m	Min	Max	M±m	Min	Max	M±m	Min	Max
ФФ	45,2±3,5	10,0	85,0	47,9±3,3	10,0	85,0	43,4±3,4	10,0	85,0	51,8±5,7	10,0	85,0
РФ	36,5±4,2	0	75	39,4±3,7	0	75	31,3±3,9	0	75	37,8±4,4	0	75
ІБ	42,6±4,0	12,0	84,0	40,2±3,9	12,0	84,0	50,8±2,9	22,0	84,0	44,4±5,7	12,0	84,0
ЗЗ	31,3±1,8	15,0	55,0	32,1±1,9	15,0	55,0	34,5±1,9	15,0	55,0	32,4±1,8	15,0	45,0

ЖА	27,9±1,9	20,0	55,0	27,9±1,8	20,0	55,0	31,2±1,5	20,0	55,0	31,8±2,8	20,0	55,0
СФ	32,3±4,2	12,0	75,0	28,4±3,8	12,5	75,0	33,6±3,2	12,0	75,0	42,6±5,9	12,5	75,0
РФЕ	27,7±3,3	0,0	66,6	28,1±3,0	0,0	66,6	28,6±3,2	0,0	66,6	33,2±2,9	0,0	66,6
ПЗ	35,5±1,7	16,0	56,0	35,2±1,5	24,0	56,0	34,8±1,7	16,0	56,0	40,5±2,0	24,0	56,0
ФКЗ	36,3±1,1	25,7	51,0	37,0±1,1	25,7	51,0	37,2±1,2	25,7	51,0	37,8±1,8	25,7	51,0
ПКЗ	29,7±0,9	20,6	37,0	28,9±0,8	22,3	37,0	29,8±0,8	20,6	37,0	32,1±0,9	27,0	37,0

Через два місяці після декомпресії ЖП у хворих групи ЧЧХС відмічалось зниження психологічного компонента здоров'я (внаслідок погіршення соціального функціонування та психічного здоров'я), що в першу чергу було обумовлено необхідністю постійного догляду за жовчоприймачем, а також погіршення травлення їжі, рис. 3.42.

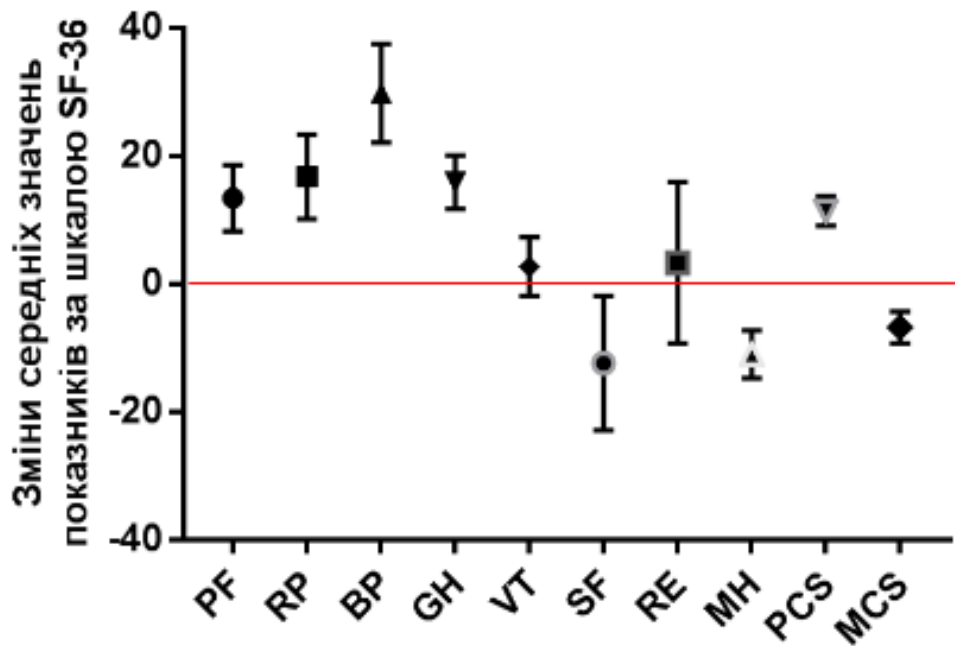


Рис. 3.42. Зміни середніх значень показників якості життя шкали SF-36 у хворих групи ЧЧХС через два місяці після декомпресії ЖП.

Мінімальна динаміка фізичного та психологічного компонентів здоров'я (внаслідок погіршення показника загального здоров'я та слабкої динаміки рольового фізичного та психологічного функціонування відмічалася у хворих групи ЕРБС, рис 3.43.

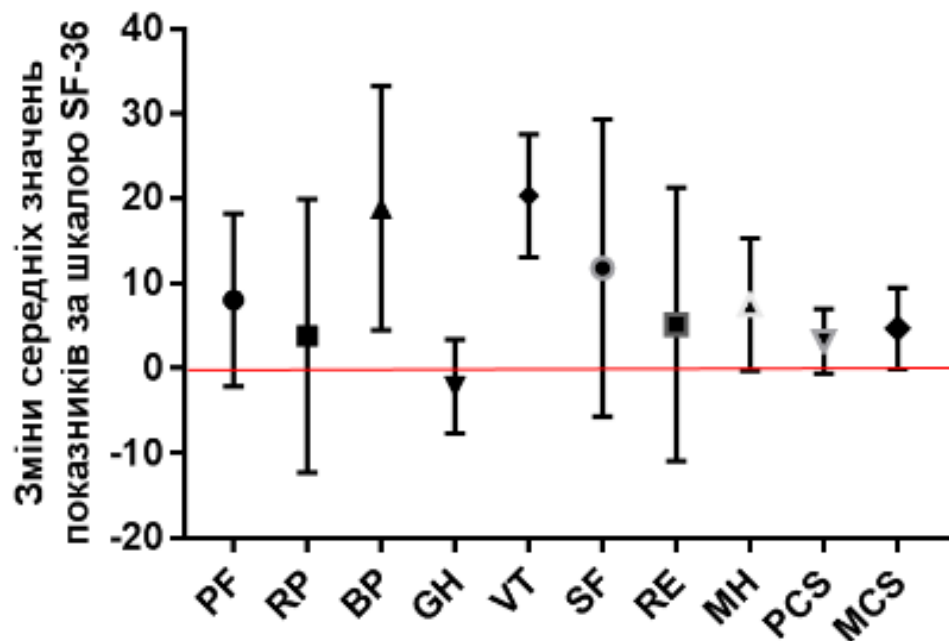


Рис. 3.43. Зміни середніх значень показників якості життя шкали SF-36 у хворих групи ЕРБС через два місяці після декомпресії ЖП

Цей факт можна пояснити наявністю епізодів холангіту в період до анкетування, які позначалися на ЯЖ.

В групах ЗВСХС та ЧЧАЕСТ відмічалось збільшення середніх значень всіх компонентів ЯЖ, рис. 3.44 та рис. 3.45.

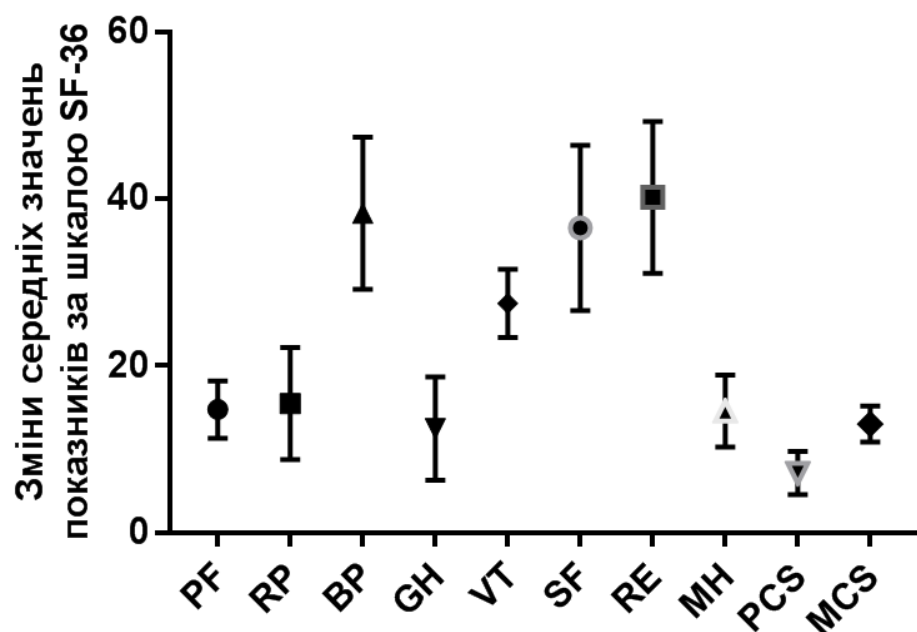


Рис. 3.44. Зміни середніх значень показників якості життя шкали SF-36 у хворих групи ЗВСХС через два місяці після декомпресії ЖП.

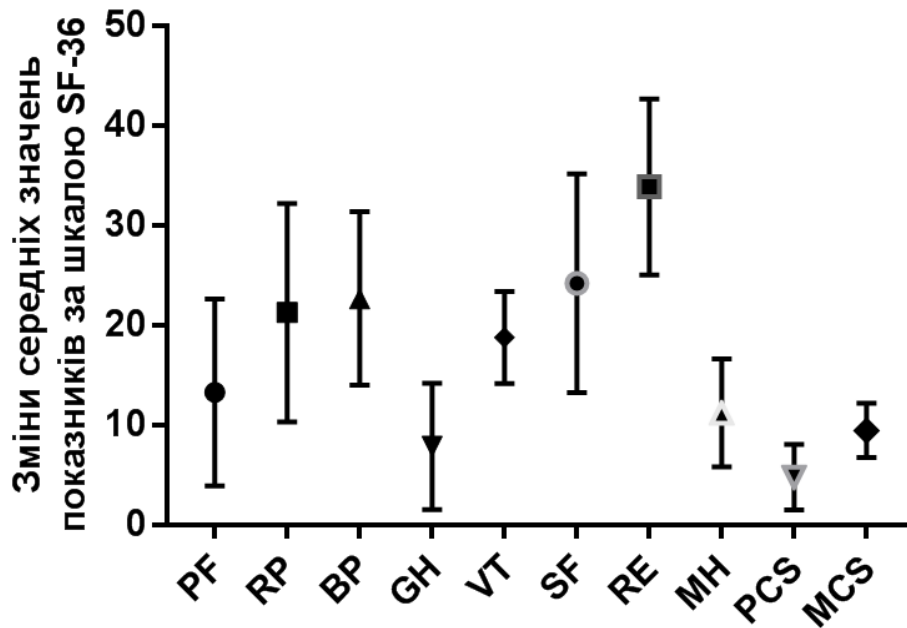


Рис. 3.45. Зміни середніх значень показників якості життя шкали SF-36 у хворих групи ЧЧАЕСт через два місяці після декомпресії ЖП

Підсумком зазначених змін ЯЖ в групах стало те, що такий інтегративний показник, як фізичний компонент здоров'я (ФКЗ) в групі ЕРБС був меншим порівняно з іншими групами, рис. 3.46.

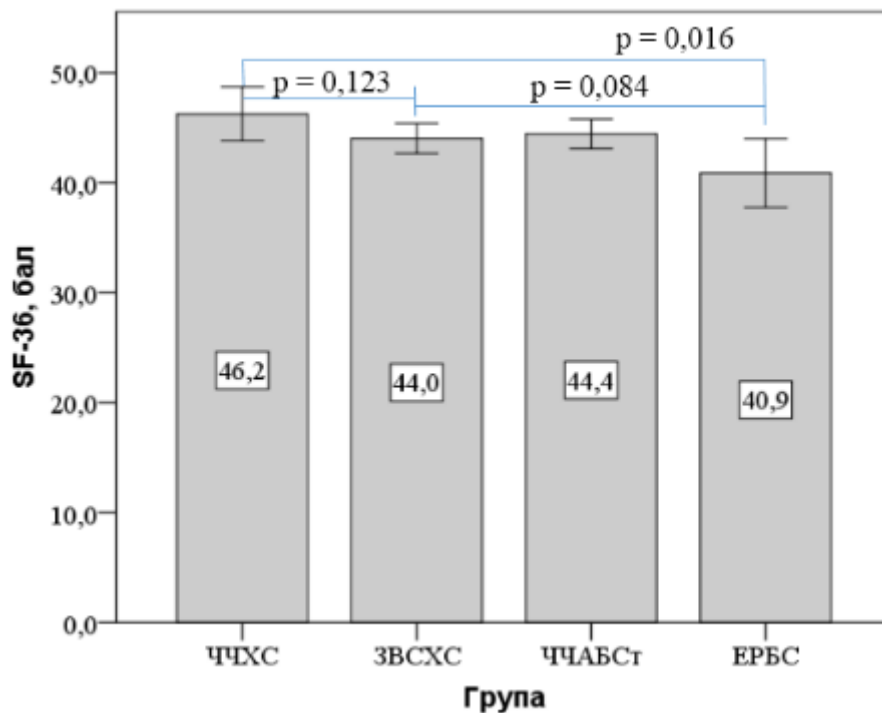


Рис. 3.46. Середній бал ФКЗ в групах через 2 місяці після декомпресії жовчних проток.

В свою чергу середній бал психологічного компонента здоров'я (ПКЗ) був найменшим в групі ЧЧХС, а в групі ЕРБС достовірно меншим ніж в групі ЗВСХС (який був найбільшим), рис. 3.47.

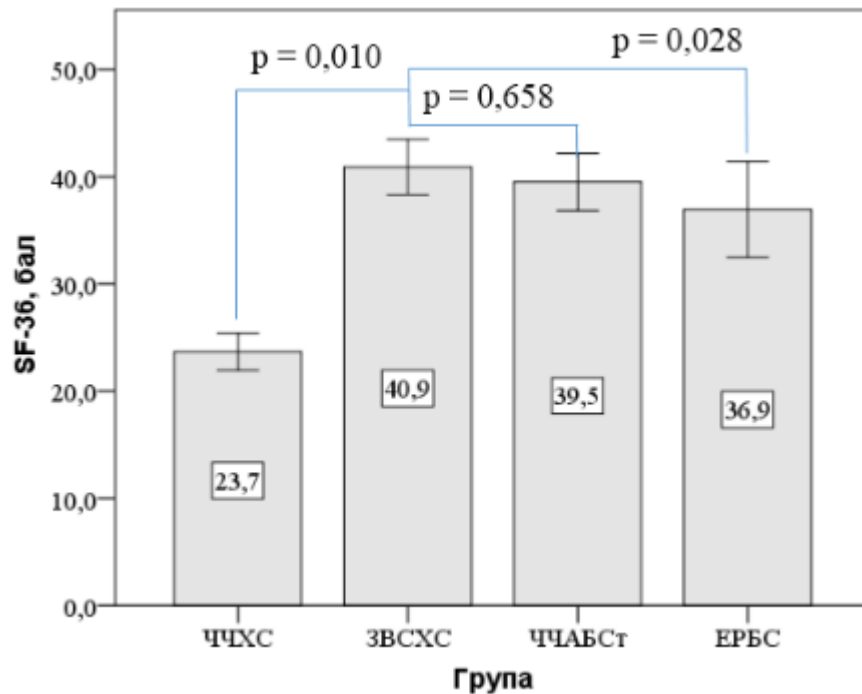


Рис.3.47. Середній бал ПКЗ в групах через 2 місяці після декомпресії жовчних проток.

Співставлення основних характеристик результатів лікування (в умовних балах, цифрою 1 позначені кращі результати, цифрою 4 – гірші) показали переваги певних методик, табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Співставлення основних характеристик результатів лікування (в умовних балах, цифрою 1 позначені кращі результати, цифрою 4 – гірші)

Показник	ЧЧХС	ЗВСХС	ЧЧАЕСт	ЕРБС
Значні ускладнення	2	1	3	4
Термін до холангіта	2	1	3	4
ІТХ	2	1	3	4

Кумулятивне иживання	4	1	2	3
Динаміка ФКЗ	1	3	2	4
Динаміка ПКЗ	4	1	2	3
Сума балів	15	8	15	22

У разі технічного успіху паліативної декомпресії жовчних проток у хворих з синдромом механічної жовтяниці внаслідок проксимального блоку жодна з процедур немає переваг щодо усунення синдрому жовтяниці, однак ці методики можна розподілити за пріоритетом виконання щодо мінімальної величини сторонніх ефектів і збільшення тривалості життя наступним чином, рис. 3.48.

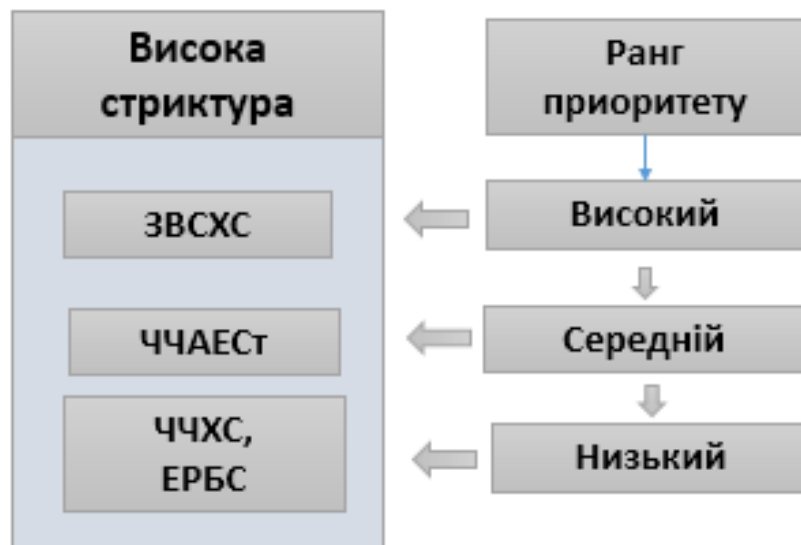


Рис. 3.48. Ранги пріоритету виконання мініінвазивних методик у хворих з синдромом механічної жовтяниці при високих стриктурах ЖП.

Отже, клінічний успіх методів паліативної декомпресії жовчних проток коливається в межах від 82,% до 96,2 % і достовірно не відрізняється від застосованих методик і локалізації стриктури.

Згідно лінійному регресійному аналізу висхідний рівень білірубіну не впливає на відсоток його зниження (лінійний $R^2 = 0,041$). Незалежно від застосування методики і локалізації стриктури найбільша швидкість зниження рівня білірубіну відбувається протягом перших 10 діб (біля 60,0 %). З 10-ї до 60-ї доби швидкість падіння його концентрації зменшувалась приблизно на 20 % від вихідного в усіх групах хворих

У разі паліативної декомпресії гілярних стриктур частота ускладнень була достовірно меншою за використання методик дренивання (11,5 % – 16,7 %) порівняно із методиками стентування (46,4 % – 70,6 %). Найчастішим ускладненням був холангіт: в групі ЧЧАЕСТ 32,1 %, в групі ЕРБС – 64,7 % та панкреатит (41,2 %) в групі ЕРБС. При застосуванні методик дренивання холангіт виникав достовірно пізніше ($68,8 \pm 14,7$ доби та $90,7 \pm 42,0$ доби проти $40,1 \pm 5,7$ доби та $47,4 \pm 10,1$ доби), мав меншу тривалість ($5,5 \pm 0,3$ доби та $5,3 \pm 0,3$ доби проти $9,6 \pm 0,5$ доби та $10,3 \pm 0,7$ доби) і індекс тривалості холангіту (0,45 доби та 1,04 доби проти 6,68 доби та 3,03 доби на 100 пацієнто-днів) відповідно в групах ЧЧХС, ЗВСХС, ЧЧАЕСТ та ЕРБС.

При застосуванні методів паліативної декомпресії жовчних проток у разі гілярних (високих, проксимальних) стриктур кумулятивне виживання було найдовшим в групі ЗВСХС – в середньому 135 діб (95 % ДІ: 97,7-172,3), найменшим в групі ЕРБС – 90,6 діб (95 % ДІ: 68,7-112,4) ($p=0,069$), та групі ЧЧХС – 88,2 діб (95 % ДІ: 65,9-110,4) ($p=0,033$), в групі ЧЧАЕСТ – 101,2 доби (95 % ДІ: 78,9-123,4 доби) ($p=0,107$ порівняно з групою ЗВСХС). Багатофакторний лінійний регресійний аналіз встановив, що незалежним чинником, пов'язаний із зменшенням тривалості виживання є індекс тривалості холангіту (лінійний $R^2 = 0,592$).

Протягом двох місяців після декомпресії жовчних проток у разі гілярних стриктур в групах ЗВСХС та ЧЧАЕСТ відмічалось покращення середніх значень всіх компонентів якості життя хворих. В групі ЧЧХС відмічалось зниження середнього балу психологічного компонента здоров'я (внаслідок погіршення соціального функціонування та психічного здоров'я) який був

найменшим $23,7 \pm 2,7$ бали порівняно з іншими групами. Група ЕРБС відрізнялася мінімальною динамікою фізичного та психологічного компонентів здоров'я (внаслідок погіршення показника загального здоров'я та слабкої динаміки рольового фізичного та психологічного функціонування).

Матеріали розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Сусак Я.М., Палиця Р.Я, Маркулан Л.Ю., Максименко М.В Інфекція жовчновивідних шляхів при паліативному дрениванні у хворих з хілярною злоякісною жовтяницею Медицина невідкладних станів, 2021, том 17, № , с. 94-101. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230653>
2. Palytsya R., Markulan L., Tsema Ie., Dubenko D., Batiuk A., Susak Ya. Dynamics of the serum bilirubin level during bile ducts drainage in patients with hilar tumor stenosis and jaundice. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(03): 154-167. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.03.016>
3. Сусак Я.М., Палиця Р.Я, Маркулан Л.Ю., Дирда О. О. Паліативне хірургічне лікування хворих з проксимальним пухлинним ураженням жовчних проток і синдромом жовтяниці Klinichna khirurgiia. 2020 November/December; 87(11-12):40-47. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.11-12.40

РОЗДІЛ 4

Незалежний порівняльний аналіз ефективності методів паліативної декомпресії жовчних проток у хворих з синдромом механічної жовтяниці внаслідок дистальних стриктур

4.1. Методика зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання

4.1.1 Обґрунтування методики зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання

Дистальна злякисна механічна жовтяниця може бути обумовлена раком підшлункової залози, жовчних шляхів жовчного міхура, фатерового сосочка і метастазами в лімфатичні вузли. Паліативне лікування таких хворих передбачає, в першу чергу, усунення синдрому жовтяниці. З цією метою використовуються білідигестивні обхідні анастомози і мініінвазивні втручання. Останні завойовують все більшу популярність у зв'язку з меншим ризиком післяопераційних ускладнень. До них відносяться стентування і дренивання жовчних проток, які, в свою чергу, можуть бути виконані антеградно - черезшкірним чрезпечінковим доступом і ретроградно за допомогою ендоскопії [15, 14]. Кожен з цих методів має специфічні недоліки.

Методи зовнішнього дренивання, супроводжуються втратою жовчі, дискомфортом, обумовленим наявністю дренажу, можливістю імплантаційного метастазування уздовж катетерного тракту [20, 21].

Ендоскопічне ретроградне біліарне стентування, яке позбавляє хворих втрати жовчі назовні рядом авторів рекомендується як метод вибору при паліативному лікуванні синдрому жовтяниці, а антеградне дренивання / стентування, в свою чергу, пропонується виконувати у випадках неможливості першого [22].

Водночас, бажання забезпечити відтік жовчі в ДПК за допомогою стентування неминуче стикається з вирішенням проблеми рефлюксу

кишкового вмісту в жовчні протоки оскільки порушується або взагалі ліквідується бар'єрна функція великого дуоденального сосочка. За допомогою дуоденографії з барієм, було показано, що після ЕРБС дуодено-біліарний рефлюкс виникає у 100% хворих, [24, 25], що призводить до інфікування ЖП такими мікроорганізмами як *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Enterococcus cloacae* і іншими, стійкими до поширених антибіотиків [14, 254, 255].

У той же час ЕРБС асоціюється з більшою частотою холангіту [14, 33], панкреатиту [23], рецидиву жовтяниці через закупорку стента, яка важко піддається корекції [247], міграцією та обростанням стентів пухлиною при використанні покритих і вrostання пухлини при використанні непокритих металевих стентів [28]. Стент час від часу, має бути замінений, що може бути важким або навіть неможливим завданням [29, 24, 25].

Вважається, що початковим подією, що призводить до оклюзії стента, є утворення біоплівки за рахунок прикріплення білків господаря і бактерій до внутрішньої стінки стента, які потрапляють в стент внаслідок дуодено-біліарного рефлюкса. Ця біоплівка імовірно захищає бактерії від антимікробних агентів. Бактеріальні глюкуронідази та фосфоліпази діють на компоненти жовчі, що призводить до утворення осаду в жовчних шляхах, що складається з бактеріальних продуктів, билирубината кальцію і кальцієві мила жирних кислот [179].

Наші дані, щодо застосування ЕРБС при високих стриктурах жовчновивідних шляхів (розділ 3) також показали високу частоту холангіту у даних хворих і сильний зворотній зв'язок між з індексом тривалості холангіту та тривалістю життя. І це відбувалося незважаючи на те, що при високих стриктурах прямого сполучення стенту з просвітом дванадцятипалої кишки не було, але, вочевидь, антирефлюксна функція Фатерового сосочка після встановлення стента порушувалася.

Окреме місце займає зовнішньо-внутрішня холангіостомія. Ідея цієї методики полягає в забезпеченні проходження жовчі в ДПЕ з мінімальною

травматизацією фатерова сосочка за допомогою черезшкірного-черезпечінкового підходу і, при необхідності, можливості санації дренажу. Однак цей метод також супроводжується високою частотою холангіту - від 9% до 47,6% [22, 30, 33]. Основною причиною холангіту при виконанні такого дренажу вважається рефлюкс дуоденального вмісту в ЖП через просвіт дренажу [248]. Добре відомо, що сфінктер Одді людини має антирефлюксного властивості. Базальний тиск, який він створює більше такого в ДПК: 135 - 202 мм вод. ст. [249, 250], проти 80-120 мм вод. ст. відповідно [177]. Фазові скорочення дванадцятипалої кишки, при яких тиск в ній підвищується виникають одночасно з фазовими скороченнями сфінктера Одді, також є фізіологічним антирефлюксного механізмом [176]. У той час як базальний тиск у загальній жовчній протоці зазвичай знаходиться в межах 50 - 100 мм вод і не перешкоджає рефлюксу [178].

У той же час відомо, що базальний тиск в початкових відділах тонкої кишки значно нижче порівняно з дванадцятипалою кишкою (40 - 60 мм вод) [251]. Він також нижчий порівняно з таким в жовчних протоках. Можна припустити, що установка зовнішньо-внутрішнього дренажу таким чином, щоб отвори на дистальному його кінці відкривалися не в дванадцятипалій кишці, а в початкових петлях еюнум дозволити уникнути або істотно зменшити рефлюкс кишкового вмісту в жовчні протоки і, відповідно, розвиток холангіту.

Для лікування низьких стриктур жовчовивідних проток нами було розроблено і впроваджено в клінічну практику методику зовнішньо-внутрішнього біліарної-еюнального дренажу і порівняно її результати з іншими методиками паліативного лікування дистальної механічної жовтяниці.

4.1.2 Технічні особливості виконання зовнішньо-внутрішнього біліарно-еюнального дренажу

Для проведення ЗВБЄД бал розроблений біліарної-еюнальний дренаж, що відводить жовч з жовчного протока в початкові петлі тонкої кишки завдяки

наявності двох груп бічних отворів (проксимальних і дистальних), між якими дренажна трубка позбавлена отворів на відстані від дистальної межі пухлини до початкових петель тонкої кишки, рис.. 4.1.

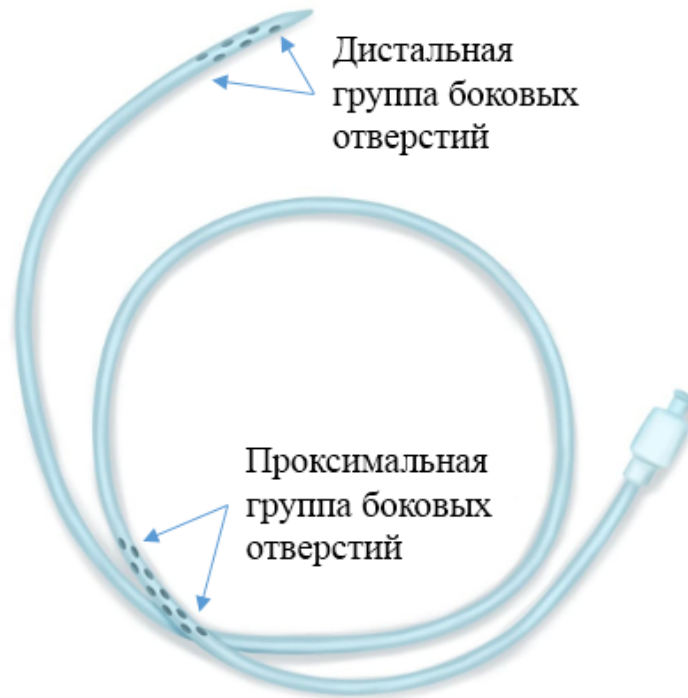


Рис. 4.1. Схема біліарно-єюнального дренажа.

ЗВБЄД з використанням запропонованого дренажу здійснюється за допомогою черезшкірного черезпечінкового доступу. при цьому кінець дренажу з дистальною групою бічних отворів розміщується за дуоденоєюнальним згином в початкових петлях єюnum, проксимальна група бічних отворів розташовується в розширених жовчних протоках над стенозом, рис. 4.2.

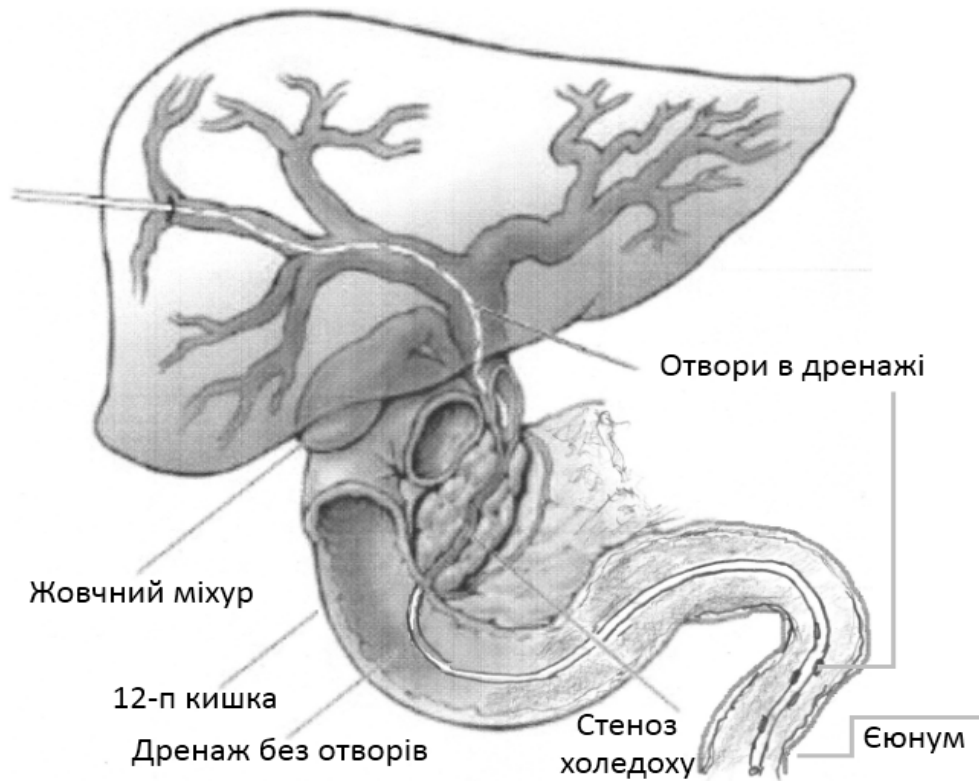


Рис. 4.2. Схема розташування зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренажа.

Напередодні операції хворому призначають голод (не менше ніж за 4 години до операції). За годину до операції хворому проводиться антибіотикопрофілактика і вводяться знеболюючі препарати. Місце пункції і проток, які планується дренувати визначають напередодні операції за допомогою УЗД, КТ або МРТ.

Виконують місцеву інфільтраційну анестезію всіх шарів передньої черевної стінки майбутнього пункційного каналу. Під сонографічними / або рентгенологічним контролем здійснюється доступ до жовчної протоки за допомогою голки 14 G. Надалі через голку вводиться контраст для рентгенологічного підтвердження доступу до відповідної протоки і уточнення варіанту анатомії проток і місця стенозу. Потім по каналу голки проводиться м'який гідрофільний провідник з J-подібним кінчиком під сонографічним і / або рентгенологічним контролем. Після досягнення супрастенотичного відділу холедоха, проводиться бужування пункційного каналу бужами різного діаметру, які проводяться по заздалегідь встановленому провіднику. Після

розширення холедоха в області стенозу буж витягують і одночасно маніпуляційний катетер проштовхують дистальніше стенозу через сфінктер Одді в дванадцятипалу кишку і потім в єюnum на 10-15 см дистальніше дуоденоєюнального згину. Готують поліхровініловій дренаж. Цей дренаж повинен мати 5-6 отворів в дистальній частині (яка знаходиться в тонкому кишечнику - дистальна група бічних отворів) і в області розширеної жовчної протоки (холедохи) над місцем стенозу (проксимальна група бічних отворів). Ділянка дренажу без отворів (відстань між сфінктером Одді і дуоденоєюнальним вигіном) вимірюється на холангіограмах.

Після підготовки дренажу його встановлюють по провіднику в тонку кишку на 5 см дистальніше ніж планувалося. Потім виконують контрольну холангіограму і підтягують дренаж до тих пір поки проксимальні отвори не займуть своє місце (над стенозом). Дренаж фіксують до шкірі П-подібним або вузловим швом. Виконується контрольна черездренажна холангіографія, рис. 4.3.

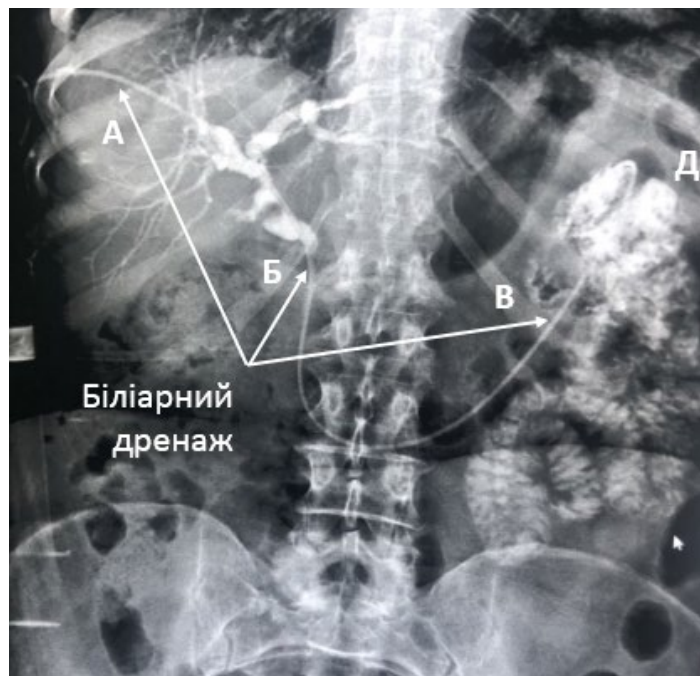


Рис. 4.3. Зовнішньо-внутрішнє біліарно-єюнальне дрeнування. Черездренажна холангіографія. А. - печінкова ділянка дренажу; Б-В. – ділянка дренажу в дванадцятипалій кишці; Д. - ділянку дренажу в єюnum. Контраст

вільно потрапляє в петлі тонкої кишки. Дванадцятипала кишка вільна від контрасту.

Аналіз ефективності даної методики проведено порівно з методикою ЕРБС, яка вважається провідною за умови низьких стриктур холедоху. Також порівняні результати інших мінінвазивних методик за даної патології.

4.2. Загальна характеристика груп хворих з проксимальною злоякісною механічною жовтяницею

З даних анамнезу механічна жовтяниця виникла у хворих в середньому за $15,2 \pm 0,2$ доби до виконання маніпуляції (від 10 діб до 22 діб). За терміном існування жовтяниці до оперативного втручання хворі в групах дослідження статистично не відрізнялися, рис. 4.4.

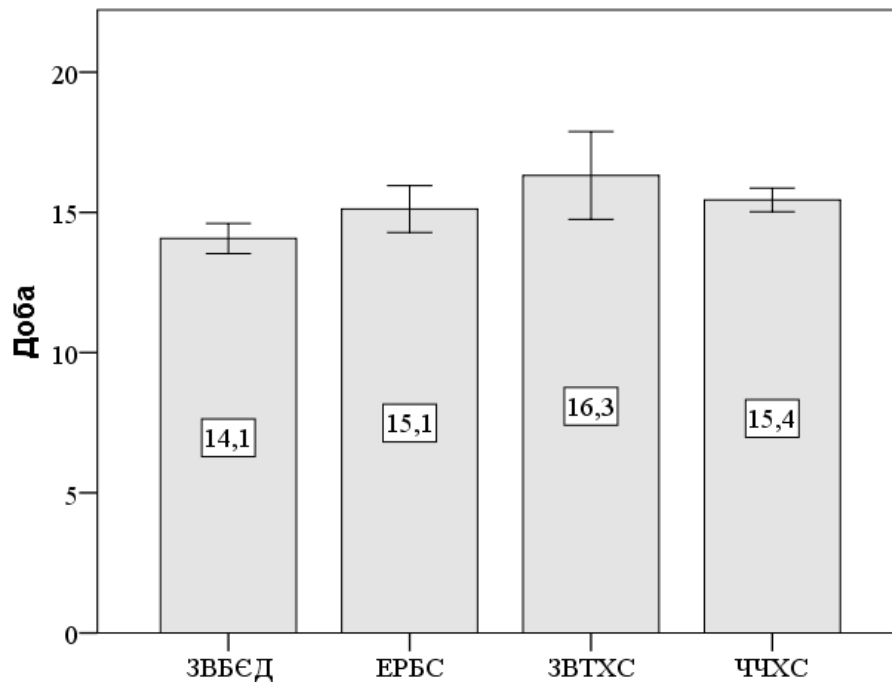


Рис. 4.4. Середні терміни існування жовтяниці до виконання декомпресії ЖП в групах дослідження.

Середнє значення загального білірубіну сироватки крові складало $194,3 \pm 0,7$ мкмоль/л від 67,2 мкмоль/л до 389,6 мкмоль/л.

Групи дослідження достовірно не відрізнялися за середніми значеннями загального білірубіну до виконання їм оперативного втручання. В групі ЗВБЄД показник ЗБ становив $215 \pm 14,8$ мкмоль/л, медіана – 205,0 мкмоль/л; в

групі ЕРБС – $208,9 \pm 12,3$ мкмоль/л, медіана – 217,0 мкмоль/л, в групі ЗВТХС – $180,6 \pm 20,9$ мкмоль/л, медіана – 180,0 мкмоль/л, в групі ЧЧХС – $183,2 \pm 9,8$ мкмоль/л, медіана – 178,0 мкмоль/л, рис. 4.5.

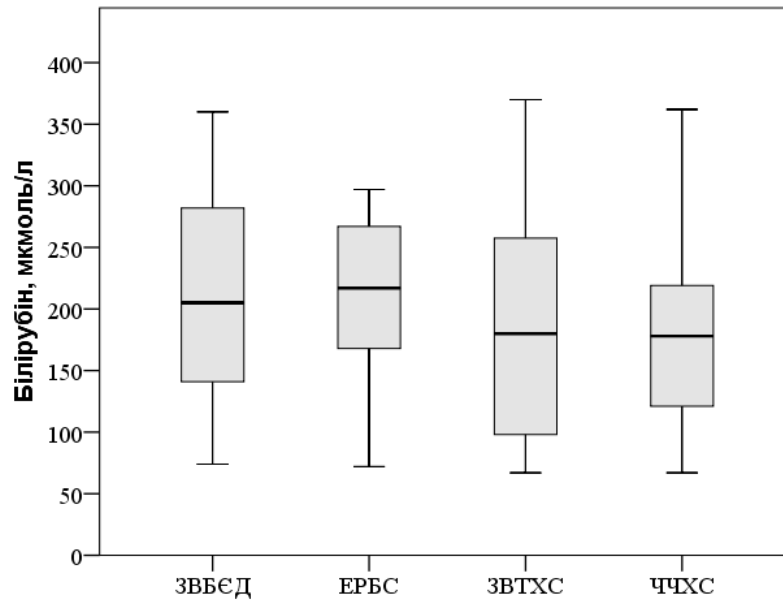


Рис. 4.5. Медіани та міжквартильні інтервали значень ЗБ до виконання оперативного втручання в групах дослідження.

Хворі досліджуваних груп в цілому статистично не відрізнялися за середнім віком, статтю, розподілом хворих за стадією онкологічного процесу і критеріями TNM, (всі $p > 0,05$), табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Вік, стать та розподіл хворих за стадією онкологічного процесу і критеріями TNM в групах дослідження

Показник	Група				Всього n=138
	ЗВБЄД n=29	ЕРБС n=25	ЗВТХС n=19	ЧЧХС n=65	
Вік, роки (M±m)	66,3±2,1	62,6±2,1	63,6±3,0	65,5±1,7	64,9±1,1
Стать, ч/ж	15/14	12/13	10/9	33/32	45/50
T					
T2, n (%)	1 (3,4)	3 (4,0)	1 (5,3)	5 (7,7)	8 (5,9)

T3, n (%)	14 (48,3)	13 (52,0)	13 (48,3)	39 (60,0)	79 (57,2)
T4, n (%)	14 (48,3)	11 (44,0)	5 (26,3)	21 (32,3)	51 (37,2)
N					
N0, n (%)	3 (10,3)	1 (4,0)	1 (5,3)	3 (4,6)	8 (5,8)
N1, n (%)	19 (65,5)	21 (84,0)	11 (57,9)	44 (67,7)	95 (68,8)
N2, n (%)	2 (6,9)	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (1,5)	4 (2,9)
Nx, n (%)	5 (17,2)	2 (8,0)	7 (36,8)	17 (26,2)	31 (22,5)
M					
M0, n (%)	12 (41,4)	13 (52,0)	11 (57,9)	22 (33,8)	58 (42,0)
M1, n (%)	13 (44,3)	10 (40,0)	6 (31,6)	24 (36,9)	53 (38,4)
Mx, n (%)	4 (13,8)	2 (8,0)	2 (10,5)	19 (29,2)	27 (19,6)
Стадія					
ІВ, n (%)	1 (3,4)	1 (4,0)	1 (5,3)	1 (1,5)	4 (2,9)
ІІІ, n (%)	11 (37,9)	8 (32,0)	8 (42,1)	25 (38,5)	52 (37,7)
ІV, n (%)	17 (58,6)	16 (64,0)	10 (52,6)	39 (60,0)	82 (59,4)

Причинами низького блоку жовчовивідних шляхів в групах був переважно рак головки підшлункової залози – 95 (68,8 %) хворих та рідше холангіокарцинома – 25 (18,1 %). За причинами низького блоку жовчовивідних шляхів групи були статистично ідентичні, $p=0,357$, табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Розподіл хворих в групах за причинами механічної жовтяниці

Показник	Група				Всього n=138
	ЗВБЄД n=29	ЕРБС n=25	ЗВТХС n=19	ЧЧХС n=65	
Рак головки ПЗ, n (%)	20 (69,0)	17 (68,0)	10 (52,6)	48 (73,8)	95 (68,9)
Холангіокарцинома, n (%)	5 (17,2)	5 (20,0)	6 (31,6)	9 (13,8)	25 (18,1)

Пухлина фатерового сосочка, n (%)	2 (6,9)	2 (8,0)	3(15,8)	8 (12,3)	15 (10,9)
Метастази, n (%)	2 (6,9)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,2)

Звертає увагу, що в групі ЗВТХС був більшим відсоток хворих із холангіокарциномою (31,6 %) порівняно з іншими групами, але відмінності не були статистично значимі.

4.3 Результати черезшкірної черезпечінкової холангіостомії

У більшості випадків дренивання холедошу виконувалося з першою спроби. Середня кількість пункції печінки, проведеної для катетеризації біліарного дерева становила $1,12 \pm 0,05$ спроб. Дві спроби потребувало лише 5 пацієнтів і у одного холедох було дреновано з третьої спроби.

Технічний успіх мініінвазивної процедури становив 100%, клінічний успіх процедури – 91,7 %.

Після виконання ЧЧХС відмічалось зниження середніх значень загального білірубіну сироватки крові в усі терміни дослідження, рис. 4.6.

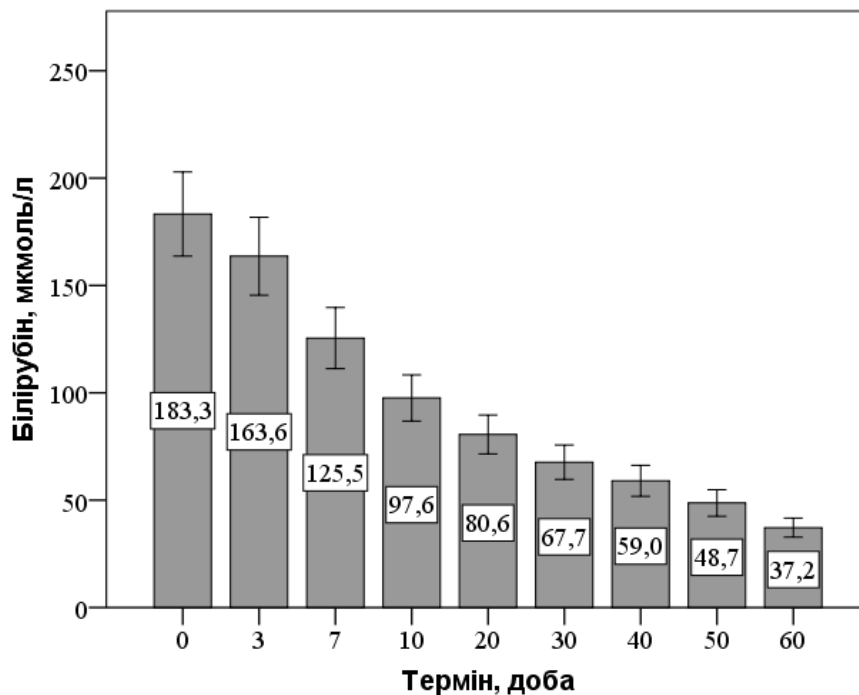


Рис. 4.6. Середні значення ЗБ (з 95 % ДІ) в групі ЧЧХС залежно від терміну, що минув після дренивання.

Звертає увагу, що найбільші темпи зниження рівня б ЗБ спостерігалися протягом перших 10 діб (в середньому на 46,9 %), в наступні 50 діб середні значення рівня ЗБ знизилися додатково на 32,6 %, рис. 4.7.

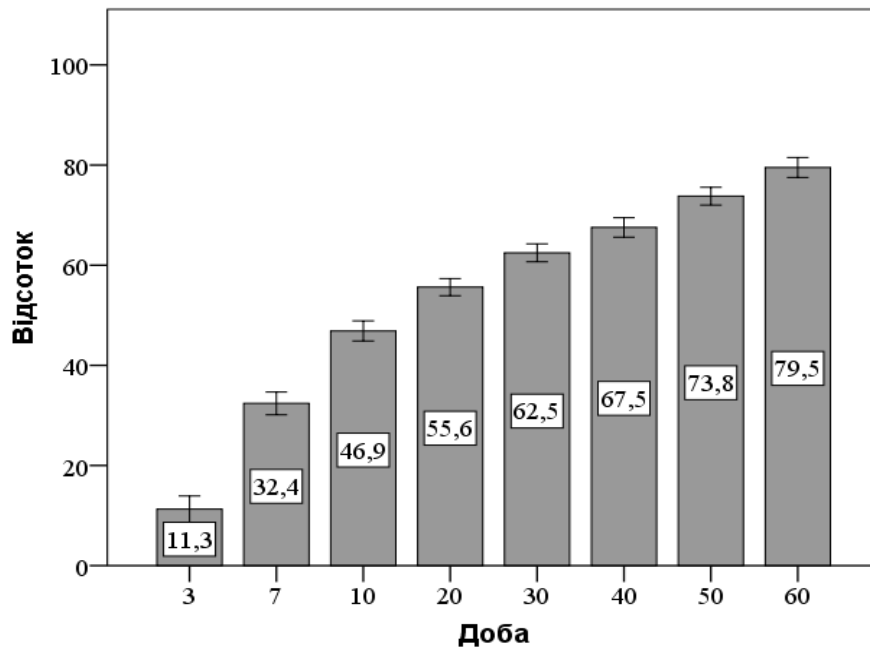


Рис. 4.7. Середні значення (з 95 % ДІ) відсотку зниження рівня ЗБ в контрольні терміни по відношенню до вихідного рівня у хворих групи ЧЧХС

Лінійний регресійний аналіз показує, що в даній групі хворих вихідна величина ЗБ майже не впливала на відсоток зниження ЗБ, $R^2 = 0,048$, рис. 4.8.

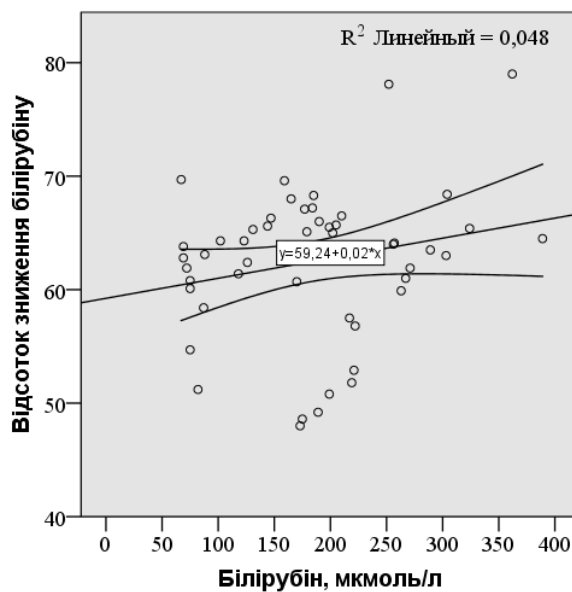


Рис. 4.8. Діаграма (розсіяння) з 95 % довірчим інтервалом залежності відсотку зниження ЗБ через місяць після дренувння ЖП від вихідних значень ЗБ у хворих групи ЧЧХС.

Таким чином, відсоток зниження ЗБ по відношенню до вихідного був приблизно однаковим при високих і низьких його значеннях, тому зниження ЗБ до контрольних значень відбувалося швидше при менших вихідних значеннях ЗБ. Кумулятивний відсоток хворих, у яких рівень ЗБ зменшився до 34,1 мкмоль/л (2 мг/дл) на 30 добу становив 15,4 % через 2 місяці – 47,7 %, рис. 4.9.

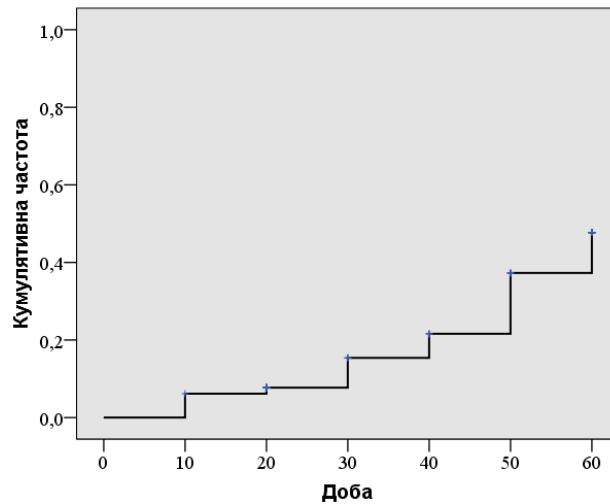


Рис. 4.9. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 34,2 мкмоль/л (2 мг/дл) в групі ЧЧХС

Зниження рівня ЗБ до величини 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) відбувалося більш швидкими темпами. Так, вже через 10 діб кумулятивний відсоток таких хворих складав 43,1 %, через два місяці – 100,0 %, рис. 4.10.

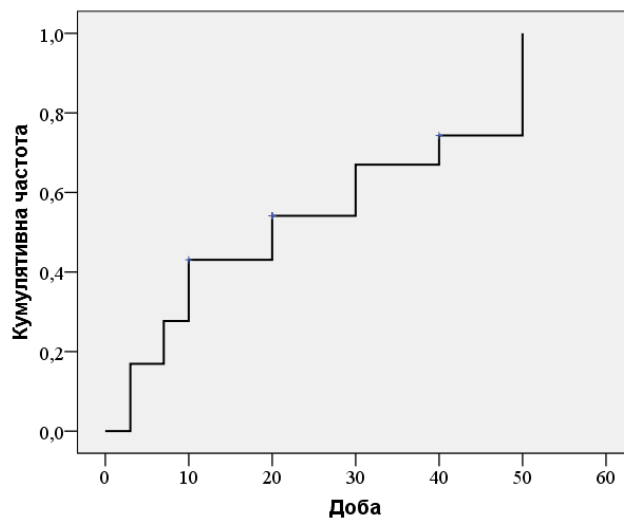


Рис. 4.10. Кумулятивна частота зниження рівня білірубіну до 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) в групі ЧЧХС.

Бактеріобілія у вигляді монокультури до холангіостомії виявлена у 6 (25,0 %). В тому числі з наявністю холангіту у 4 (16,7 %). У 3 хворих висівалися *E. Coli*, у 2 *Klebsiella spp*, у 1 *Enterococcus spp*. Всі бактерії були чутливі до антибіотиків. Наявні бактеріобілія і ознаки холангіту були усунені протягом 4-5 діб після дренажування.

Серед незначних ускладнень діагностували помірний біль в ділянці дренажу у 5 (7,7 %) хворих, підвищення температури після процедури – у 4 (6,2 %), підтікання жовчі навколо дренажу, що не потребує додаткового втручання – у 6 (9,2 %), кровотечу, яка не потребувала гемотрансфузії – у 2 (3,1 %).

У одного хворого відбулася дислокація дренажу на 3 добу після процедури. Проведено заміну дренажу.

Протягом спостереження за хворими у 9 (13,9 %) з них виник холангіт, який відноситься до значних ускладнень.

В зразках жовчі у разі холангіту було висіяно *Escherichia coli* – 3 (4,6 %) хворих, *Klebsiella spp.* – 5 (7,6 %), *Enterococcus faecalis* – 1 (1,5 %). Всі виділені мікроби були чутливі до фторхінолонів і цефалоспоринів третього покоління. Регулярна санація дренажу поряд із антибіотикотерапією дозволяла усунути клінічні прояви холангіту і досягти стерильності жовчі протягом 5-6 діб.

Середній термін до виникнення холангіту від моменту процедури складав $44,4 \pm 10,9$ доби. Середній термін тривалості холангіту в групі ЧЧХС, становив $5,5 \pm 0,4$ доби. Індекс тривалості холангіту дорівнював 0,77 дні на 100 пацієнто-днів.

Кумулятивне виживання склало в середньому 95,1 діб (95 % ДІ:76,4-113,7 доби)., рис. 4.11.

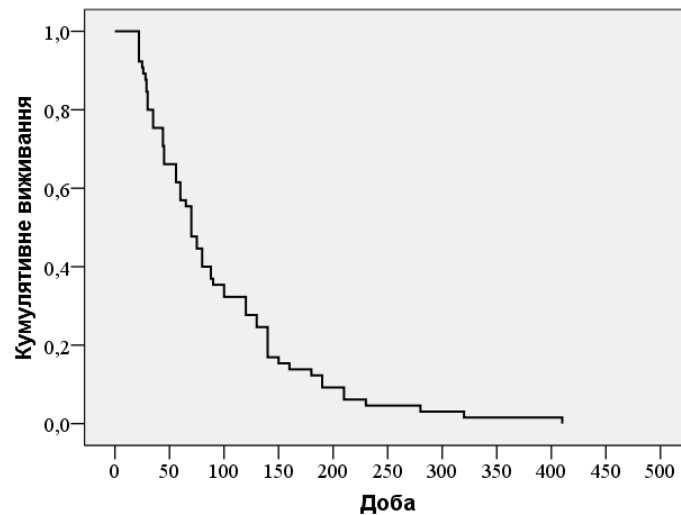


Рис. 4.11. Графік Каплан –Майєра. Кумулятивна виживаність в групі ЧЧХС.

Не встановлено суттєвої різниці у кумулятивній частоті виживання у хворих з епізодами холангіту – 91,9 (95 ДІ: 38,2-145,6) доби і без такого – 95,5 (95 ДІ: 75,5-115,6) в дані групі хворих, ($p=0,897$), рис. 4.12.

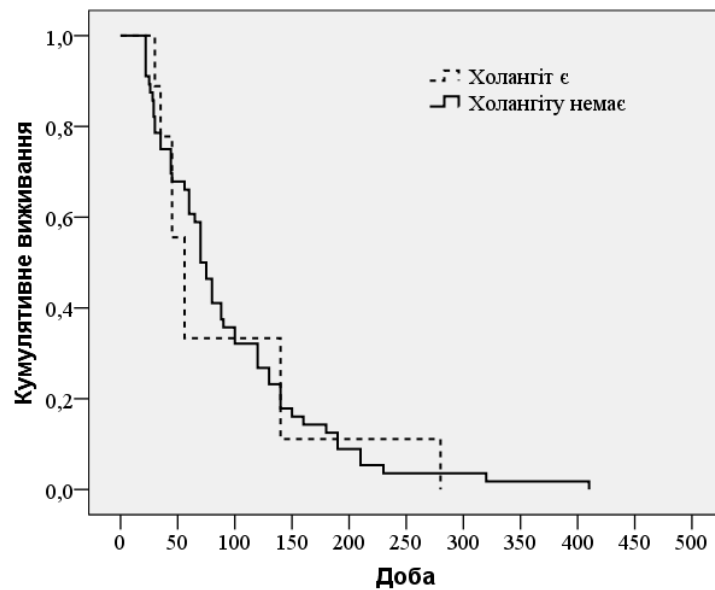


Рис. 4.12. Графіки Каплан-Майєра. Кумулятивна виживаність у хворих з епізодами холангіту і без такого в групі ЧЧХС.

4.4. Результати зовнішньо-внутрішньої транспапільярної холангіостомії

Загальна середня кількість пункції печінки, проведеної для стентування біліарного дерева становила $1,12 \pm 0,22$ спроб (діапазон: 1–2 спроби).

Технічний успіх ЗВТХС становив 100%, клінічний успіх – 92,9 %.

Після процедури відмічалось поступове зниження середніх значень ЗБ в усі терміни дослідження, рис. 4.13.

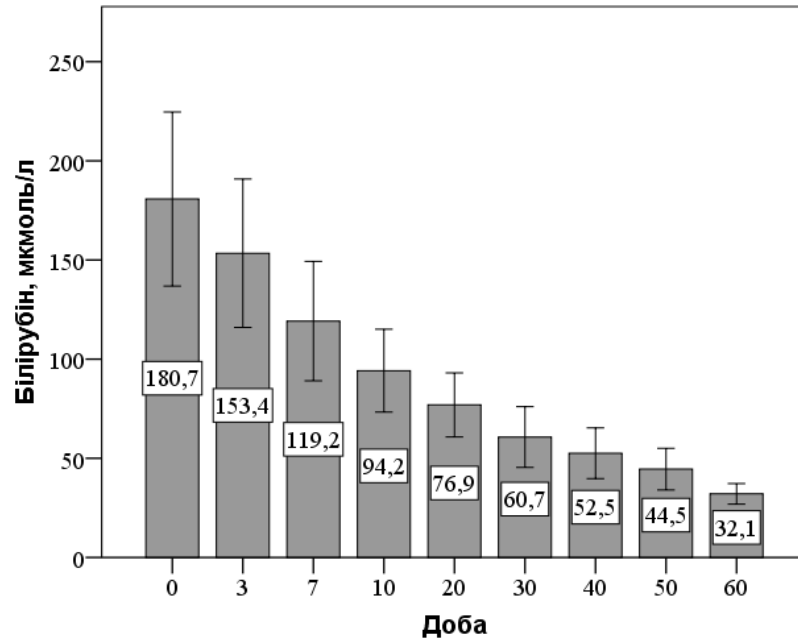


Рис. 4.13. Середні значення загального білірубіну (з 95 % ДІ) залежно від терміну, що минув після дренивання в групі ЗВТХС.

Найбільші темпи зниження рівня ЗБ спостерігалися протягом перших 10 діб, в середньому на 58,4 %, рис. 4.14.

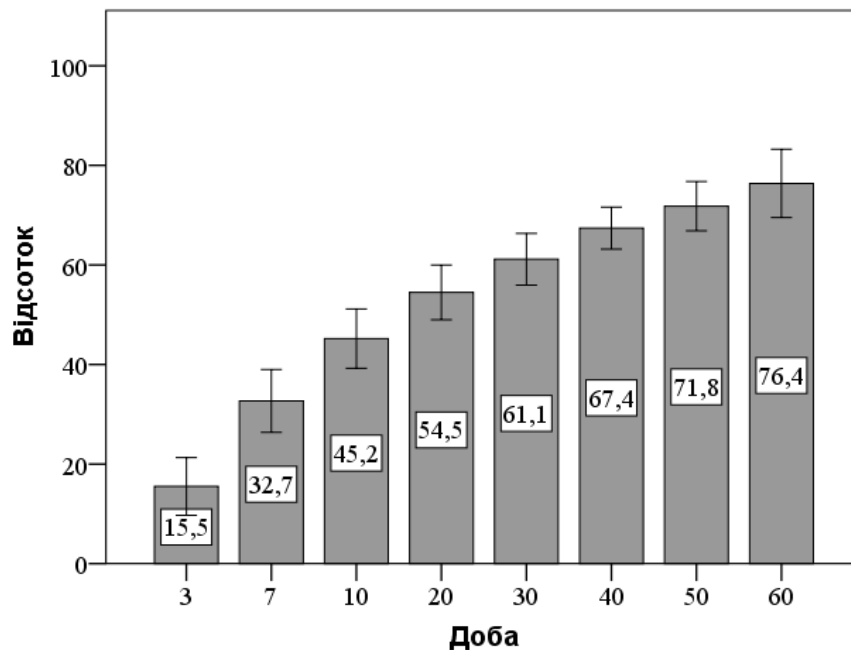


Рис. 4.14. Середні значення (з 95 % ДІ) відсотку зниження рівня ЗБ в контрольні терміни по відношенню до вихідного рівня в групі ЗВТХС.

Згідно лінійному регресійному аналізу в групі ЗВТХС відсоток зниження ЗБ був більшим при високих вихідних значеннях, порівняно із меншими, але не суттєво, $R^2 = 0,269$, рис. 4.15.

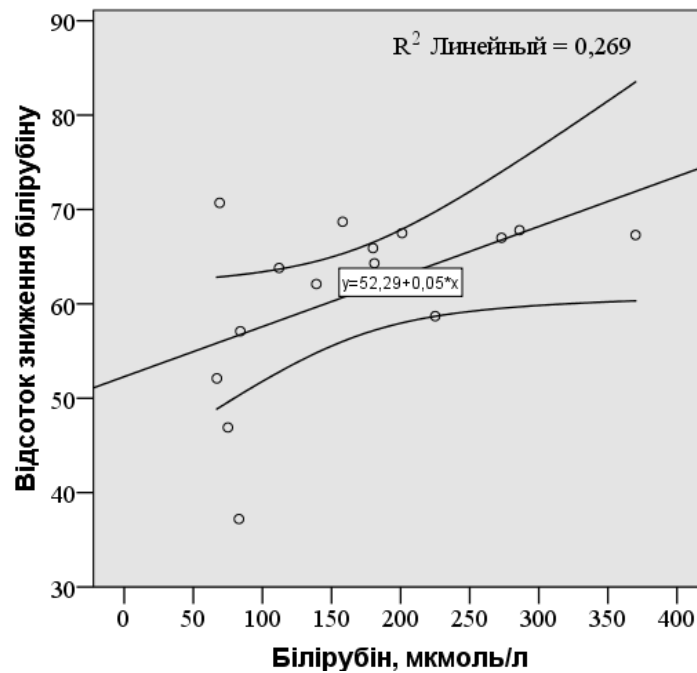


Рис. 4.15. Діаграма (розсіяння) з 95 % довірчим інтервалом залежності відсотку зниження ЗБ у через місяць після дренивання жовчних проток від вихідних значень ЗБ в групі ЗВТХС.

У хворих з механічною жовтяницею після ЗВТХС зниження ЗБ до контрольних відбувалося швидше при менших абсолютних вихідних значеннях ЗБ. Кумулятивний відсоток хворих, у яких рівень ЗБ зменшився до 34,1 мкмоль/л (2 мг/дл) на 30 добу становив 12,0 % через 2 місяці – 55,2 %, рис. 4.16.

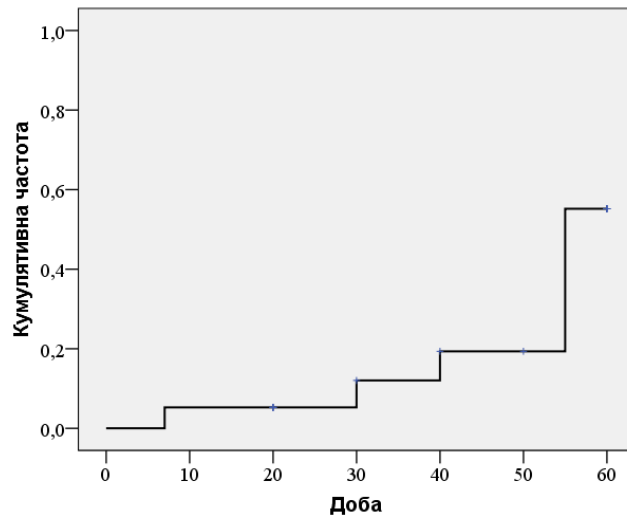


Рис. 4.16. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 34,2 мкмоль/л (2 мг/дл) в групі ЗВТХС.

Зниження рівня ЗБ до величини 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) відбувалося більш швидкими темпами ніж до 34,2 мкмоль/л (2 мг/дл). Так, вже через 10 діб кумулятивний відсоток таких хворих складав 46,8 %, через місяць – 52,6 %, два місяці – 100,0 %, рис. 4.17.

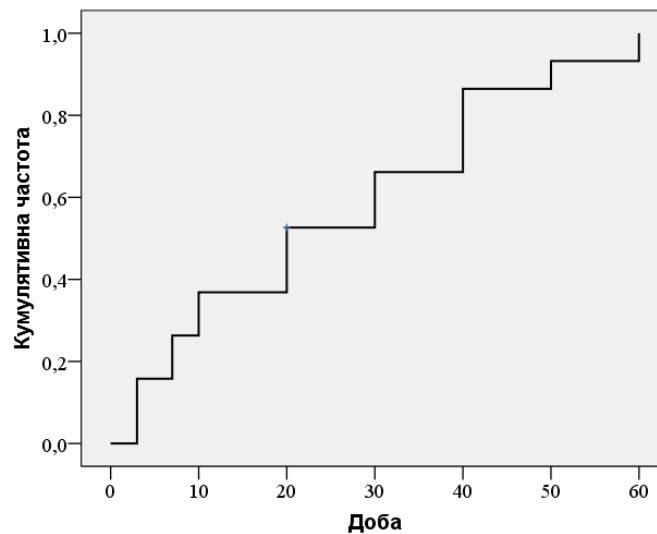


Рис. 4.17. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) в групі ЗВТХС.

Незначні ускладнення діагностовано у 8 (42,1 %) хворих. Серед них: біль в ділянці дренажу – у 2 (10,5 %) підвищення температури після процедури – у 1 (5,3 %), підтікання жовчі навколо дренажу – у 2 (10,5 %), кровотеча, що не потребувала гемотрансфузії – у 1 (5,3 %), оперізуючий біль – у 1 (5,3 %).

Значні ускладнення виникли у 9 (47,4 %) хворих групи ЗВТХС. При цьому у двох з них діагностовано два варіанти ускладнень. Найчастіше зустрічався холангіт: 6 (31,6 %) хворих, рідше – легкий панкреатит 2 (10,5 %), абсцес печінки 2 (10,5 %), холецистит 1 (3,5 %).

Запальні зміни жовчновивідних шляхів вдалося купувати шляхом проведення антибіотикотерапії та санацією дренажу. Абсцеси печінки було дреновано під контролем УЗД та сановано. Панкреатит було виліковано консервативним шляхом.

Середній термін до виникнення холангіту від моменту процедури складав $35,3,4 \pm 9,9$ доби. Середній термін тривалості холангіту в групі ЗВТХС, становив $7,7 \pm 0,6$ доби. Індекс тривалості холангіту дорівнював 2,6 дні на 100 пацієнто-днів.

Кумулятивне виживання склало в середньому – 94,8 доби (95 % ДІ: 54,1-135,5 доби), рис. 4.18.

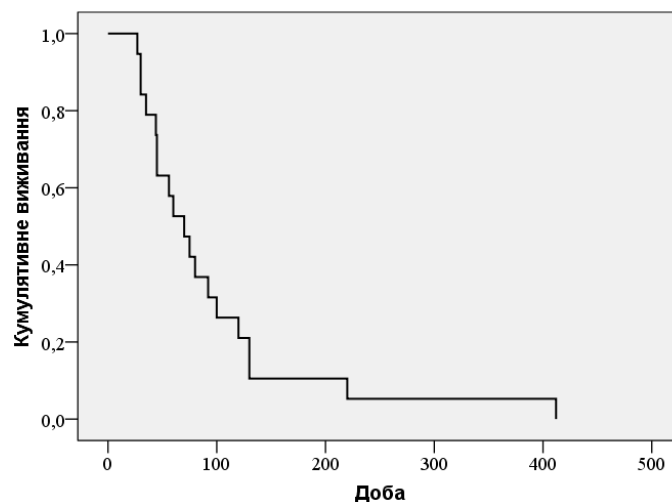


Рис. 4.18. Графік Каплан –Майера. Кумулятивне виживання в групі ЗВТХС.

Кумулятивне виживання у хворих групи ЗВТХС суттєво не відрізнялося залежно від наявності холангіту. Середнє значення терміну виживання за наявності холангіту складало 94,1 доби (95 ДІ: 36,2-149,4 доби), за відсутності холангіту – 94,8 доби (95 ДІ: 40,12-152,7 доби), $p=0,775$, рис. 4.19.

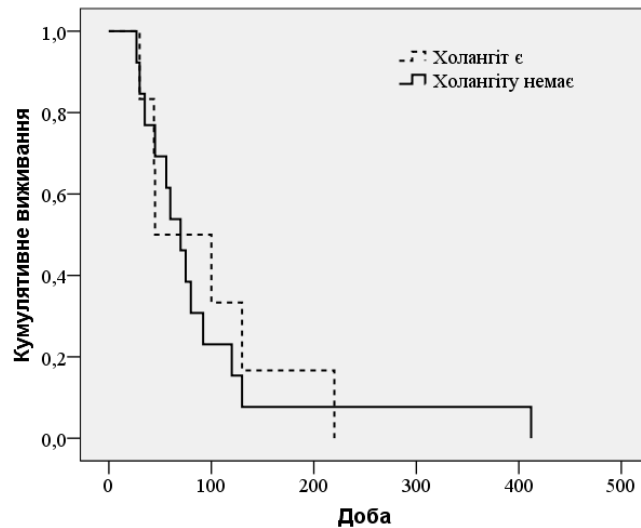


Рис. 4.19. Графіки каплан-Майєра. Кумулятивна виживаність у хворих з епізодами холангіту і без такого в групі ЗВТХС.

4.5. Результати ендоскопічного ретроградного біліарного стентування

В усіх хворих нитіноловий стент був встановлений у запланованій ділянці холедоху, тобто технічний успіх ЕРБС становив 100%. Клінічний успіх процедури становив 82,4 %.

Після ЕРБС відмічалось зниження середніх значень загального білірубіну в усі терміни дослідження, рис. 4.20.

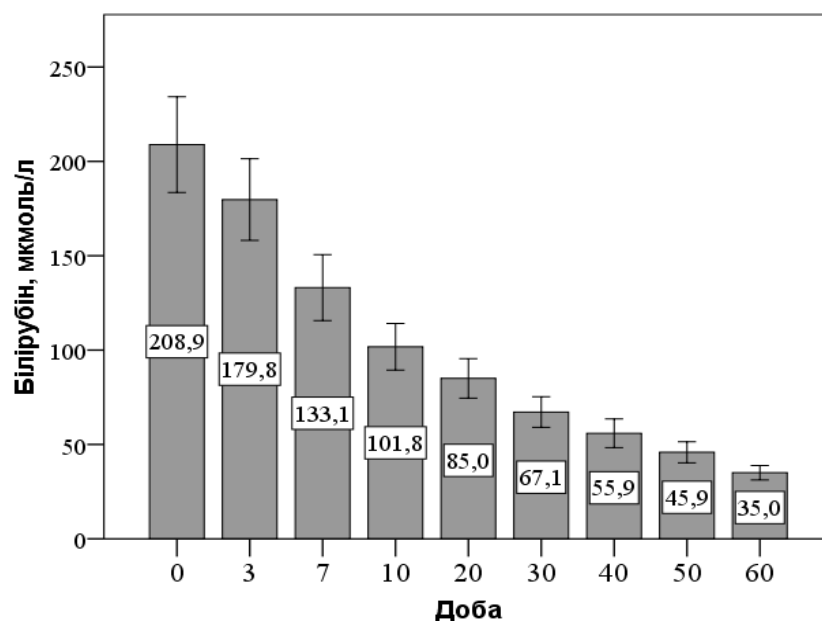


Рис. 4.20. Середні значення загального білірубіну (з 95 % ДІ) залежно від терміну, що минув після дренивання в групі ЕРБС.

Найбільші темпи зниження рівня ЗБ спостерігалися протягом перших 10 діб, в середньому на 53,2 %, рис. 4.21.

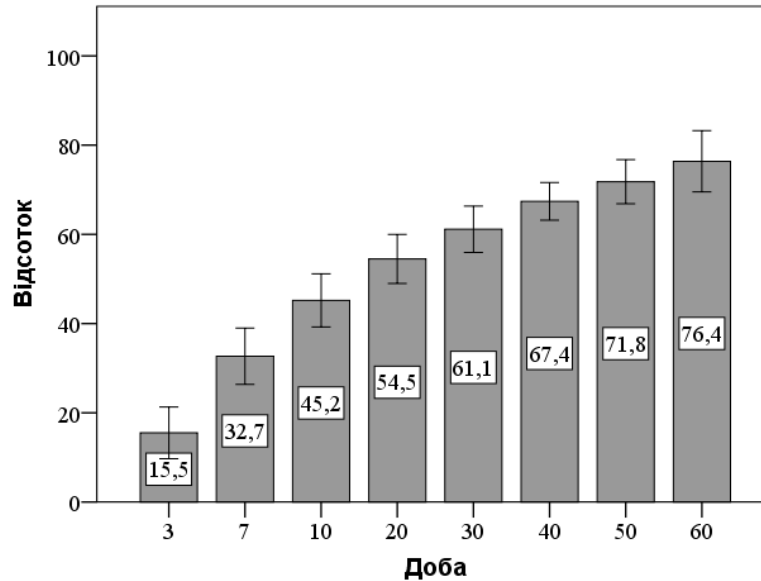


Рис. 4.21. Середні значення (з 95 % ДІ) відсотку зниження рівня ЗБ в контрольні терміни по відношенню до вихідного рівня в групі ЕРБС.

Згідно лінійному регресійному аналізу в групі ЕРБС не було залежності між вихідним рівнем ЗБ та відсотком його зниження, $R^2 = 0,154$, рис. 4.22.

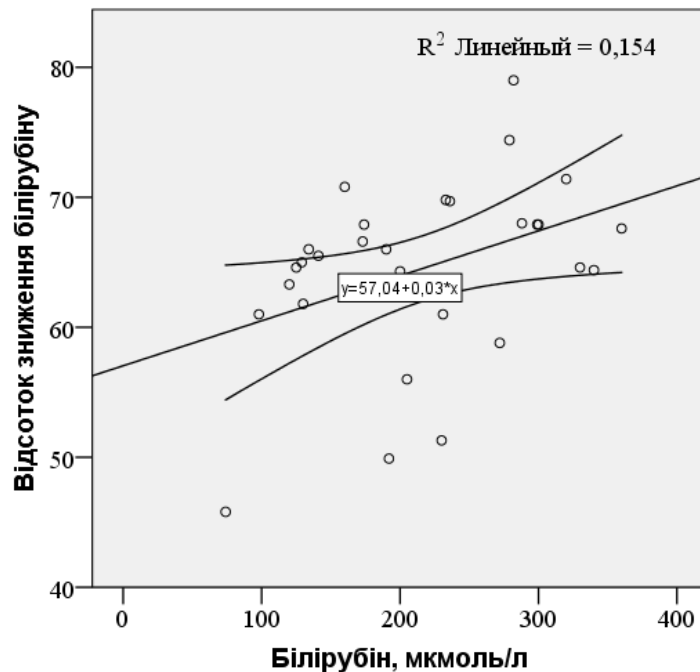


Рис. 4.22. Діаграма (розсіяння) з 95 % довірчим інтервалом залежності відсотку зниження ЗБ через місяць після дренувння холедоуху від вихідних значень ЗБ в групі ЕРБС.

Отже, у хворих з жовтяницею після ЕРБС рівень ЗБ швидше знижувався до контрольних величин при відносно менших абсолютних вихідних значеннях ЗБ. Кумулятивний відсоток хворих, у яких рівень ЗБ зменшився до 34,1 мкмоль/л (2 мг/дл) на 30 добу становив 16,0 % через 2 місяці – 57,6 %, рис. 4.23.

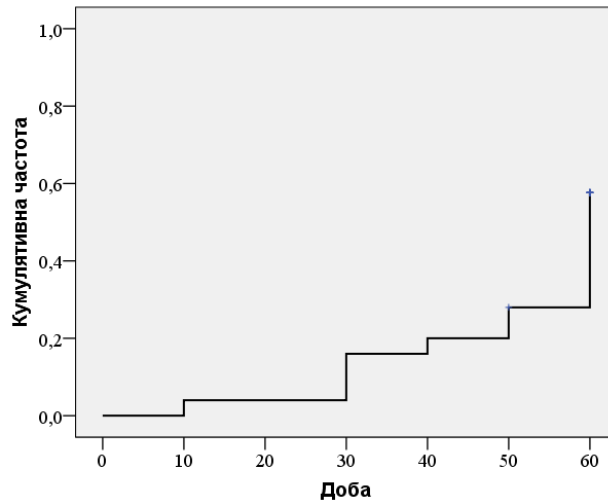


Рис. 4.23. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 34,2 мкмоль/л (2 мг/дл) в групі ЕРБС.

Зниження рівня ЗБ до величини 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) відбувалося більш швидкими темпами ніж до 34,2 мкмоль/л (2 мг/дл). Так, вже через 10 діб кумулятивний відсоток таких хворих складав 32,0 %, через два місяці – 100,0 %, рис. 4.24.

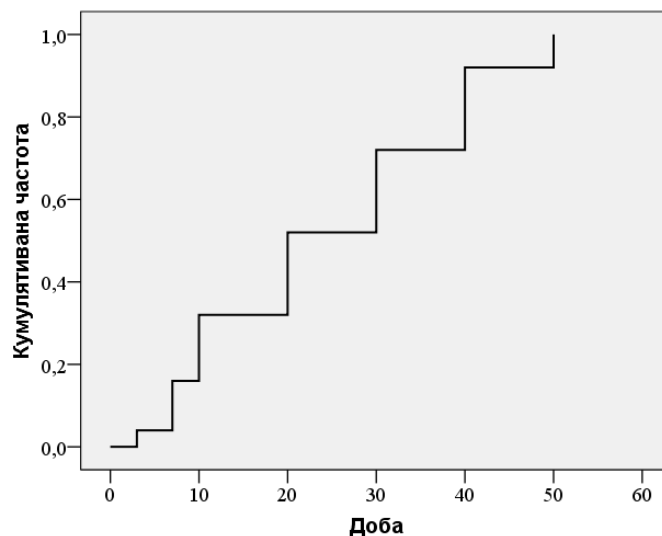


Рис. 4.24. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) в групі ЕРБС.

Незначні ускладнення констатовано у 8 (32,0 %) хворих. Серед них, підвищення температури після процедури – у 3 (12,0 %), кровотеча, що не потребувала гемотранфузії – у 3 (12,0 %), оперезуючий біль – у 2 (8,0 %).

Значні ускладнення виникли у 16 (64,0 %) хворих групи ЕРБС, при цьому у одного хворого було констатовано два різних ускладнення.

Панкреатит після процедури виник у 9 (36,0 %) хворих (легкий у 6, середньої тяжкості – у 3-х хворих), холангіт у віддаленому післяопераційному періоді діагностовано у 9 (36,0 %) хворих, абсцес печінки – у одного хворого, гострий холецистит – у одного хворого.

В усіх випадках післяопераційного панкреатиту вдалося уникнути некротичних змін підшлункової залози шляхом проведення консервативних заходів.

Абсцес печінки було успішно дреновано під контролем УЗД. У хворого з гострим холециститом було виконано лапароскопічну холецистектомію.

Запальні зміни жовчовивідних шляхів вдалося купувати шляхом проведення антибіотикотерапії у 6 хворих. В трьох випадках лікування потребувало встановлення черезшкірного черезпечінокового зовнішньо-внутрішнього дренажу через стент, оскільки за даними УЗД холангіт був обумовлений закупоркою стента.

Середній термін до виникнення холангіту від моменту процедури складав $67,3 \pm 12,8$ доби. Середній термін тривалості холангіту в групі ЕРБС становив $9,9 \pm 0,5$ доби. Індекс тривалості холангіту дорівнював 1,96 днів на 100 пацієнто-днів.

Кумулятивне виживання склало в середньому – 203,3 доби (95 % ДІ: 164,5-242,0 доби)., рис. 4.25.

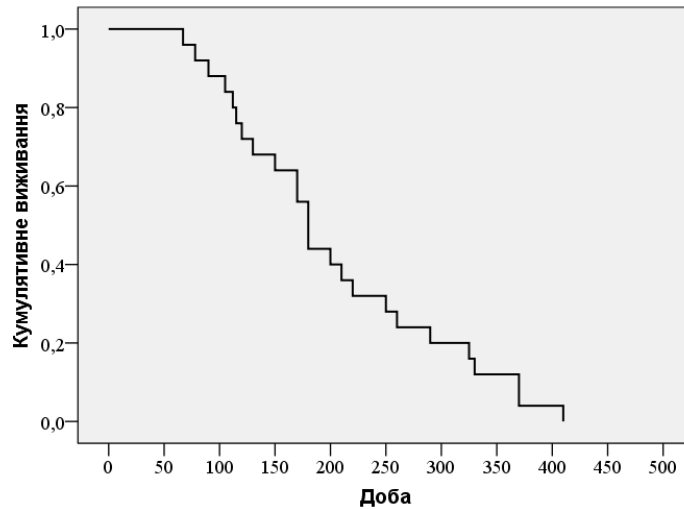


Рис. 4.25. Графік Каплан –Майера. Кумулятивне виживання в групі ЕРБС.

Хворі з епізодами холангіту після операції мали меншу середню тривалість життя порівняно із хворими без холангіту: 141,7 доби (95 % ДІ:112,3-171,0 доби) проти 237,9 (95 % ДІ:186,6-289,3 доби), $p=0,003$, рис. 4.26.

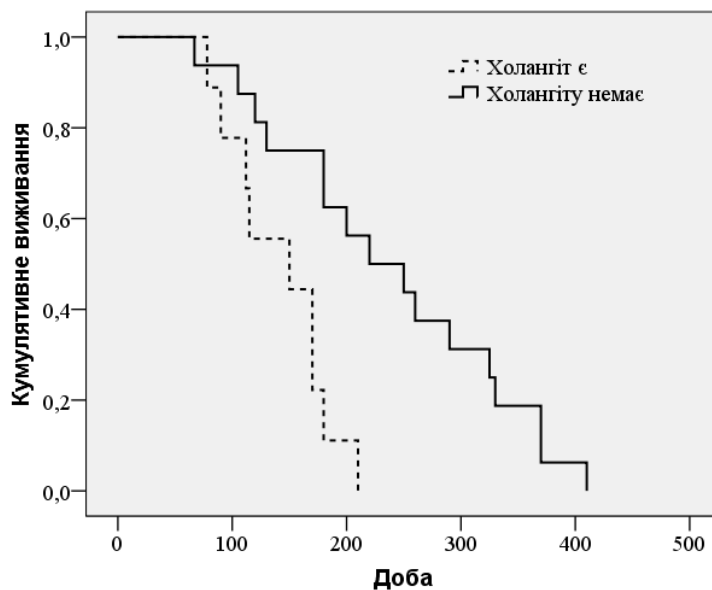


Рис. 4.26. Графіки каплан-Майера. Кумулятивна виживаність у хворих з епізодами холангіту і без такого в групі ЕРБС.

Характерним ускладненням в групі ЕРБС було порушення прохідності стента у 12 (48,5 %) хворих. Кумулятивний термін прохідності стента в групі ЕРБС склав 243,1 доби (95% ДІ: 204,4-281,9), рис. 4.27.

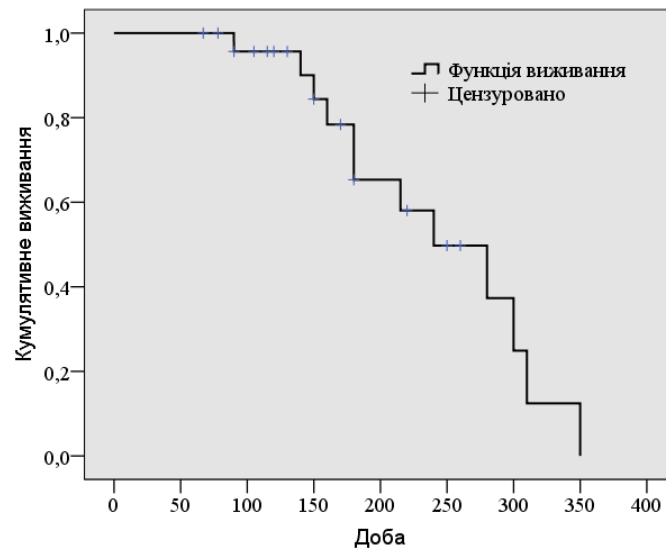


Рис. 4.27. Графік Каплан-Майера. Кумулятивний термін прохідності стента в групі ЕРБС.

Термін прохідності стента в групі ЕРБС було пов'язано з епізодами запалення в жовчних протоках. За наявності у хворих епізодів холангіту кумулятивний термін прохідності стента складав 157,1 доби (95% ДІ: 132,1-182,1), при відсутності холангіту 269,6 доби (95% ДІ: 230,3-309,0), $p = 0,005$, рис. 4.28.

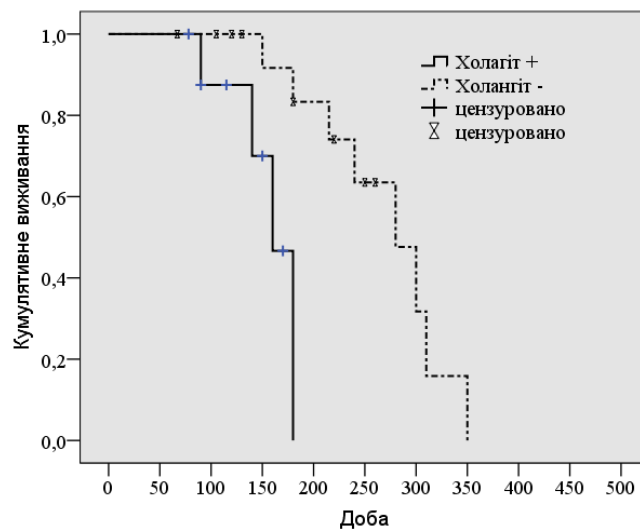


Рис. 4.28. Графік Каплан-Майера. Кумулятивний термін прохідності стента в групі ЕРБС залежно від наявності епізодів холангіту ($p = 0,005$, log-rank test).

4.6. Результати зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання

Загальна середня кількість пункції печінки, проведеної для стентування біліарного дерева становила $1,13 \pm 0,22$ спроб (діапазон: 1–2 спроби).

Технічний успіх мініінвазивної процедури становив 100%, клінічний успіх процедури – 96,51 %.

Після процедури відмічалася поступове зниження середніх значень загального білірубіну в усі терміни дослідження, рис. 4.29.

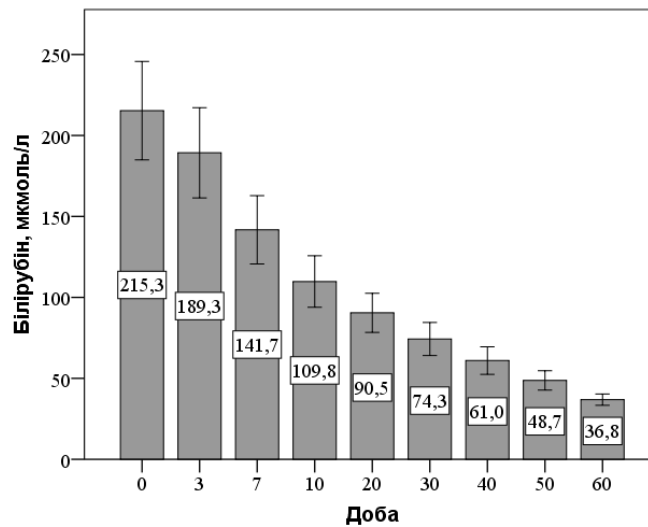


Рис. 4.29. Середні значення загального білірубіну (з 95 % ДІ) залежно від терміну, що минув після дренивання в групі ЗВБЄД.

Найбільші темпи зниження рівня ЗБ спостерігалися протягом перших 10 діб, в середньому на 48,0 %, рис. 4.30.

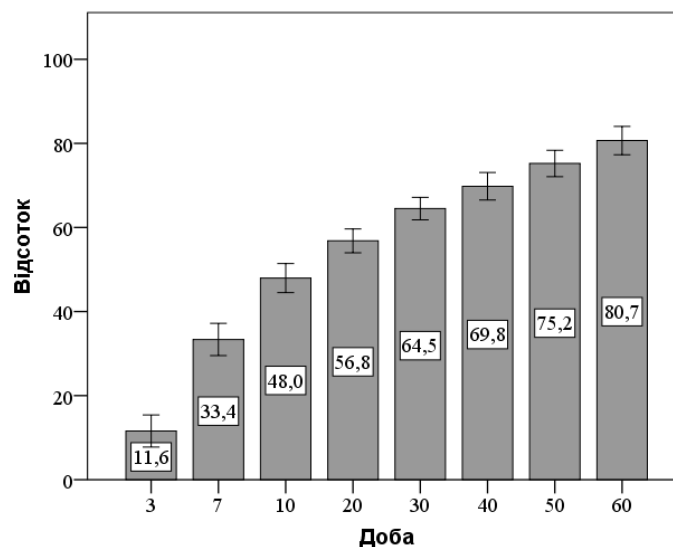


Рис. 4.30. Середні значення (з 95 % ДІ) відсотку зниження рівня ЗБ в контрольні терміни по відношенню до вихідного рівня в групі ЗВБЄД.

Згідно лінійному регресійному аналізу в групі ЗВБЄД відсоток зниження ЗБ був більшим при високих вихідних значеннях, порівняно із меншими, але не суттєво, $R^2=0,126$, рис. 4.31.

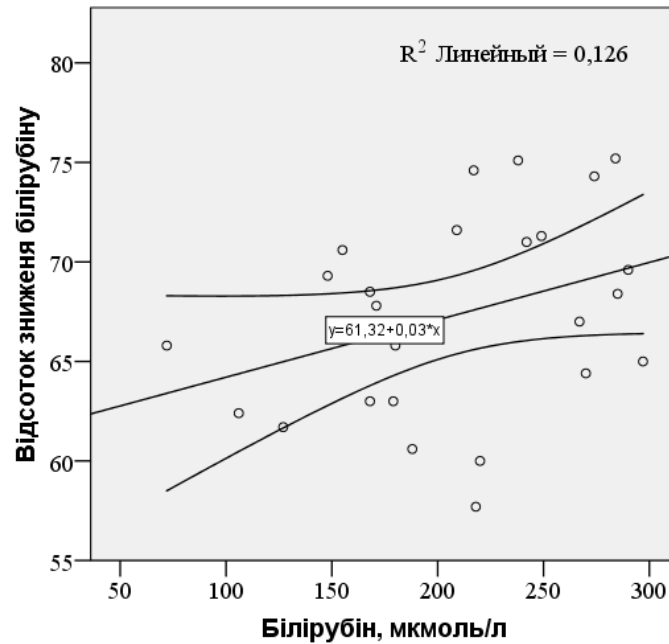


Рис. 4.31. Діаграма (розсіяння) з 95 % довірчим інтервалом залежності відсотку зниження ЗБ через місяць після дренувння жовчних проток від вихідних значень білірубіну в групі ЗВБЄД.

У хворих з жовтяницею після ЗВБЄД рівень ЗБ швидше знижувався до контрольних величин при відносно менших абсолютних вихідних значеннях ЗБ. Кумулятивний відсоток хворих, у яких рівень ЗБ зменшився до 34,1 мкмоль/л (2 мг/дл) на 30 добу становив 13,8 % через 2 місяці – 43,1 %, рис. 4.32.

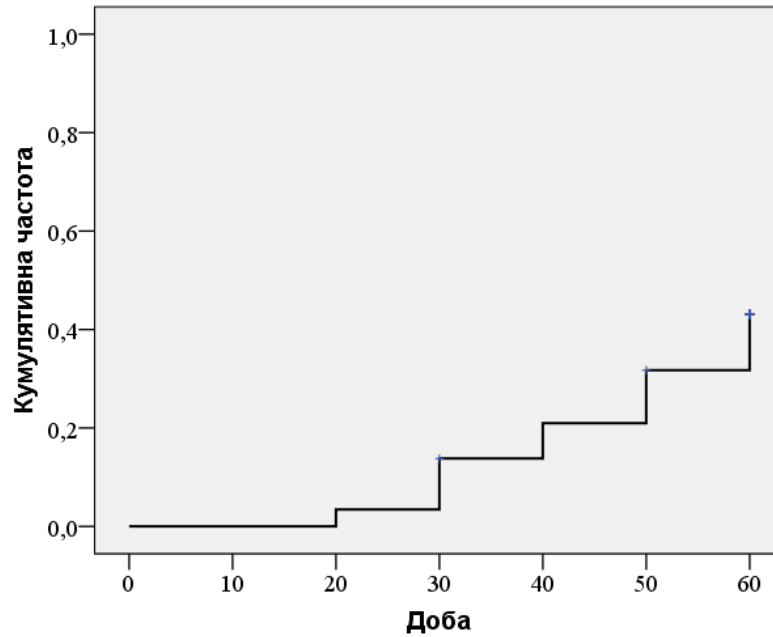


Рис. 4.32. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 34,2 мкмоль/л (2 мг/дл) в групі ЗВБЄД.

Зниження рівня ЗБ до величини 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) відбувалося більш швидкими темпами ніж до 34,2 мкмоль/л (2 мг/дл). Так, вже через 10 діб кумулятивний відсоток таких хворих складав 34,5 %, через два місяці – 100,0 %, рис. 4.33.

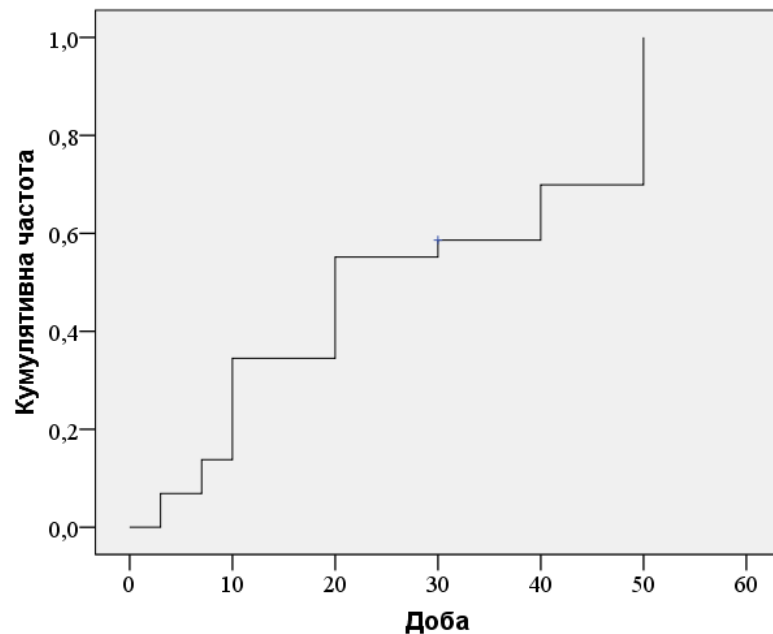


Рис. 4.33. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) в групі ЗВБЄД.

Незначні ускладнення діагностовано у 10 (34,5 %) хворих. Серед них: біль в ділянці дренажу – у 3 (10,3 %) підвищення температури після процедури – у 1 (3,4 %), підтікання жовчі навколо дренажу – у 3 (10,3 %), кровотеча, що не потребувала гемотрансфузії – у 1 (3,4 %), оперізуючий біль – у 1 (3,4 %), субкапсулярна білома – у 1 (3,4 %).

Значні ускладнення виникли у 6 (20,7 %) хворих групи ЗВБЄД. Серед них холангіт: 3 (10,3 %) хворих, легкий панкреатит – 2 (6,9 %), абсцес печінки, холецистит – 1 (3,4 %).

Запальні зміни жовчновивідних шляхів вдалося купувати шляхом проведення антибіотикотерапії та санацією дренажа. Панкреатит та холецистит було куповано консервативним шляхом.

Середній термін до виникнення холангіту від моменту процедури складав $106,7 \pm 38,4$ доби. Середній термін тривалості холангіту в групі ЗВТХС, становив $4,7 \pm 0,3$ доби. Індекс тривалості холангіту дорівнював 0,19 дні на 100 пацієнто-днів.

Кумулятивне виживання склало в середньому – 252,3 доби (95 % ДІ:207,1-297,1 доби), рис. 4.34.

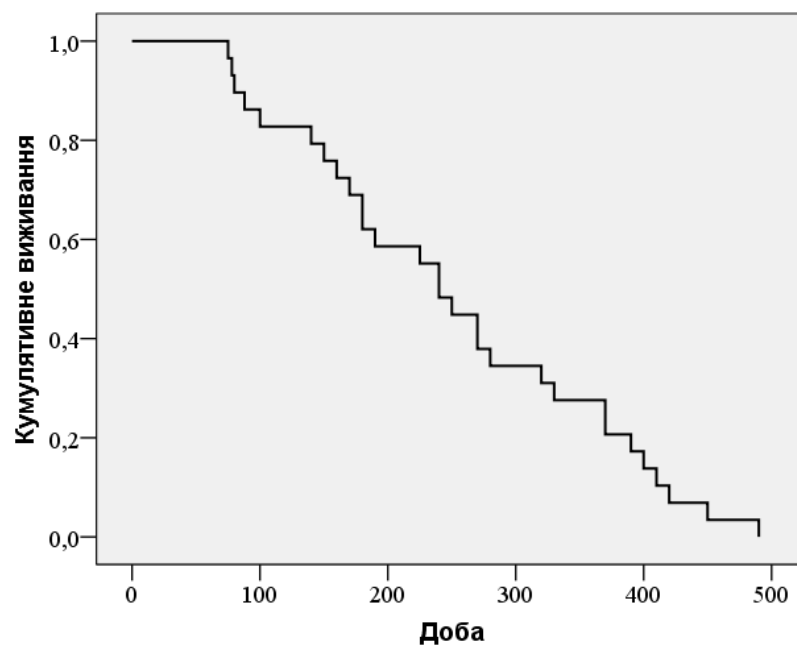


Рис. 4.34. Графік Каплан –Майєра. Кумулятивне виживання в групі ЗВБЄД.

Кумулятивне виживання у хворих групи ЗВБЄД суттєво не відрізнялося залежно від наявності холангіту. Середнє значення терміну виживання за наявності холангіту складало 252,2 доби (95 ДІ: 173,1-333,6 доби), за відсутності холангіту – 253,3 доби (95 ДІ: 40,12-152,7 доби), $p=0,707$, рис. 4.35.

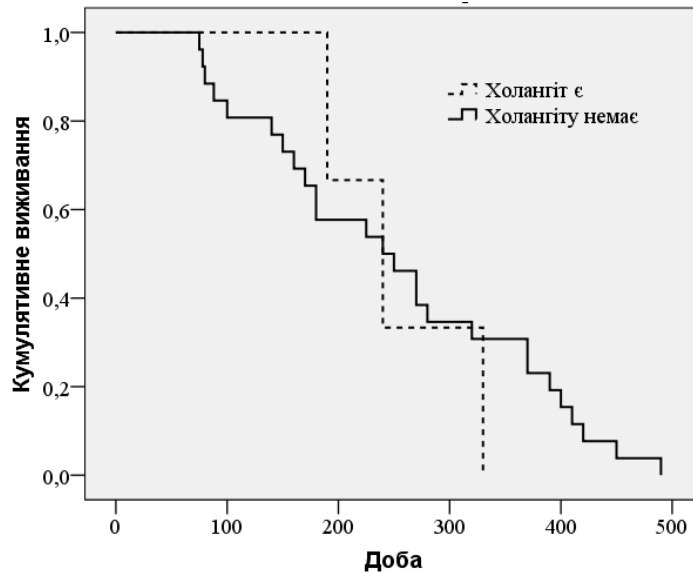


Рис. 4.35. Графіки каплан-Майєра. Кумулятивна виживаність у хворих з епізодами холангіту і без такого в групі ЗВБЄД ($p=0,707$, log-rank test).

4.7. Порівняльна оцінка результатів декомпресії жовчних проток в групах дослідження

У хворих всіх груп було виконано декомпресію 100 % печінки.

Технічний успіх мініінвазивних процедур, який визначався у разі розміщення дренажної трубки у біліарних протоках в групах становив 100%;

Клінічний успіх становив в групі ЧЧХС – 92,3 %, ЗВТХС – 89,5 %, ЕРБС – 96,0 %, ЗВБЄД – 96,5 % всі $p>0,05$

Після процедури в усіх групах відмічалось зниження середніх значень рівнів ЗБ із збільшенням терміну, що минув від процедури. В усі контрольні терміни середні значення ЗБ статистично не відрізнялися між групами, всі $p>0,05$, рис. 4.36.

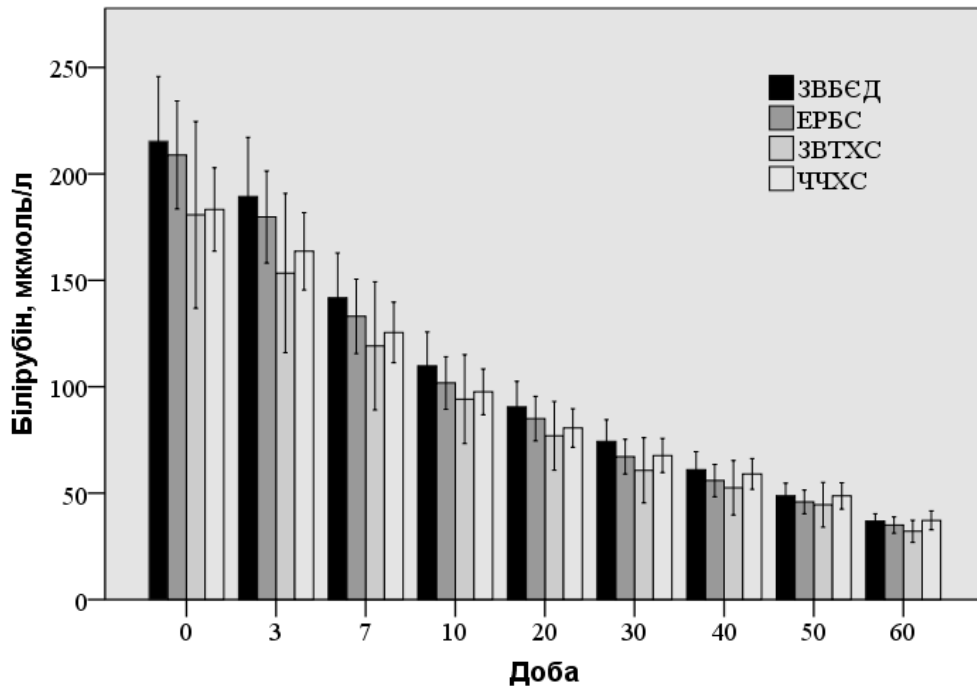


Рис. 4.36. Динаміка середніх значень ЗБ (М; 95 % ДІ) протягом термінів спостереження в групах дослідження.

Також не було статистичних відмінностей між групами у відсотку зниження середніх значень ЗБ в контрольні терміни дослідження по відношенню до вихідних рівнів, всі $p > 0,05$, рис. 4.37.

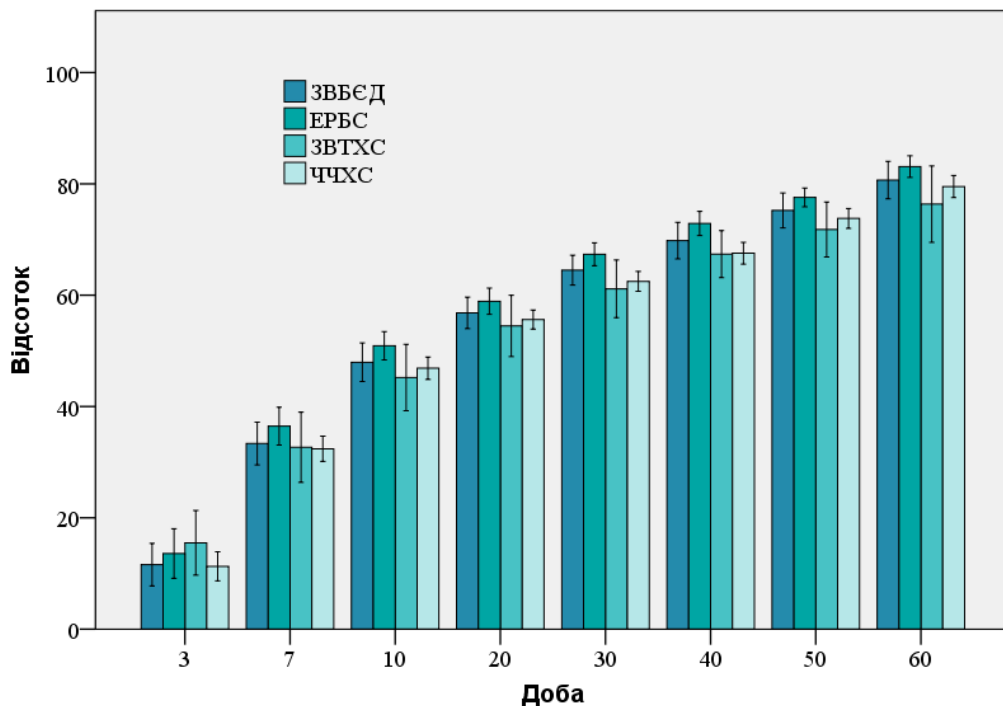


Рис. 4.37. Відсотки зниження середнього значення ЗБ в контрольні терміни по відношенню до вихідних рівнів в групах.

Звертає увагу, що в усіх групах найбільші темпи зниження рівня ЗБ спостерігалися протягом перших 10 діб (біля 55,0 %). З 10-ї до 60-ї доби зниження рівня ЗБ відбулося приблизно на 25 % від вихідного.

Відсоток зниження рівня ЗБ через місяць після декомпресії жовчних проток помірно залежав від абсолютних вихідних значень білірубіну, (лінійний $R^2 = 0,136$), рис. 4.38.

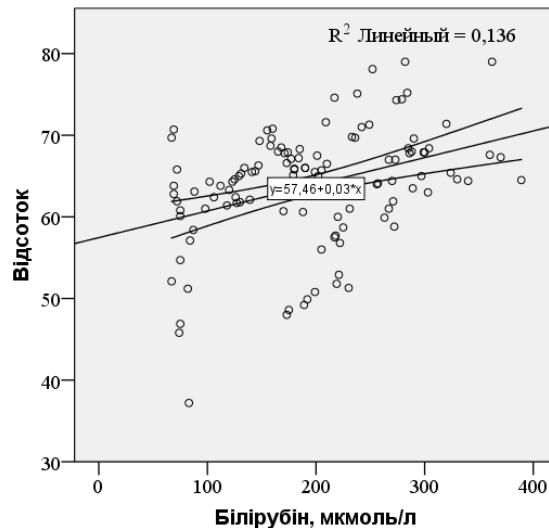


Рис. 4.38. Діаграма (розсіяння) з 95 % довірчим інтервалом залежності відсотку зниження ЗБ через місяць після дренування жовчних проток від вихідних значень ЗБ в групах.

Помірна позитивна залежність темпу зниження ЗБ від величини вихідних значень ЗБ через місяць після декомпресії жовчних проток була характерна в групах ЗВТХС, ЕРБС, ЗВБЄД (всі $p > 0,05$), водночас в групі ЧЧХС зазначеної залежності не було ($p < 0,05$) по відношенню до інших груп, табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Коефіцієнти лінійної детермінації (R^2) залежності відсотку зниження ЗБ від вихідних значень ЗБ у через місяць після декомпресії жовчних проток

Показник	Група			
	ЧЧХС	ЗВТХС	ЕРБС	ЗВБЄД
R^2	0,048	0,269	0,154	0,126

Отже, відсоток зниження ЗБ по відношенню до висхідного був приблизно однаковим при високих і низьких його значеннях, тому досягнення контрольних значень відбувалося швидше при менших абсолютних значеннях білірубіну.

Через 30 діб рівень ЗБ $\leq 34,2$ мкмоль/л (2 мг/дл) зафіксовано в групі ЧЧХС у 15,4 % (кумулятивний відсоток), в групі ЗВТХС – 12,0 %, в групі ЕРБС – 16,0 %, в групі ЗВБЄД – 13,8 %; через 2 місяці зазначені показники становили відповідно 47,7 %; 55,2 %, 57,6 % та 43,1 %, ($p=0,751$), рис. 4.39.

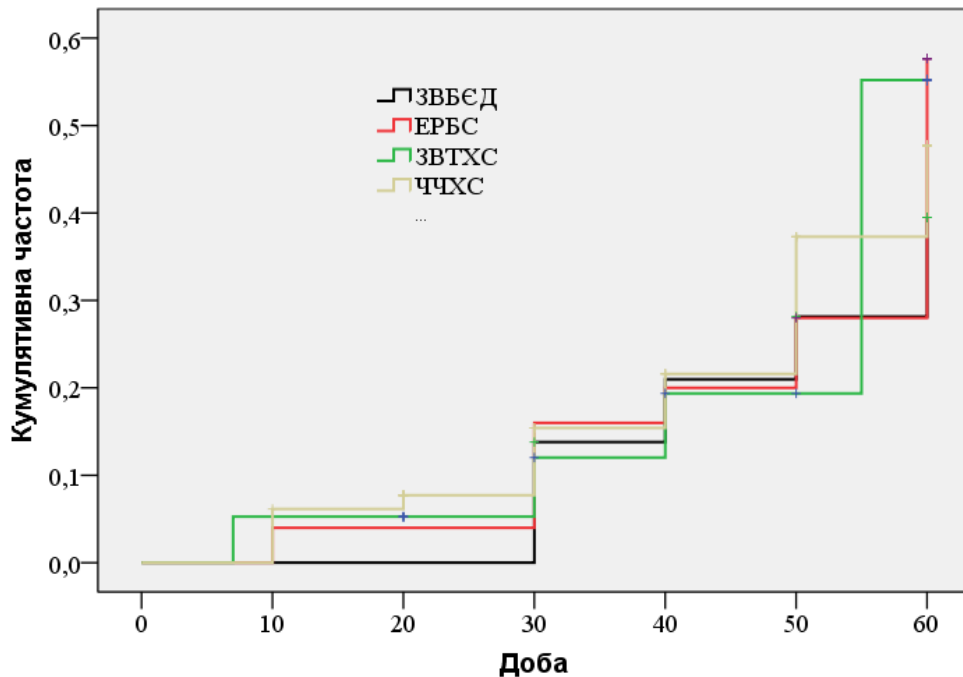


Рис. 4.39. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до $34,2$ мкмоль/л (2 мг/дл) протягом періода спостереження в групах. ($p=0,751$, log-rank test)

Зниження рівня ЗБ до величини $85,5$ мкмоль/л (5 мг/дл) відбувалося більш швидкими темпами. Так, вже через 10 діб кумулятивний відсоток таких хворих в групі ЧЧХС – 43,1 %, в групі ЗВТХС – 46,8 %, в групі в групі ЕРБС – 32,0 %, в групі ЗВБЄД – 34,5 %; через місяць відповідно 67 %, 66,2 %, 52,0 %, 58,6 %; через два місяці зазначені показники становили 100 % в усіх групах, ($p=0,735$), рис. 4.40.

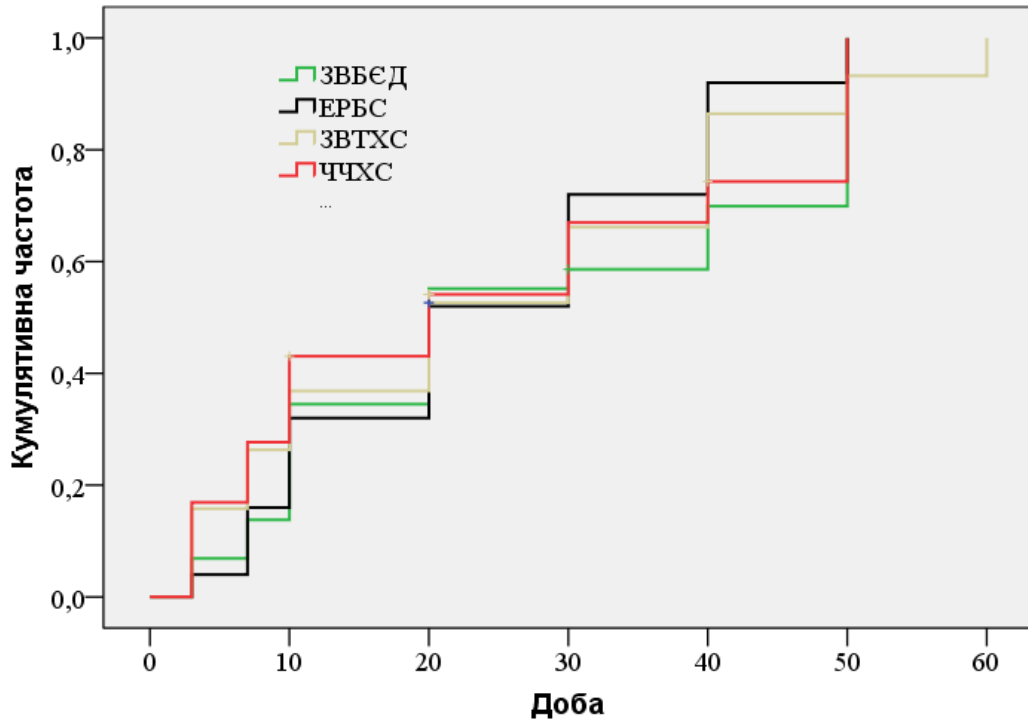


Рис. 4.40. Кумулятивна частота зниження рівня ЗБ до 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) протягом періода спостереження в групах дослідження. ($p=0,363$, log-rank test).

За частотою незначних ускладнень групи дослідження суттєво не відрізнялися (всі $p>0,05$), хоча в групі ЗВТХС їх було дещо більше (42.1 %), табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Частота незначних ускладнень в групах дослідження

Показник	Група			
	ЧЧХС n=65	ЗВТХС n=19	ЕРБС n=25	ЗВБЄД n=29
Біль в ділянці дренажу	5 (7,7)	2 (10,5)	-	3 /10,3)
Гіпертермія	4 (6,2)	1 (5,3)	3 (12,0)	1 (3,4)
Підтікання жовчі	6 (9,2)	2 (10,5)	-	3 /10,3)
Кровотеча	2 (3,1)	1 (5,3)	3 (12,0)	1 (3,4)
Субкапсулярна білома	3 (4,5)	1 (5,3)	-	1 (3,4)
Оперізуючий біль	-	1 (5,3)	2 (8,0)	1 (3,4)
Всього	20 (30,8)	8 (42,1)	8 (32,0)	10 (34,5)

Значні ускладнення виникли у 12 (17,4) хворих в групі ЧЧХС, у 9 (47,4 %) в групі ЗВТХС, у 16 (64,0 %) в групі ЕРБС і 6 (20,7 %) в групі ЗВБЄД. За кількістю хворих із значними ускладненнями групи ЧЧХС і ЗВБЄД між собою статистично не відрізнялися, так само, як і групи ЗВТХС і ЕРБС. ($p > 0,05$). Натомість частота значних ускладнень в групах де дистальний кінець дренажа або стента не мав контакту з вмістом 12-палої кишки була достовірно меншою порівняно із частотою ускладнень в кожній з груп де виконувалося стентування ($p < 0,05$), рис. 4.41.

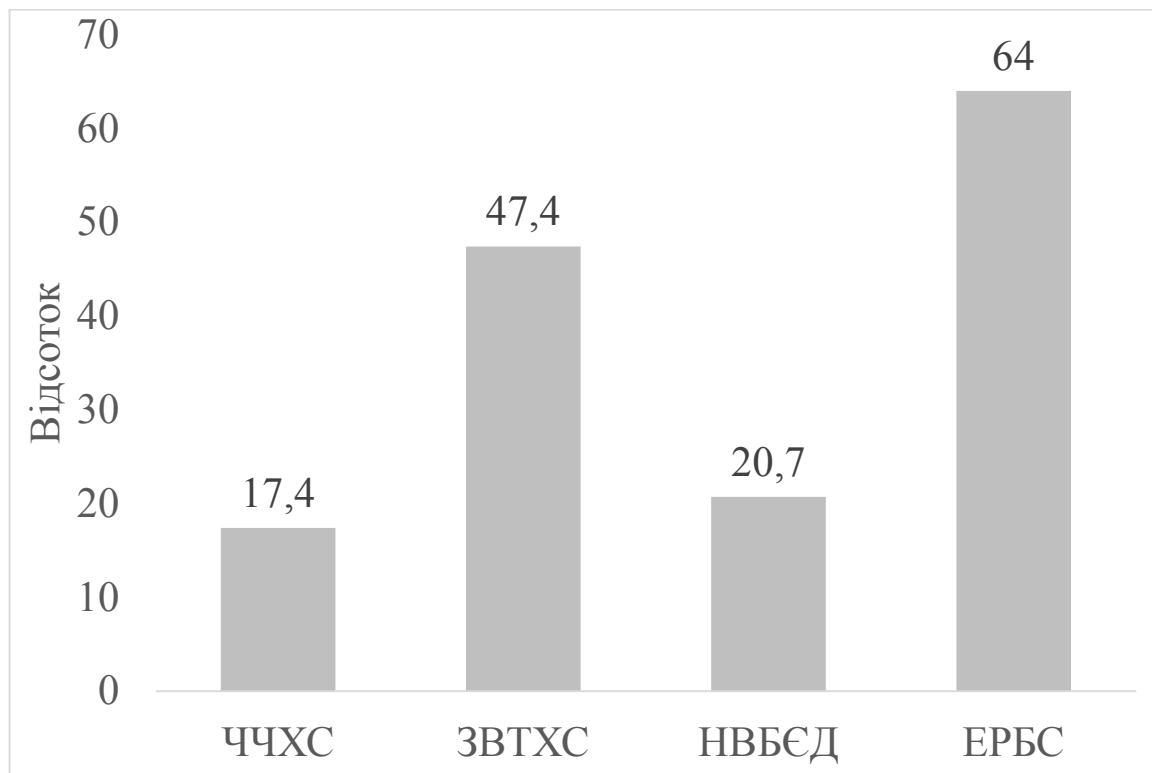


Рис. 4.41. Частота значних ускладнень в групах дослідження.

В групах ЧЧХС, ЗВБЄД у разі виникнення ускладнень спостерігався один його вид, в групі ЕРБС та ЗВТХС до 2-х видів у одного хворого; найчастішим ускладненням був холангіт, табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Частота і види значних ускладнень в групах хворих

Показник ²	Група			
	ЗВТХС n=19	ЗВБЄД n=29	ЧЧХС n=65	ЕРБС n=25
Хворі з ускладненнями, n (%)	9 (47,4)	6 (20,7)	12 (17,4)	16 (64,0)
Кількість ускладнень у одного хворого, n (%)				
Немає	10 (52,6)	24 (82,8)	54 (83,3)	9 (36,0)
Одне	9 (47,4)	5 (17,2)	12 (11,7)	15 (60,0)
Два	2 (10,5)	0 (0,0)	-	1 (4,0)
Види ускладнень				
Холангіт, n (%)	6 (31,6)	3 (10,3)	9 (13,9)	9 (36,0)
Панкреатит, n (%)				
Немає	17 (89,5)	27 (93,1)	-	16 (64,0)
Легкий	2 (10,5)	2 (6,9)	-	6 (24,0)
Середньої тяжкості	-	0 (0,0)	-	3 (12,0)
Холецистит, n (%)	1 (5,3)	1 (3,4)	3 (4,6)	1 (4,0)
Абсцес печінки, n (%)	2 (10,5)	-	-	1 (4,0)

У хворих з зовнішнім дренаванням та наявністю холангіту проведено дослідження мікробної флори в жовчі, табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Склад мікрофлори в зразках жовчі у разі холангіту в групах

Мікрофлора	Група					
	ЧЧХС n=65		ЗВТХС n=19		ЗВБЄД n=29	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Escherichia coli</i>	3	4,6	1	16,7	2	6,9

Enterococcus faecalis	1	1,5	2	33,3	1	3,4
Klebsiella spp.	5	7,6	1	33,3		
Pseudomonas aeruginosa	0	0	1	16,7		
Citrobacter	0	0	1	16,7		
Всього	9	100,0	6	100		

Всі виділені мікроби були чутливі до фторхінолонів та цефалоспоринів 2-3 генерації. Регулярна санація дренажа поряд із призначенням цефтриаксону дозвола усунути клінічні прояви холангіту і досягти стерильності жовчі.

Звертає увагу, що такі ускладнення, як абсцес печінки та панкреатит, виник лише у хворих групи ЗВТХС та ЕРБС.

Переваги, щодо частоти ускладнень в групах де виконувалося дренування без контакту просвіту дренажа з дуоденальним вмістом були обумовлені меншим відсотком холангіту і відсутністю панкреатиту в післяопераційному періоді.

Перебіг холангіту в групі ЗВБЄД відрізнявся від інших груп більшим терміном до його виникнення від моменту процедури (всі $p < 0,05$), та меншою тривалістю (всі $p < 0,05$ окрім групи ЧЧХС – $p = 0,082$), рис. 4.42.

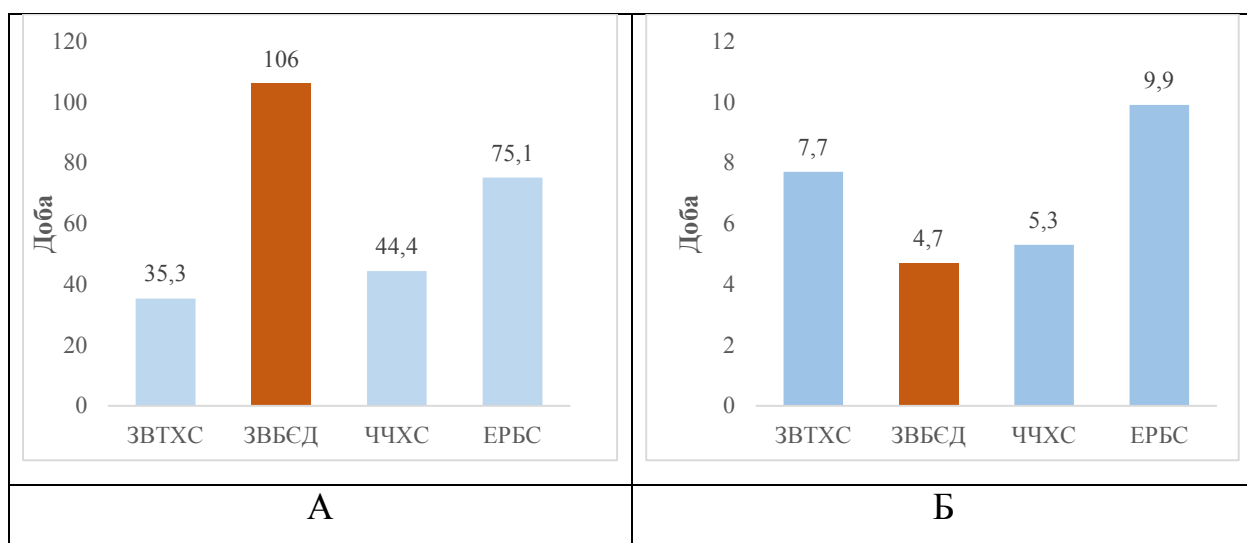


Рис. 4.42. Особливості перебігу холангіту в групах дослідження. А – термін від моменту процедури до виникнення холангіту; Б – тривалість холангіту.

Найкоротший термін до виникнення холангіту був в групі ЗВТХС ($34,5 \pm 9,9$ доби), але відрізнявся достовірно лише від групи ЗВБЄД ($106,7 \pm 38,4$ доби), $p=0,044$.

Достовірно найдовша тривалість холангіту відмічалася в групі ЕРБС ($9,9 \pm 0,5$ доби) порівняно з іншими групами, всі $p < 0,05$.

Аналіз величини індексу тривалості холангіту показав, що він був достовірно меншим в групі ЗВБЄД (0,19 на 100 пацієнто-днів) по відношенню до інших груп. В свою чергу ІТХ були достовірно більшими в групах ЗВТХС та ЕРБС відповідно 2,6 та 1,96 днів на 100 пацієнто-днів по відношенню до групи ЧЧХС – 0,77 днів на 100 пацієнто-днів, рис. 4.43.

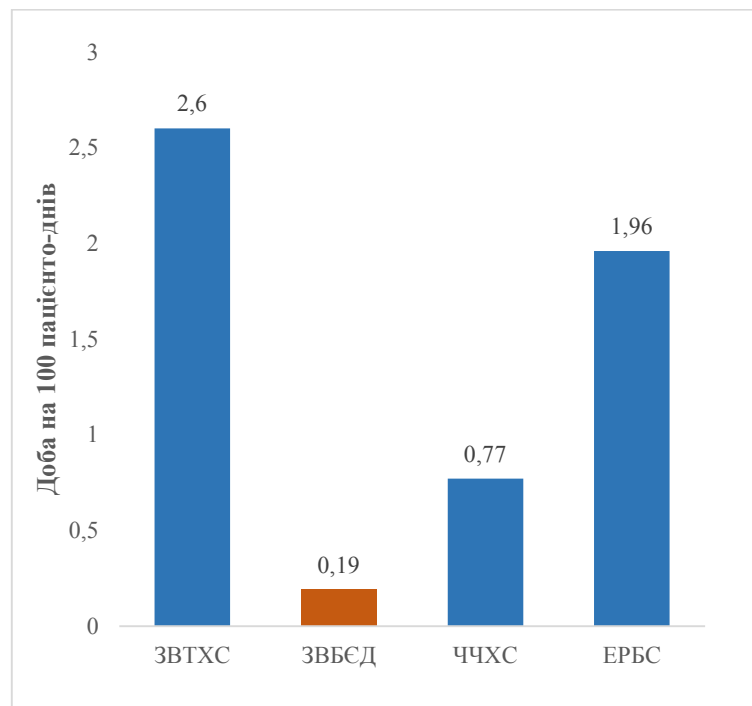


Рис. 4.43. Індекс тривалості холангіту в групах.

Порівняльний аналіз кумулятивної виживаності хворих показав, що вона була найбільшою в групі ЗВБЄД в середньому 252,2 доби (95 % ДІ: 207,5-297,1), всі $p < 0,01$) порівняно з іншими групами, рис. 4.44.

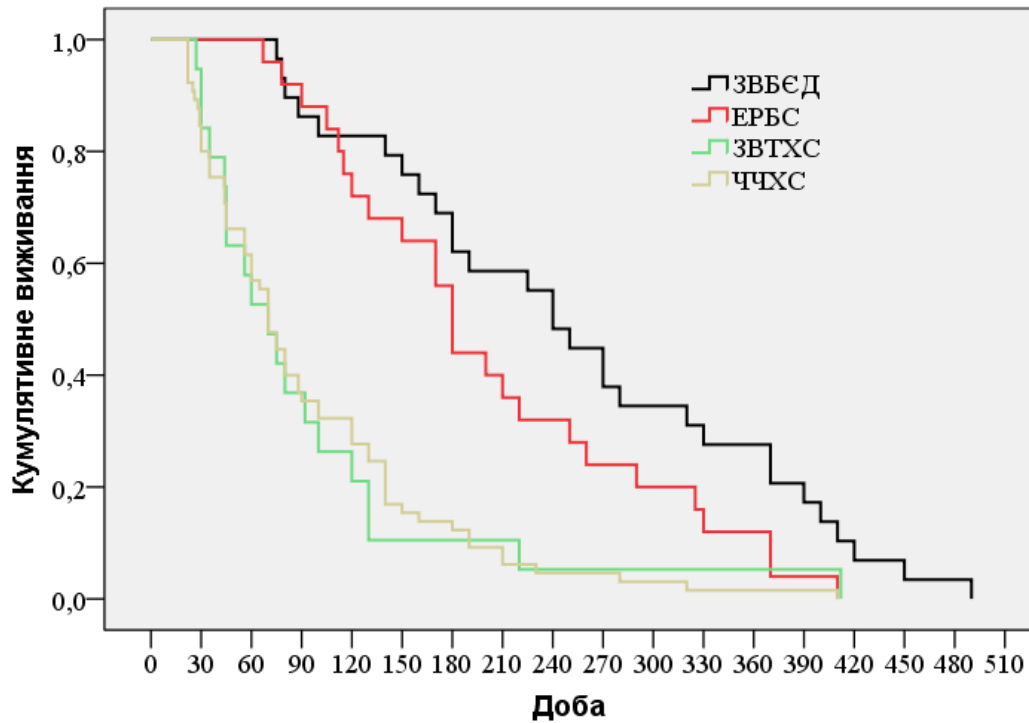


Рис. 4.44. Графік Каплан –Майера. Кумулятивна виживаність в групах.

В свою чергу, кумулятивне виживання було достовірно більшим ($p < 0,01$) в групі ЕРБС в середньому 203,3 доби (95 % ДІ: 164,5-242,1 доби) порівняно із групами ЧЧХС та ЗВТХС, між якими за цим показником суттєвих відмінностей не було – 95,0 діб (95 % ДІ: 76,4-113,7 доби) та 94,8 доби (95 % ДІ: 54,1-135,5 доби).

Основною метою розробленої операції було збільшення тривалості виживання хворих з дистальним блоком шляхом створення умов, щодо мінімізації дуодено-біларного рефлюкса та частоти і тривалості рефлюксохолангіта. В двох групах – ЗВТХС та ЕРБС існує дуже висока ймовірність рефлюксу дуоденального вмісту в жовчні шляхі через відповідно дренаж та стент. Аналіз впливу епізодів холангіту на виживаність в цих групах підтвердив наше припущення, рис. 4.45.

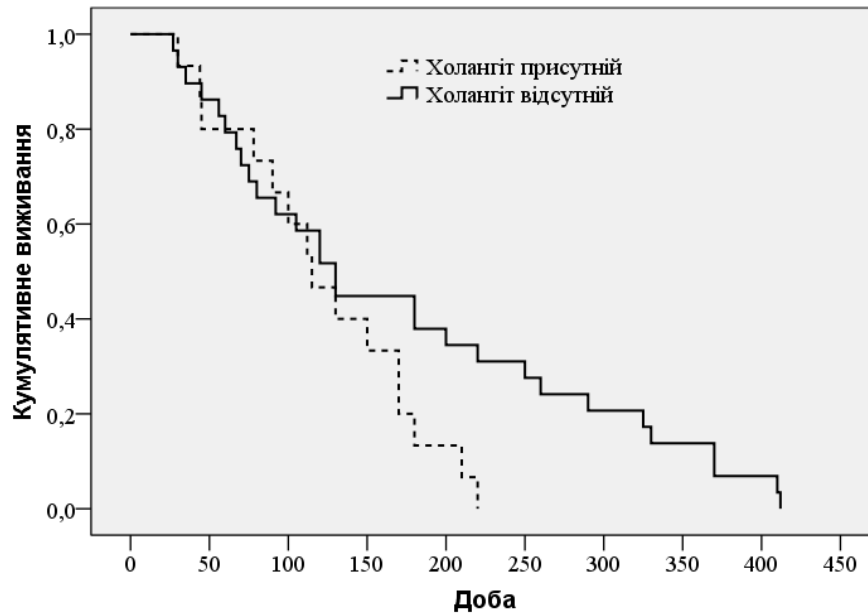


Рис. 4.45. Графік Каплан –Майера. Кумулятивна виживаність в групах ЗВТХС та ЕРБС залежно від наявності епізодів холангіту.

Так, за наявності епізодів холангіту тривалість виживання в середньому складала 122,9 доби (95 ДІ: 92,6-153,2 доби), за їх відсутності – 173,6 доби (95 ДІ: 128,5 -219,1 доби), $p=0,049$.

Водночас, фактор холангіту не мав впливу на виживання у хворих групи ЗВБЄД.

4.8 Порівняльна оцінка якості життя хворих

Якість життя оцінена до декомпресії жовчних проток у всіх хворих груп ЗВТХС, ЕРБС, ЗВБЄД і 25 хворих ЧЧХС та через 2 місяці потому.

Вихідні дані показали низький рівень якості життя в усіх групах за всіма шкалами фізичного і психологічного компонентів здоров'я, табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Якість життя хворих, що пов'язана із хворобою до проведення мініінвазивних втручань

	Група											
	ЧЧХС n=25			ЗВТХС n=19			ЕРБС n=25			ЗВБЄД n=29		
	M±m	Min	Max	M±m	Min	Max	M±m	Min	Max	M±m	Min	Max
ФФ	46,1±3,4	10,0	85,0	47,4±3,1	10,0	85,0	45,2±3,7	10,0	85,0	51,1±5,1	10,0	85,0

РФ	36,1±4,3	0	75	38,8±3,6	0	75	33,3±4,1	0	75	37,1±4,5	0	75
ІБ	41,6±4,7	12,0	84,0	38,2±4,1	12,0	84,0	50,5±2,9	22,0	84,0	44,4±5,1	12,0	84,0
ЗЗ	30,8±1,9	15,0	55,0	31,8±2,0	15,0	55,0	33,5±1,9	15,0	55,0	32,9±1,6	15,0	45,0
ЖА	30,6±1,9	20,0	55,0	28,2±1,6	20,0	55,0	31,0±1,7	20,0	55,0	31,5±2,5	20,0	55,0
СФ	32,6±4,6	12,0	75,0	31,4±3,6	12,5	75,0	32,5±3,8	12,0	75,0	41,4±5,5	12,5	75,0
РФЕ	30,3±3,5	0,0	66,6	29,1±3,4	0,0	66,6	30,6±3,5	0,0	66,6	32,2±3,4	0,0	66,6
ПЗ	35,8±1,8	16,0	56,0	35,3±1,5	24,0	56,0	35,3±1,6	16,0	56,0	40,5±2,0	24,0	56,0
ФКЗ	36,7±1,3	25,7	51,0	36,9±1,2	25,7	51,0	37,1±1,3	25,7	51,0	38,7±1,9	25,7	51,0
ПКЗ	29,5±0,8	20,6	37,0	28,6±0,8	22,3	37,0	29,3±0,9	20,6	37,0	28,9±0,9	27,0	37,0

Через два місяці після декомпресії жовчних проток в групі ЧЧХС відмічалось зниження психологічного компонента здоров'я в середньому на $6,9 \pm 1,2$ бали (внаслідок погіршення соціального функціонування на $12,5 \pm 5,0$ бали та психічного здоров'я на $11,1 \pm 1,8$ бали), що в першу чергу було обумовлено необхідністю постійного догляду за жовчоприймачем, а також погіршення травлення їжі, рис.4.46.

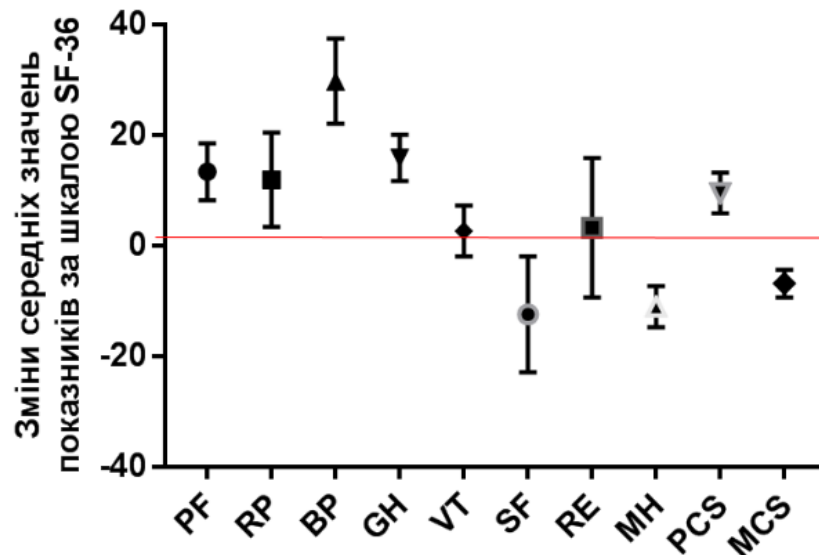


Рис. 4.46. Зміни середніх значень показників якості життя шкали SF-36 у хворих групи ЧЧХС через два місяці після декомпресії жовчних проток.

Через два місяці після ЗВТХС відмічалось незначне покращення інтегративних показників фізичного (в середньому на $5,2 \pm 1,2$ бали) і психологічного компонентів здоров'я (на $11,7 \pm 1,3$ бали), рис. 4.47.

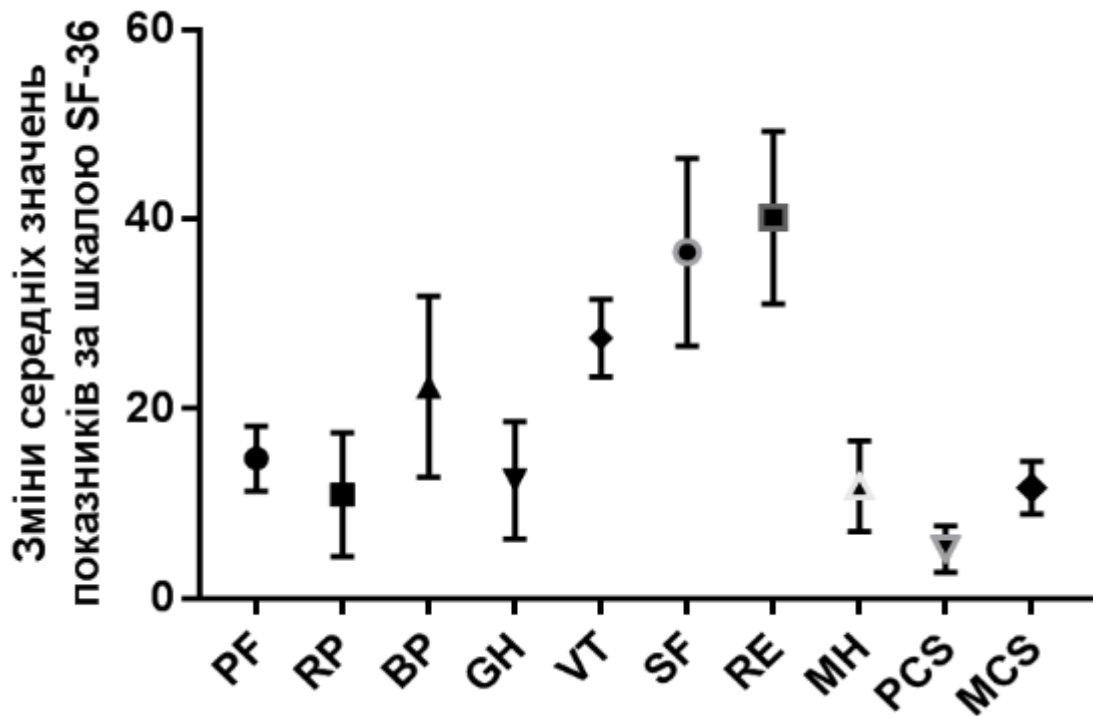


Рис. 4.47. Зміни середніх значень показників якості життя шкали SF-36 у хворих групи ЗВТХС через два місяці після декомпресії жовчних проток.

Підвищення фізичного компонента здоров'я в основному пов'язане із покращенням показника BP (що відповідає зменшенню больових відчуттів) в середньому на $22,3 \pm 4,6$ бали), а підвищення психологічного компонента здоров'я пов'язане із покращенням соціального (на $36,5 \pm 4,7$ бали) та рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (на $40,2 \pm 4,4$ бали).

Мінімальна динаміка фізичного (в середньому на $2,0 \pm 1,9$ бали) та психологічного компонентів здоров'я (в середньому на $4,7 \pm 2,2$ бали) внаслідок погіршення показника загального здоров'я та слабкої динаміки рольового фізичного та психологічного функціонування відмічалася у хворих групи ЕРБС, рис 4.48.

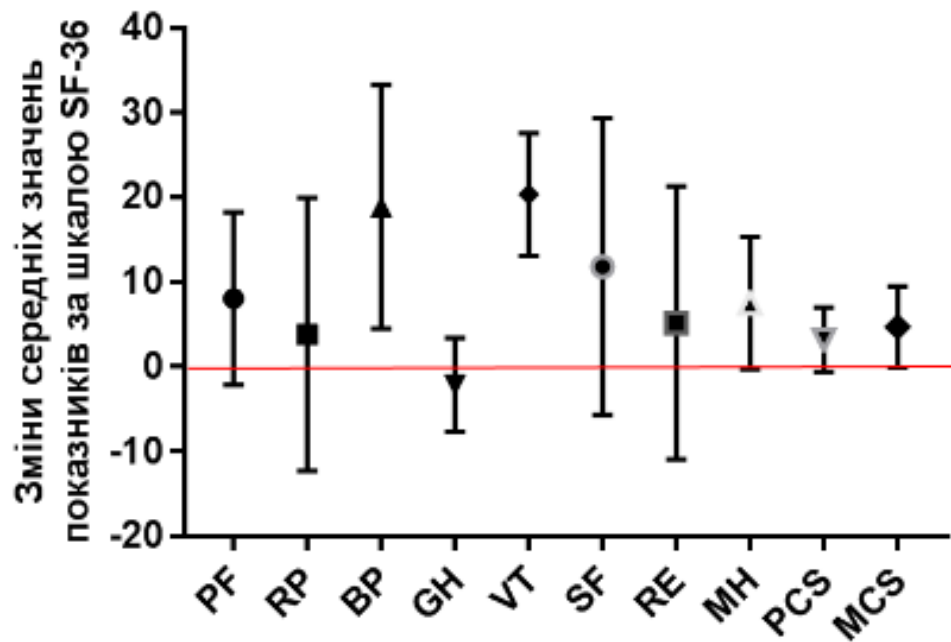


Рис. 4.48. Зміни середніх значень показників якості життя шкали SF-36 у хворих групи ЕРБС через два місяці після декомпресії жовчних

В групі ЗВБЄД відмічалось збільшення середніх значень фізичного (в середньому на $8,6 \pm 1,1$ бали та психологічного компонентів (в середньому на $13,0 \pm 1,1$ бали) ЯЖ, рис. 4.49

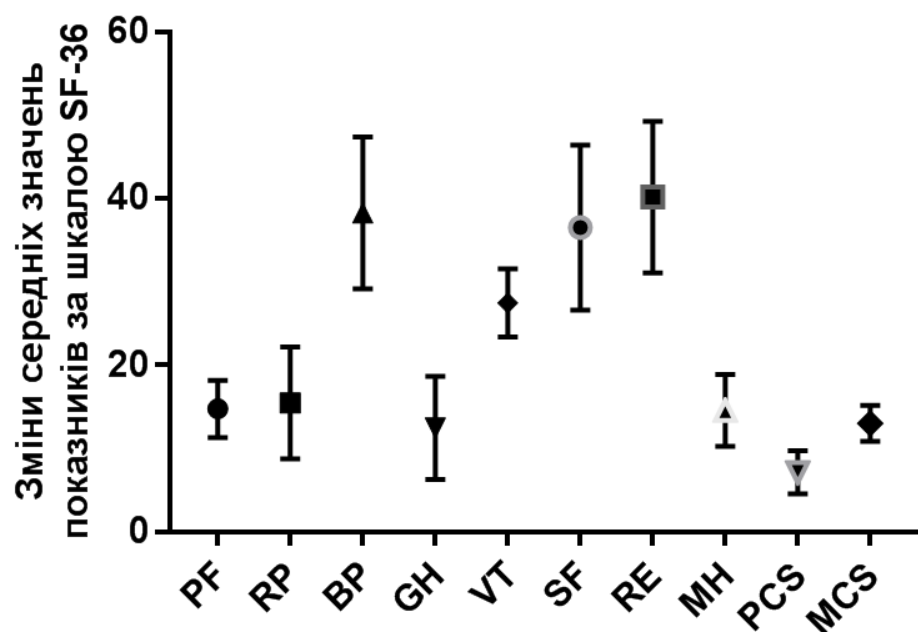


Рис. 4.49. Зміни середніх значень показників якості життя шкали SF-36 у хворих групи ЗВБЄД через два місяці після декомпресії жовчних.

В групі ЗВБЄД через два місяці спостерігалось покращення середніх значень всіх компонентів шкали SF-36. Звертає увагу, що наявність

зовнішнього дренажа негативно не впливала на такі показники як життєва активність, соціальне функціонування, рольове функціонування, ментальне здоров'я. Навіть навпаки значення цих показників збільшилося. Тобто хворі могли виконувати певну соціальну роль, та не уникали спілкування. Водночас, відмічалось зменшення больового синдрому, рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, тощо.

В підсумку через два місяці фізичний компонент здоров'я був меншим ($39,1 \pm 1,3$ бали) в групі ЕРБС порівняно з групою ЧЧХС ($46,2 \pm 1,4$ бали) та групою ЗВБЄД ($47,3 \pm 1,3$ бали), $p < 0,05$, рис. 4.50.

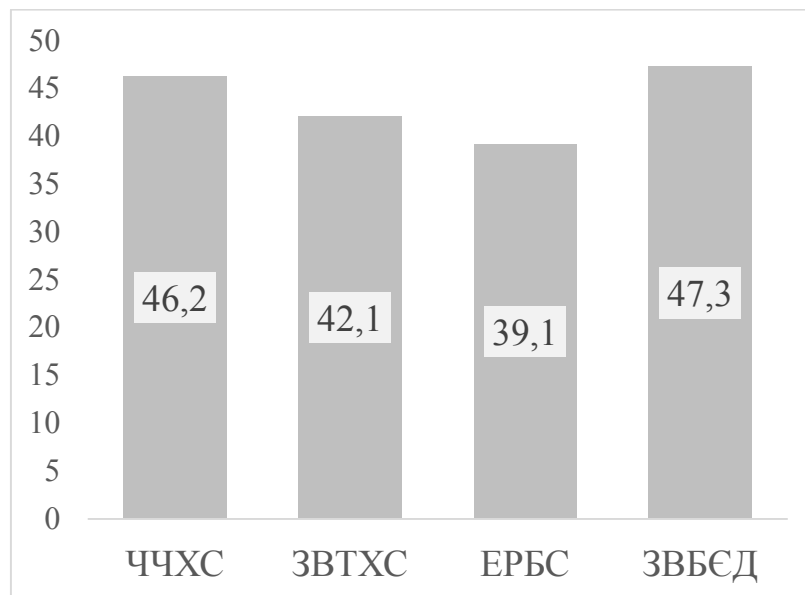


Рис. 4.50. Середні бали фізичного компонента здоров'я через 2 місяці після операції в групах дослідження.

В свою чергу середній бал психологічного компонента здоров'я (ПКЗ) був найменшим в групі ЧЧХС ($22,6 \pm 0,9$ бали), а в групі ЕРБС ($34,0 \pm 1,1$ бали) достовірно меншим ніж в групі ЗВТХС ($40,3 \pm 1,1$ бали) та ЗВБЄД ($41,9 \pm 1,1$ бали) рис. 4.51.

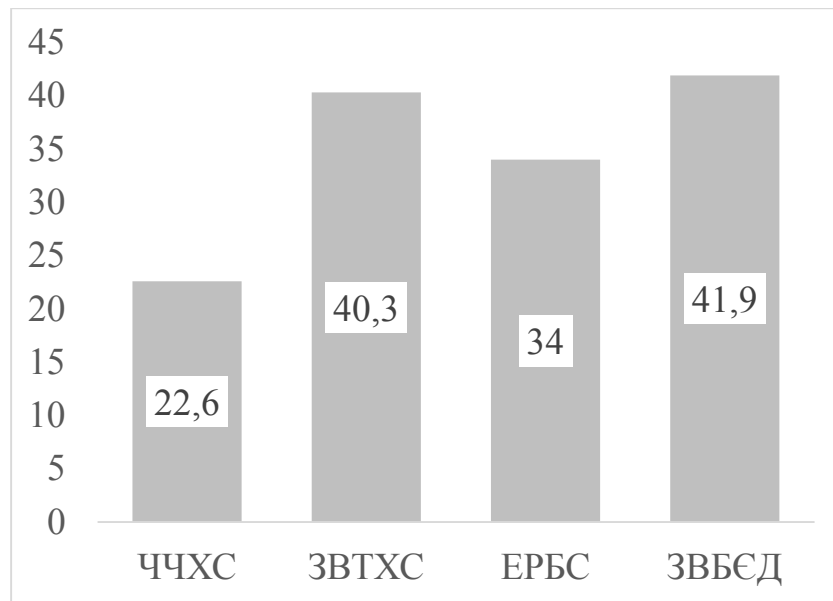


Рис. 4.51. Середній бал ПКЗ в групах через 2 місяці після декомпресії жовчних проток.

Отже, найкращий вплив на якість життя хворих через 2 місяці мала методика ЗВБЄД за якої не було втрати жовчі назовні (як при ЧЧХС) та мінімальна кількість епізодів холангіту (порівняно із ЕРБС та ЗВТХС).

Співставлення основних характеристик результатів лікування (в умовних балах, цифрою 1 позначені кращі результати) показали переваги певних методик, табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Співставлення основних характеристик результатів лікування (в умовних балах, цифрою 1 позначені кращі результати, цифрою 4 – гірші)

Показник	ЧЧХС	ЗВТХС	ЗВБЄД	ЕРБС
Значні ускладнення	1	3	2	4
Термін до холангіта	3	4	1	2
ІТХ	2	4	1	3
Вживання	3	4	1	2
Динаміка ФКЗ	4	3	2	1

Динаміка ПКЗ	4	2	1	3
Сума балів	17	20	8	15

У разі технічного успіху декомпресії жовчних проток, жодна з процедур немає переваг щодо усунення синдрому жовтяниці, однак ці методики можна розподілити за пріоритетом виконання щодо мінімальної величини сторонніх ефектів і збільшення тривалості життя наступним чином, рис. 4.52.

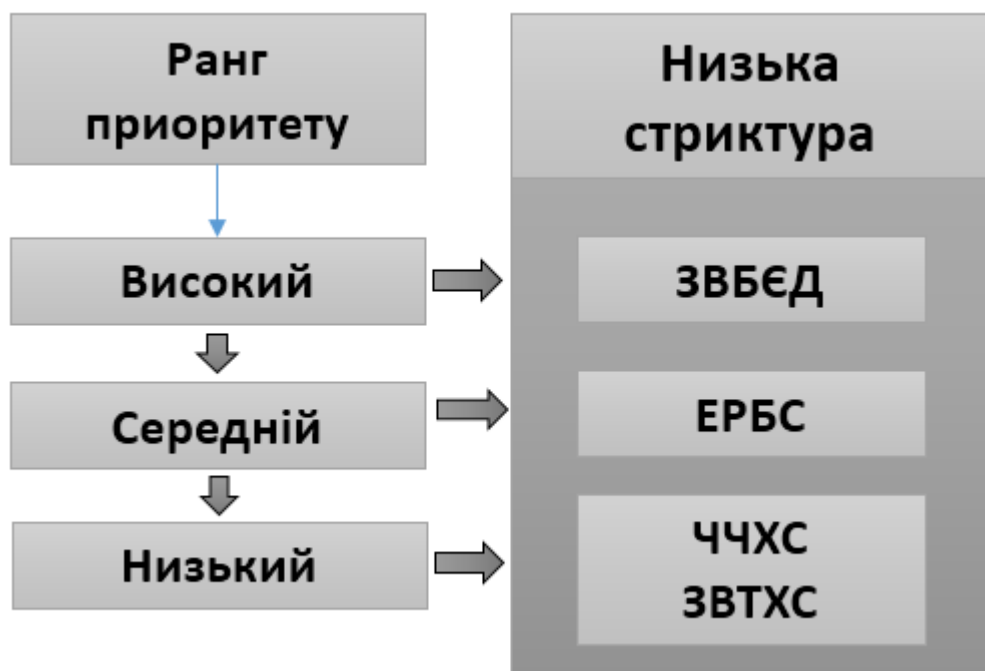


Рис. 4.52. Ранги пріоритету виконання мініінвазивних методик при високих стриктурах жовчних проток.

Отже, у своїй роботі з метою зменшення частоти рефлюкс-холангіту ми використовували варіант зовнішньо-внутрішнього дренивання, який відрізняється тим, що жовч відводиться в початковій петлі тонкої кишки, мінаючи дванадцятипалу кишку. При постановці дренажу великий дуоденальний сосок не пошкоджується і ймовірність дуоденобіліарного рефлюксу мінімальна. Зовнішньо-внутрішній біліарно-еюнальний дренивання нами виконано 29 хворим з дистальної ДЗМЖ.

Зниження ЗБ в сироватці крові більш ніж на 50% в порівнянні з вихідним рівнем досягнуто у 96,5%. У післяопераційному періоді значні ускладнення виникли у 6 (20,7%), хворих, що було істотно менше в порівнянні з групою ЕРБС - 16 (64,0%), $p = 0,001$. Це в першу чергу стосувалося частоти клінічних проявів холангіту - 10,3% проти 36,0% ($p = 0,024$) і ознак (в основному легкого) панкреатиту - 6,9%, проти 36,0% ($p = 0,023$).

При використанні ЗВБЄД накопичене виживання виявилось найбільшим 252,3 доби (95% ДІ: 207,5-297,1) порівняно з іншими групами.

В свою чергу, кумулятивне виживання було достовірно більшим ($p < 0,01$) в групі ЕРБС в середньому 203,3 доби (95 % ДІ: 164,5-242,1 доби) порівняно із групами ЧЧХС та ЗВТХС, між якими за цим показником суттєвих відмінностей не було – 95,0 діб (95 % ДІ: 76,4-113,7 доби) та 94,8 доби (95 % ДІ: 54,1-135,5 доби).

Це ми пов'язуємо з зниженням частоти холангіту в групі ЗВБЄД оскільки оцінка накопиченого виживання показала більшу його величину - 248,9 дня (95% ДІ: 212,2-285,5) при відсутності епізодів холангіту в порівнянні з хворими з епізодами холангіту - 168, 8 дня (95% ДІ: 132,3-205,4), $p = 0,005$.

Слід зазначити, що наявність епізодів холангіту також негативно позначалося на часі прохідності стентів: за їх наявності накопичене виживання прохідності стента становило 157,1 день (95% ДІ: 132,1-182,1), за відсутності холангіту 269,6 дня (95% ДІ: 230,3-309,0, $p = 0,005$).

Важливо відзначити, що переваги ЗВБЄД в порівнянні з ЕРБС стосуються ще й простоти догляду за дренажем у випадках появи ознак холангіту. Антибіотикотерапія і санація дренажу дозволили вилікувати холангіт протягом 3-4 днів, тоді як за наявності стентів лікування холангіту становило 9-14 днів.

З огляду на отримані дані, ми вважаємо, що зовнішньо-внутрішнє біліарно-слюнальне дренивання при паліативному лікуванні дистальної механічної жовтяниці переважніше ендоскопічного ретроградного біліарного стентування.

Розроблена методика ЗВБЄД має меншу частоту холангіту (10,3 %) порівняно із ретроградним ендоскопічним стентуванням (36,0 %), зовнішньо-внутрішнім транспапілярним дрениванням (31,6 %), та ЧЧХС (13,9 %); меншу тривалість холангіту $4,7 \pm 0,3$ доби проти $9,9 \pm 1,1$ доби, $1,7 \pm 0,9$ доби та $5,3 \pm 1,3$ доби відповідно; ІТХ 0,19 проти 1,96; 2,6; та 0,77 доби на 100 пацієнто-днів відповідно; найбільше кумулятивне виживання 252,2 доби (95 % ДІ: 207,5-297,1) проти 203,3 доби (95 % ДІ: 164,5-242,1; 94,8 доби (95 % ДІ: 54,1-135,5 доби) та 95,0 днів (95 % ДІ: 76,4-113,7) і кращі показники якості життя за шкалами фізичного та психологічного компонентів здоров'я. Водночас, не поступається іншим щодо клінічного успіху та динаміки зниження білірубіну.

Отримані дані дозволили ранжувати методики паліативного лікування механічної жовтяниці, обумовленою дистальним блоком жовчовивідних шляхів наступним чином: високий ранг пріоритету має розроблена методика ЗВБЄД, середній ранг пріоритету методика ЕРБС, низький ранг пріоритету методики ЧЧХС та ЗВТХС.

Розроблення алгоритму паліативного лікування хворих з синдромом механічної жовтяниці внаслідок органічних стриктур позапечінкових жовчних проток, що передбачає ранги пріоритетності методів мініінвазивного лікування для високих і низьких стриктур полегшуватиме практичному лікарю вибір найкращого варіанту операції для конкретного хворого.

Матеріали розділу опубліковані в наступних роботах:

Сусак Я.М., Маркулан Л.Ю., Палиця Р.Я, Наружно-внутреннее билиарно-еюнальное дренирование при паллиативном лечении дистальной механической желтухи Хирургия Восточная Европа, 2021, том 10, № 2, С. 205-219.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хворі з синдромом механічної жовтяниці, який обумовлений стриктурами позапечінкових жовчних проток пухлинного генезу, у 70-80 % випадків підлягають лише паліативному лікуванню [9,10]. Декомпресія ЖП є головним напрямком покращення їх стану і збільшення тривалості життя. Зазвичай, декомпресія ЖП має бути виконана терміново адже обструктивна жовтяниця спричиняє численні патофізіологічні наслідки, які призводять до смерті хворого. Декомпресія ЖП не тільки покращує якість життя хворих, але і збільшує виживаність [12].

З часу пешого досвіду катетерізації жовчних проток при механічній жовтяниці (Burckharth H., Muller W. 1921 р [126]) запропоновано чимало мініінвазивних методик. Але вибір методу декомпресії ЖП дотепер дискутується [13], оскільки кожен з них має свої недоліки і переваги. Окрім того наголошується на брак контрольованих досліджень достатнього розміру [200].

Принципово існує два шляхи дренивання ЖП антеградний і ретроградний [14, 15, 16], також можлива їх комбінація [17, 18, 19]. ЧЧХС прирікає хворого на втрату великої кількості жовчі, яку необхідно вживати per os, та наявність пожиттєвого порту на шкірі [17], можливість імплантаційного метастазування вздовж траєкторії проходження дренажу [20, 21]. Натомість сьогодні методика відносно нескладна і найменш кошторисна з існуючих.

Ретрорадне стентування забезпечує внутрішнє дренивання жовчі і вважається деякими авторами методом вибору паліативного лікування дистальної обструкції [22]. Але супроводжується травмою Фатерового сосочка, підшлункової залози з ймовірністю виникнення кровотечі, панкреатиту [23], рефлюксом дуоденального вмісту в жовчні шляхі у 100 % хворих [24, 25], що призводить до холангіту і закупорки стенту [14], дислокацією стента [26, 27]. Окрім того, можливе вrostання пухлини через вічки стента, або розростання пухлини над стентом з порушенням його

прохідності [28]. Стенти погано піддаються санації та заміні [29] і відносно дорогі.

Черезшкірне антеградне стентування обмежує можливості санації стента, при порушенні її прохідності або проростанні пухлиною. Водночас, як і при ретроградному стентуванні немає втрати жовчі і негативних наслідків, що з цим пов'язані.

Черезшкірно-черезпечінкове зовнішнє-внутрішнє дренивання ЖП передбачає заведення дренажу за пухлину у вільні жовчні протоки або ДПК, зберігаючи природню евакуацію жовчі, поєднуючи в собі переваги черезшкірного дренивання і стентування, але в літературі думки відносно ефективності цього підходу полярні [22, 30, 32, 33, 31], адже не проводився диференційований аналіз його результатів залежно від розташування стриктури і, відповідно, дистального кінця дренажу.

Оптимальний метод дренивання жовчних проток невизначений через брак контрольованих досліджень достатнього розміру [26, 200].

Отже вибір методу паліативної декомпресії ЖП, це певний компроміс між позитивними ефектами операції та ймовірністю її ускладнень. Аргументами на користь вибору методу операції, звісно, мають бути клінічний та технічний успіх операції, мінімізація інтра-та післяопераційних ускладнень, збільшення тривалості життя та його якості.

Метою нашої роботи було підвищення ефективності паліативного лікування пацієнтів з органічними стенозами позапечінкових жовчних проток з синдромом механічної жовтяниці шляхом обґрунтування вибору методу мініінвазивних втручань залежно від локалізації стенозу та удосконалення методики зовнішньо-внутрішнього дуодено-еюнального дренивання.

Робота передбачала комплексне порівняння ефективності основних методик декомпресії ЖП при механічній злоякісній жовтяниці залежно від розташування перешкоди (високої та низької), та розробку методу декомпресії жовчних проток при дистальній обструкції, яка суттєво обмежує можливість виникнення дуодено-біліарного рефлюксу. Підсумком роботи мало стати

розробка обґрунтованого алгоритму вибору методу паліативного лікування проксимальних та дистальних стриктур ЖП на основі запропонованих рангів пріоритетності операцій.

Порівняння методик проводилося за наступними показниками: клінічний успіх процедури (зниження рівня білірубіну понад 50 % протягом 10 діб після процедури), технічний успіх процедури, динаміка зниження загального білірубіну та досягнення контрольних значень загального білірубіну 34,1 мкмоль/л (2 мг/дл) і 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) за яких можливо застосування певних схем хіміотерапії, частота і характер ускладнень маніпуляції, частота холангіту, індекс тривалості холангіту - ІТХ (кількість днів тривалості холангіту на 100 пацієнто-днів), частота висівання мікрофлори та її характер (за наявності зовнішнього дренажу), кумулятивне виживання, якість життя хворих, що пов'язана з хворобою (шкала MOS SF-36).

Групи хворих було створено відповідно до методик декомпресії жовчних проток, які увійшли до першого і другого етапів. Групи статистично не відрізнялися за віком, статтю, причинами механічної жовтяниці, критеріями TNM пухлин, стадією процесу, супутніми захворюваннями, середніми значеннями загального білірубіну сироватки крові, середнім терміном жовтяниці до лікування, всі $p > 0,05$.

У всіх хворих з гілярною стриктурою виконували одностороннє дренажування, адже показано, що односторонній біліарний дренаж, як правило, має менше побічних явищ, ніж двосторонній дренаж і аналогічну прохідність [154, 185, 186]. Обсяг дренажування печінки становив понад 50 % печінки. Адже показано, що дренаж $\geq 50\%$ від загального обсягу печінки пов'язаний з тривалішим виживанням, ніж дренаж $< 50\%$ [30].

Нами, як і іншими авторами [152, 153, 154] встановлено, що застосовані в роботі мініінвазивні методики декомпресії ЖП мали високі показники технічного успіху (встановлення дренажу або стента в запланованому сегменті ЖП), який наближається до 100 %.

Також показано, що у хворих з механічною жовтяницею всі методики декомпресії жовчних шляхів, як у разі високих, так і у разі низьких стриктур забезпечували статистично однакову високу клінічну ефективність, яка коливалась в межах від 82,% до 96,2 %.

Динаміка зниження білірубіну протягом двомісячного періоду спостереження також не відрізняється між групами кожного з етапів, як за середніми значеннями, так і за відсотком по відношенню до вихідних значень. В усіх групах найбільші темпи зниження рівня білірубіну спостерігали протягом перших 10 діб (біля 60,0 %). З 10-ї до 60-ї доби зниження рівня білірубіну відбулося приблизно на 20 % від вихідного.

Також не було достовірних відмінностей щодо відсотку хворих, у яких білірубін знизився до контрольних крапок в певний період часу. Так, досягнення рівня білірубіну $\leq 34,2$ мкмоль/л (2 мг/дл) через місяць складало при високих стриктурах від 12,5 % до 17,9 %, ($p=0,308$); при низьких стриктурах – від 12, % до 16,0 % ($p=0,751$); до величини 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) при високих стриктурах від 77,3 % – 85,9 % ($p= 0,909$), при низьких стриктурах – від 52 % до 66,2 % ($0,735$).

За допомогою лінійного регресійного аналізу встановлено, що відсоток зниження білірубіну через місяць після декомпресії жовчних проток не залежить від вихідної величини білірубіну як при високих (лінійний $R^2 = 0,041$), так і низьких стриктурах (лінійний $R^2 = 0,136$).

Отже, щодо технічного і клінічного успіху методики, які застосовувалися для паліативного лікування високих стриктур і низьких стриктур виявилися статистично однаково ефективними, і за цими показниками надати перевагу жодній з них неможливо.

Аналіз результатів паліативної декомпресії гілярних стриктур показав, що частота ускладнень була достовірно меншою за використання методик дренивання ЖП (11,5 % – 16,7 %) порівняно із методиками стентування (46,4 % – 70,6 %). Найчастішим ускладненням був холангіт: в

групі ЧЧАЕСТ 32,1 %, в групі ЕРБС – 64,7 %; та панкреатит (41,2 %) в групі ЕРБС.

Переваги, щодо частоти ускладнень в групах де виконувалося дренажування, були обумовлені меншим відсотком холангіту і відсутністю панкреатиту в післяопераційному періоді.

Перебіг холангіту в групах з дренажуванням ЖП також відрізнявся від груп стентування більшим терміном від моменту процедури до його виникнення та меншою тривалістю. Так, середній термін до виникнення холангіту від моменту процедури становив в групі ЧЧХС $68,8 \pm 14,7$ доби, – в групі ЗВСХС – $90,7 \pm 42,0$ доби, в групі ЧЧАЕСТ – $47,4 \pm 10,5$ доби, та $40,1 \pm 5,7$ доби в групі ЕРБС (але відмінності не були достовірними, всі $p > 0,05$).

Середні терміни тривалості холангіту в групах ЧЧХС та ЗВСХС, були подібними і становили відповідно $5,5 \pm 0,3$ доби та $5,3 \pm 0,3$ доби ($p > 0,05$) та достовірно відрізнялися від таких в групі ЧЧАЕСТ – $9,6 \pm 0,5$ доби ($p < 0,01$) та групі ЕРБС – $10,3 \pm 0,7$ доби ($p < 0,01$).

Аналіз величини індексів тривалості холангіту показав, що вони були достовірно меншими в групах ЗВСХС та ЧЧХС відповідно 0,45 та 1,04 днів на 100 пацієнто-днів, порівняно з такими в групах ЕРБС та ЧЧАЕСТ відповідно 6,68 та 3,03 дні на 100 пацієнто-днів.

Наявність перелічених ускладнень позначилася на кумулятивній виживаності хворих. Вона була найбільшою в групі ЗВСХС в середньому 135 діб (95 % ДІ: 97,7-172,3 доби), найменшою – в групі ЕРБС – 90,6 діб (95 % ДІ: 68,7-112,4 доби) ($p = 0,069$) та ЧЧХС – 88,2 доби (95 % ДІ: 65,9-110,4 доби) ($p = 0,033$), в групі ЧЧАЕСТ – 101,2 доби (95 % ДІ: 78,9-123,4 доби) ($p = 0,107$ порівняно з групою ЗВСХС)

Кумулятивна виживаність була більшою у хворих групи ЗВСХС порівняно з іншими групами, але не сягала статистичної значимості.

В цілому, наявність епізодів холангіту у хворих асоціювалася із меншою тривалістю життя ($89,0$ доби (95 ДІ: 72,1-105,9 доби)) порівняно із хворими без холангіту ($111,7$ доби (95 ДІ: 93,2,-130,3 доби)) але не достовірно, $p = 0,99$.

Багатофакторний лінійний регресійний аналіз із залученням таких факторів, як вік хворого, стать, ІМТ, показники пухлинного процесу за TNM класифікацією, стадія пухлинного процесу, втрата ваги, цукровий діабет, тривалість жовтяниці до операції, наявність холангіту до операції, ішемічна хвороба серця, рівень ЗБ до операції, відсоток дренованої печінки, холангіт після операції, індекс тривалості холангіту, панкреатит після операції показав, що лише індекс тривалості холангіту виявився незалежним чинником, пов'язаний із зменшенням тривалості виживання (лінійний $R^2 = 0,592$).

Тобто, тривалість холангіту впливає на тривалість життя хворих. Зважаючи на цей факт кращі перспективи щодо тривалості життя мають хворі групи ЗВСХС, найгірші – групи ЕРБС.

Протягом двох місяців після декомпресії ЖП у разі гілярних стриктур в групах ЗВСХС та ЧЧАЕСТ відмічалось покращення середніх значень всіх компонентів якості життя хворих. В групі ЧЧХС відмічалось зниження середнього балу психологічного компонента здоров'я (внаслідок погіршення соціального функціонування та психічного здоров'я) який був найменшим $23,7 \pm 2,7$ бали порівняно з іншими групами. Група ЕРБС відрізнялася мінімальною динамікою фізичного та психологічного компонентів здоров'я (внаслідок погіршення показника загального здоров'я та слабкої динаміки рольового фізичного та психологічного функціонування).

Отже, у хворих з проксимальним блоком жовчовідтоку у разі технічного успіху декомпресії ЖП, жодна з процедур немає переваг щодо усунення синдрому жовтяниці, однак ці методики можна розподілити за пріоритетом виконання щодо мінімальної величини сторонніх ефектів і збільшення тривалості життя наступним чином: пріоритет високого рангу має методика ЗВСХС, методика ЧЧАЕСТ має середній ранг пріоритету, методики ЧЧХС та ЕРБС мають низький ранг пріоритету.

У хворих з механічною жовтяницею внаслідок **дистальних стриктур** ЖП методи зовнішнього дронування, супроводжуються втратою жовчі; ендоскопічне ретроградне біліарне стентування позбавлене цього недоліку,

але пов'язане з дуоденобіліарним рефлюксом, рефлюкс-холангітом, який негативно впливає на якість життя, виживання, прохідність стенту. Наші дані також підтверджують негативну роль холангіту саме у хворих з ЕРБС.

Враховуючи ці факти для лікування низьких стриктур жовчовивідних проток нами було розраблено і впроваджено в клінічну практику методику зовнішньо-внутрішнього біліарної-єюнального дренажу і порівняно її результати з іншими методиками паліативного лікування дистальної механічної жовтяниці. Для проведення ЗВБЄД було розроблено біліарно-єюнальний дренаж, що відводить жовч з холедоха в початковій петлі тонкої кишки завдяки наявності двох груп бічних отворів (проксимальних і дистальних), між якими дренажна трубка позбавлена отворів на відстані від дистальної межі пухлини до початкових петель тонкої кишки

ЗВБЄД з використанням запропонованого дренажу здійснюється за допомогою черезшкірного черезпечінкового доступу. При цьому кінець дренажу з дистальної групою бічних отворів розміщується за дуоденоєюнальним переходом в початкових петлях єюну, проксимальна група бічних отворів розташовується в розширених жовчних протоках над стенозом

Аналіз результатів паліативної декомпресії низьких стриктур показав, що значні ускладнення виникли у 12 (17,4%) хворих в групі ЧЧХС, у 9 (47,4 %) в групі ЗВТХС, у 16 (64,0 %) в групі ЕРБС і 6 (20,7 %) в групі ЗВБЄД. За кількістю хворих із значними ускладненнями групи ЧЧХС і ЗВБЄД між собою статистично не відрізнялися, так само, як і групи ЗВТХС і ЕРБС. ($p > 0,05$). Натомість частота значних ускладнень в групах де дистальний кінець дренажу або стента не мав контакту з вмістом ДПК була достовірно меншою порівняно із частотою ускладнень в кожній з груп де виконувалося стентування ($p < 0,05$). В групах ЧЧХС, ЗВБЄД у разі виникнення ускладнень спостерігався один його вид, в групі ЕРБС та ЗВТХС до 2-х видів у одного хворого; найчастішим ускладненням був холангіт.

Переваги, щодо частоти ускладнень в групах де виконувалося дренування без контакту просвіту дренажу з дуоденальним вмістом були обумовлені меншим відсотком холангіту і відсутністю панкреатиту в післяопераційному періоді.

Перебіг холангіту в групі ЗВБЄД відрізнявся від інших груп більшим терміном до його виникнення від моменту процедури (всі $p < 0,05$), та меншою тривалістю (всі $p < 0,05$ окрім групи ЧЧХС – $p = 0,082$).

Найкоротший термін до виникнення холангіту був в групі ЗВТХС ($34,5 \pm 9,9$ доби), але відрізнявся достовірно лише від групи ЗВБЄД ($106,7 \pm 38,4$ доби), $p = 0,044$.

Достовірно найдовша тривалість холангіту відмічалася в групі ЕРБС ($9,9 \pm 0,5$ доби) порівняно з іншими групами, всі $p < 0,05$.

Аналіз величини ІТХ показав, що він був достовірно меншим в групі ЗВБЄД (0,19 на 100 пацієнто-днів) по відношенню до інших груп. В свою чергу ІТХ був достовірно більшими в групах ЗВТХС та ЕРБС відповідно 2,6 та 1,96 днів на 100 пацієнто-днів по відношенню до групи ЧЧХС – 077 днів на 100 пацієнто-днів.

Порівняльний аналіз кумулятивної виживаності хворих показав, що вона була найбільшою в групі ЗВБЄД в середньому 252,2 доби (95 % ДІ: 207,5-297,1), всі $p < 0,01$ порівняно з іншими групами.

В свою чергу, кумулятивне виживання було достовірно більшим ($p < 0,01$) в групі ЕРБС в середньому 203,3 доби (95 % ДІ: 164,5-242,1 доби) порівняно із групами ЧЧХС та ЗВТХС, між якими за цим показником суттєвих відмінностей не було – 95,0 діб (95 % ДІ: 76,4-113,7 доби) та 94,8 доби (95 % ДІ: 54,1-135,5 доби).

Основною метою розробленої операції було збільшення тривалості виживання хворих з дистальним блоком шляхом створення умов, щодо мінімізації дуодено-біларного рефлюкса та частоти і тривалості рефлюкс-холангіта. В двох групах – ЗВТХС та ЕРБС як свідчать наші дані і дані літератури існує дуже висока ймовірність рефлюксу дуоденального вмісту в

ЖП через відповідно дренаж та стент [24, 25], та пов'язаний з цим рефлюкс-холангіт, жовчний сепсис та абсцеси печінки [24, 32, 87, 164, 165], зменшення тривалості життя хворих [39, 40, 166, 176]. Було показано, що холангіт є незалежним фактором ризику дисфункції печінки, зниження якості та скорочення тривалості життя після декомпресії жовчних проток [167]. Летальність у хворих з холангітом (після ЕРПХГ) може сягати 30 % [168].

Аналіз впливу епізодів холангіту на виживаність в цих групах підтвердив літературні дані.

Так, за наявності епізодів холангіту тривалість виживання в середньому складала 122,9 доби (95 ДІ: 92,6-153,2 доби), за їх відсутності – 173,6 доби (95 ДІ: 128,5 -219,1 доби), $p=0,049$. Водночас, фактор холангіту не мав впливу на виживання у хворих групи ЗВБЄД.

Оцінка якості життя показала низький рівень в усіх групах за всіма шкалами фізичного і психологічного компонентів здоров'я.

Через два місяці після декомпресії жовчних проток в групі ЧЧХС відмічалось зниження психологічного компонента здоров'я в середньому на $6,9 \pm 1,2$ бали (внаслідок погіршення соціального функціонування на $12,5 \pm 5,0$ бали та психічного здоров'я на $11,1 \pm 1,8$ бали), що в першу чергу було обумовлено необхідністю постійного догляду за жовчоприймачем, а також погіршенням травлення їжі.

Через два місяці після ЗВТХС відмічалось незначне покращення інтегративних показників фізичного (в середньому на $5,2 \pm 1,2$ бали) і психологічного компонентів здоров'я (на $11,7 \pm 1,3$ бали).

Підвищення фізичного компонента здоров'я в основному пов'язане із покращенням показника ВР (що відповідає зменшенню больового відчуття) в середньому на $22,3 \pm 4,6$ бали), а підвищення психологічного компоненту здоров'я пов'язане із покращенням соціального (на $36,5 \pm 4,7$ бали) та рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (на $40,2 \pm 4,4$ бали).

Мінімальна динаміка фізичного (в середньому на $2,0 \pm 1,9$ бали) та психологічного компонентів здоров'я (в середньому на $4,7 \pm 2,2$ бали) внаслідок погіршення показника загального здоров'я та слабкої динаміки рольового фізичного та психологічного функціонування відмічалася у хворих групи ЕРБС.

В групі ЗВБЄД через два місяці відмічалася збільшення середніх значень фізичного (в середньому на $8,6 \pm 1,1$ бали та психологічного компонентів (в середньому на $13,0 \pm 1,1$ бали) ЯЖ та покращення середніх значень всіх компонентів шкали SF-36. Звертає увагу, що наявність зовнішнього дренажу негативно не впливала на такі показники як життєва активність, соціальне функціонування, рольове функціонування, ментальне здоров'я. Навіть навпаки значення цих показників збільшилося. Тобто хворі могли виконувати певну соціальну роль, та не уникали спілкування. Водночас, відмічалася зменшення больового синдрому, рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, тощо.

В підсумку через два місяці фізичний компонент здоров'я був меншим ($39,1 \pm 1,3$ бали) в групі ЕРБС порівняно з групою ЧЧХС ($46,2 \pm 1,4$ бали) та групою ЗВБЄД ($47,3 \pm 1,3$ бали), $p < 0,05$. В свою чергу середній бал психологічного компонента здоров'я (ПКЗ) був найменшим в групі ЧЧХС ($22,6 \pm 0,9$ бали), а в групі ЕРБС ($34,0 \pm 1,1$ бали) достовірно меншим ніж в групі ЗВТХС ($40,3 \pm 1,1$ бали) та ЗВБЄД ($41,9 \pm 1,1$ бали).

Отримані дані дозволяють розподілити методики паліативного лікування механічної жовтяниці, обумовленою дистальним блоком жовчовивідних шляхів наступним чином: високий ранг пріоритету має розроблена методика ЗВБЄД, середній ранг пріоритету методика ЕРБС, низький ранг пріоритету методики ЧЧХС та ЗВТХС. Дотримання даного алгоритму сприятиме покращенню результатів лікування хворих з синдромом механічної жовтяниці злюккісного генезу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання підвищення ефективності паліативного лікування хворих з органічними стенозами позапечінкових жовчних проток з синдромом механічної жовтяниці шляхом обґрунтування вибору методу мініінвазивних втручань залежно від локалізації стенозу та удосконалення методики зовнішньо-внутрішнього дуодено-еюнального дренивання.

1. Клічний успіх методів паліативної декомпресії жовчних проток коливається в межах від 82,% до 96,2 % і достовірно не відрізняється від застосованих методик і локалізації стриктури.
2. Згідно лінійному регресійному аналізу висхідний рівень загального білірубіну не впливає на відсоток його зниження (лінійний $R^2 = 0,041$). Незалежно від застосування методики і локалізації стриктури найбільша швидкість зниження рівня білірубіну відбувається протягом перших 10 діб (біля 60,0 %). З 10-ї до 60-ї доби швидкість падіння його концентрації зменшувалась приблизно на 20 % від вихідного в усіх групах хворих. Не було достовірних відмінностей щодо відсотку хворих, у яких білірубін знизився до контрольних крапок в певний період часу. Так, досягнення рівня білірубіну $\leq 34,2$ мкмоль/л (2 мг/дл) через місяць складало при високих стриктурах від 12,5 % до 17,9 %, ($p=0,308$); при низьких стриктурах – від 12, % до 16,0 % ($p=0,751$); до величини 85,5 мкмоль/л (5 мг/дл) при високих стриктурах від 77,3 % –85,9 % ($p= 0,909$), при низьких стриктурах – від 52 % до 66,2 % (0,735).
3. У разі паліативної декомпресії гілярних стриктур частота ускладнень була достовірно меншою за використання методик дренивання (11,5 % – 16,7 %) порівняно із методиками стентування (46,4 % – 70,6 %). Найчастішим ускладненням був холангіт: в групі ЧЧАЕСт 32,1 %, в групі ЕРБС – 64,7 % та панкреатит (41,2 %) в групі ЕРБС. При застосуванні методик дренивання холангіт виникав достовірно пізніше ($68,8 \pm 14,7$ доби та $90,7 \pm 42,0$ доби проти $40,1 \pm 5,7$ доби та $47,4 \pm 10,1$ доби), мав меншу тривалість ($5,5 \pm 0,3$

доби та $5,3 \pm 0,3$ доби проти $9,6 \pm 0,5$ доби та $10,3 \pm 0,7$ доби) і індекс тривалості холангіту (0,45 доби та 1,04 доби проти 6,68 доби та 3,03 доби на 100 пацієнто-днів) відповідно в групах ЧЧХС, ЗВСХС, ЧЧАЕСТ та ЕРБС.

4. При застосуванні методів паліативної декомпресії жовчних проток у разі гілярних (високих, проксимальних) кумулятивне виживання було найдовшим в групі ЗВСХС – в середньому 135 діб (95 % ДІ:97,7-172,3), найменшим в групі ЕРБС – 90,6 діб (95 % ДІ:68,7-112,4) ($p=0,069$), та групі ЧЧХС – 88,2 діб (95 % ДІ: 65,9-110,4) ($p=0,033$), в групі ЧЧАЕСТ – 101,2 доби (95 % ДІ:78,9-123,4 доби) ($p=0,107$ порівняно з групою ЗВСХС). Багатофакторний лінійний регресійний аналіз встановив, що незалежним чинником, пов'язаний із зменшенням тривалості виживання є індекс тривалості холангіту (лінійний $R^2 = 0,592$).
5. Протягом двох місяців після декомпресії жовчних проток у разі гілярних стриктур в групах ЗВСХС та ЧЧАЕСТ відмічалось покращення середніх значень всіх компонентів якості життя хворих. В групі ЧЧХС відмічалось зниження середнього балу психологічного компонента здоров'я (внаслідок погіршення соціального функціонування та психічного здоров'я) який був найменшим $23,7 \pm 2,7$ бали порівняно з іншими групами. Група ЕРБС відрізнялася мінімальною динамікою фізичного та психологічного компонентів здоров'я (внаслідок погіршення показника загального здоров'я та слабкої динаміки рольового фізичного та психологічного функціонування).
6. Розроблена методика ЗВБЄД має меншу частоту холангіту (10,3 %) порівняно із ретроградним ендоскопічним стентуванням (36,0 %), зовнішньо-внутрішнім транспапілярним дренажуванням (31,6 %), та ЧЧХС (13,9 %); меншу тривалість холангіту $4,7 \pm 0,3$ доби проти $9,9 \pm 1,1$ доби, $1,7 \pm 0,9$ доби та $5,3 \pm 1,3$ доби відповідно; ІТХ 0,19 проти 1,96; 2,6; та 0,77 доби на 100 пацієнто-діб відповідно; найбільше кумулятивне виживання 252,2 доби (95 % ДІ: 207,5-297,1) проти 203,3 доби (95 % ДІ: 164,5-242,1;

94,8 доби (95 % ДІ:54,1-135,5 доби) та 95,0 діб (95 % ДІ:76,4-113,7) і кращі показники якості життя за шкалами фізичного та психологічного компонентів здоров'я. Водночас, не поступається іншим щодо клінічного успіху та динаміки зниження білірубіну.

7. Розроблений алгоритм паліативного лікування хворих з синдромом механічної жовтяниці внаслідок органічних стриктур позапечінкових довчних проток, що передбачає ранги пріоритетності методів мініінвазивного лікування для високих і низьких стриктур на основі оцінки тривалості життя, ризику негативних результатів, та якості життя. Найвищий ранг пріоритету при високих стриктурах належить зовнішньо-внутрішній супрапілярній холангіостомії, при низьких стриктурах – розробленій методиці зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Вибір методу паліативного лікування хворих з органічними стенозами позапечінкових жовчних проток з синдромом механічної жовтяниці має спиратися на розроблений алгоритм, що передбачає ранги пріоритетності методів мініінвазивного лікування для високих і низьких стриктур на основі оцінки тривалості життя, ризику негативних результатів, та якості життя. Найвищий ранг пріоритету при високих стриктурах належить зовнішньо-внутрішній супрапілярній холангіостомії, при низьких стриктурах – розробленій методиці зовнішньо-внутрішнього біліарно-єюнального дренивання.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2002. 416 с.
2. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018 Feb;17(1):17-21. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.01.008.
3. Briggs CD, Peterson M. Investigation and management of obstructive Jaundice. *Surgery (Oxford)* 2007;25:74–80.
4. Kinney TP. Management of ascending cholangitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007;17: 289–306, vi.
5. Fukushima S, Okuno H, Shibatani N, Nakahashi Y, Seki T, Okazaki K. Effect of biliary obstruction and internal biliary drainage on hepatic cytochrome P450 isozymes in rats. *World J Gastroenterol* 2008;14:2556–2560.
6. Ramappa V, Aithal GP. Jaundice: applying lessons from physiology. *Surgery (Oxford)* 2009;27:11–18.
7. Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice. *World J Gastroenterol* 2007;13:6458–6464.
8. Deitch EA, Sittig K, Li M, Berg R, Specian RD. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg* 1990;159:79–84.
9. Fernandez Y Viesca M, Arvanitakis M. Early Diagnosis And Management Of Malignant Distal Biliary Obstruction: A Review On Current Recommendations And Guidelines *Clin Exp Gastroenterol.* 2019 Nov 5;12:415-432. doi: 10.2147/CEG.S195714.
10. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP et al (2001) Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 234(4):507–517 discussion 517

11. Vandenameele LAM, Dhondt E, Geboes KP, Defreyne L (2017) Percutaneous stenting in malignant biliary obstruction caused by metastatic disease: clinical outcome and prediction of survival according to tumor type and further therapeutic options. *Acta Gastroenterol Belg* 80(2):249–255
12. Covey AM, Brown KT Percutaneous transhepatic biliary drainage. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2008 Mar; 11(1):14-20.
13. 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.
14. Scheufele F, Aichinger L, Jäger C, Demir IE, Schorn S, Sargut M, Erkan M, Kleeff J, Friess H, Ceyhan GO. 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.
15. Pancreatic Section, British Society of Gastroenterology, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, Royal College of Pathologists, Special Interest Group for Gastro-Intestinal Radiology. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut* 2005;54 Suppl 5:v1-16.
16. Soares K C, Kamel I, Cosgrove D P et al. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobil Surg Nutr*. 2014;3:18–34.
17. 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.
18. Liu Y, Meng J, Wang J, et al. Repeated rendezvous treatment of PTBD and ERCP in patients with recurrent obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology*. 2010;57:1029–1033.
19. Bokemeyer A, Müller F, Niesert H, Brückner M, Bettenworth D, Nowacki T, Beyna T, Ullerich H, Lenze F. Percutaneous-transhepatic-endoscopic

- rendezvous procedures are effective and safe in patients with refractory bile duct obstruction. *United European Gastroenterol J.* 2019 Apr;7(3):397-404. doi: 10.1177/2050640619825949
20. Takahashi Y, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Igami T, Nimura Y. Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2010;97(12):1860–1866. doi:10.1002/bjs.v97:12
 21. Wang L, Lin N, Xin F et al. 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; 17: 116.
 22. Lorenz JM. Management of Malignant Biliary Obstruction. *Semin Intervent Radiol.* 2016 Dec;33(4):259-267. doi: 10.1055/s-0036-1592330.
 23. Inamdar S, Slattery E, Bhalla R, Sejpal DV, Trindade AJ. Comparison of adverse events for endoscopic vs percutaneous biliary drainage in the treatment of malignant biliary tract obstruction in an inpatient national cohort. *JAMA Oncol.* 2016;2(1):112. doi:10.1001/jamaoncol.2015.3670
 24. Misra SP, Dwivedi M. Reflux of duodenal contents and cholangitis in patients undergoing self-expanding metal stent placement. *Gastrointest Endosc* 2009;70:317-21.
 25. Lee YN, Moon JH, Choi HJ, et al. Effectiveness of a newly designed antireflux valve metal stent to reduce duodenobiliary reflux in patients with unresectable distal malignant biliary obstruction: a randomized, controlled pilot study (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2016;83 (2):404–412. doi:10.1016/j.gie.2015.08.084
 26. Jo JH, Chung MJ, Han DH, Park JY, Bang S, Park SW, Song SY, Chung JB. Best options for preoperative biliary drainage in patients with Klatskin tumors. *Surg Endosc.* 2017 Jan;31(1):422-429. doi: 10.1007/s00464-016-4993-8. Epub 2016 Jun 10.

27. Miura F, Sano K, Wada K, et al. Prognostic impact of type of preoperative biliary drainage in patients with distal cholangiocarcinoma. *Am J Surg.* 2017;214(2):256–261. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.01.010
28. Park CH, Park SW, Jung JH, Jung ES, Kim JH, Park DH. Comparative Efficacy of Various Stents for Palliation in Patients with Malignant Extrahepatic Biliary Obstruction: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2021 Jan 30;11(2):86. doi: 10.3390/jpm11020086
29. Shah SFH, Shah SA, Merchant SA. Investigating temporal patterns of public interest in skin whitening using Google Trends. *Int J Dermatol.* 2021 Apr;60(4):e160-e161. doi: 10.1111/ijd.15380. Epub 2020 Dec 28.
30. Xu C, Lv PH, Huang XE, Sun L, Wang SX, Wang FA. Internal-external percutaneous transhepatic biliary drainage for patients with malignant obstructive jaundice. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(21):9391-4. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.21.9391.
31. Xu C, Huang XE, Wang SX, Lv PH, Sun L, Wang FA. Comparison of infection between internal-external and external percutaneous transhepatic biliary drainage in treating patients with malignant obstructive jaundice. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16:2543–6. [PubMed] [Google Scholar]
32. Сусак Я.М., Палиця Р.Я, Маркулан Л.Ю., Максименко М.В Інфекція жовчновивідних шляхів при паліативному дрениванні у хворих з хілярною злякисною жовтяницею *Медицина невідкладних станів*, 2021, том 17, № , с. 94-101. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230653>
33. Loew BJ, Howell DA, Sanders MK, et al. Comparative performance of uncoated, self-expanding metal biliary stents of different designs in 2 diameters: final results of an international multicenter, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2009;70:445-53.
34. Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. self-expandable metal stents for palliation in malignant biliary obstruction: a series of metaanalyses. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):260–273. doi:10.1038/ajg.2016.512

35. Tringali A, Hassan C, Rota M, Rossi M, Mutignani M, Aabakken L. Covered vs. uncovered self-expandable metal stents for malignant distal biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2018;50(06):631–641. doi:10.1055/s-0043-125062
36. Ung KA, Stotzer PO, Nilsson A, Gustavsson ML, Johnsson E (2013) Covered and uncovered self-expandable metallic Hanarostents are equally efficacious in the drainage of extrahepatic malignant strictures. Results of a double-blind randomized study. *Scand J Gastroenterol* 48(4):459–465
37. Inal M, Akgul E, Aksungur E, et al. Percutaneous self-expandable uncovered metallic stents in malignant biliary obstruction. Complications, follow-up and reintervention in 154 patients. *Acta Radiol*. 2003;44:139–46.
38. Kawakami H, Kondo S, Kuwatani M, et al (2011). Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma: which stent should be selected? *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 18, 630-5. Hu B, Wang TT, Wu J, et al. Antireflux stents to reduce the risk of cholangitis in patients with malignant biliary strictures: a randomized trial. *Endoscopy* 2014;46:120-6.
39. Hu B, Wang TT, Wu J, et al. Antireflux stents to reduce the risk of cholangitis in patients with malignant biliary strictures: a randomized trial. *Endoscopy* 2014;46:120-6.
40. Ferreira LE, Baron TH. Endoscopic stenting for palliation of malignant biliary obstruction. *Expert Rev Med Devices* 2010;7:681-91.
41. Kim DU, Kwon CI, Kang DH, et al. New antireflux self-expandable metal stent for malignant lower biliary obstruction: in vitro and in vivo preliminary study. *Dig Endosc* 2013;25:60-6.
42. Hamada T, Isayama H, Nakai Y, et al. Novel antireflux covered metal stent for recurrent occlusion of biliary metal stents: a pilot study. *Dig Endosc* 2014;26:264-9.
43. Renno A, Abdel-Aziz Y, Ahmed T, Alastal Y, Toseef J, Al-Abboodi Y, Nawras A. Antireflux valve metal stent versus conventional self-expandable metal stent in distal malignant biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis.

- Ann Gastroenterol. 2019 Nov-Dec;32(6):605-613.
doi:10.20524/aog.2019.0427.
44. Дуберман Б.Л., Мизгирёв Д.В., Эпштейн А.М., Поздеев В.Н., Тарабукин А.В. Механическая желтуха опухолевого генеза: подходы к миниинвазивной декомпрессии. *Анналы хирургической гепатологии*. - 2019. - Т.24. - №2. - С. 36-47.
 45. Быков М.И., Завражнов А.А., Катрич А.Н., Петровский А.Н., Попов А.Ю. Синдром механической желтухи: оказание медицинской помощи больным в условиях Краснодарского края (региональные методические рекомендации). - Краснодар. - 2016. - 42 с.
 46. Подолужный В.И. Механическая желтуха: принципы диагностики и современного хирургического лечения // *Фундаментальная и клиническая медицина*. - 2018. - Т. 3. - №2. - С. 82-92.
 47. Rizzo A, Ricci AD, Frega G, Palloni A, DE Lorenzo S, Abbati F, Mollica V, Tavolari S, DI Marco M, Brandi G. How to Choose Between Percutaneous Transhepatic and Endoscopic Biliary Drainage in Malignant Obstructive Jaundice: An Updated Systematic Review and Meta-analysis In Vivo. 2020 Jul-Aug;34(4):1701-1714. doi: 10.21873/invivo.11964.
 48. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A., Cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 64, no. 1, pp. 9–29, 2014
 49. 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* 2017; 96: e5154
 50. Parasher G., Lee J. G. The role of ERCP in pancreatobiliary malignancies. *Advanced Digestive Endoscopy: ERCP*, vol. 6, pp. 120–141, 2006.
 51. van Berkel A., Fockens M., P., Bruno M. J., Palliation of malignant pancreatobiliary obstruction. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 54, pp. 821–837, Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 2005

52. Reisman Y., Gips C. H., Lavelle S. M., Wilson J. H. Clinical presentation of (subclinical) jaundice-the Euricterus project in The Netherlands. United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group. *Hepatology*, vol. 43, no. 11, pp. 1190–1195, 1996.
53. Carriaga M. T., Henson D. E., Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer*, vol. 75, no. 1, pp. 171–190, 1995
54. Chhibber S, Sharma AK, Kumar N, Ghumman S, Puri SK. Pancreatic tumors: prospective evaluation using MR imaging with MR cholangiography and MR angiography. *Indian J Radiol Imaging* 2006;16(4):515–521.
55. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
56. Ferlay JEM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I, Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, Accessed 05 October 2018.
57. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, Labianca R, Lohr JM, Neoptolemos J, Real FX. et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology*. 2015;15(1):8–18. doi: 10.1016/j.pan.2014.10.001.
58. Pereira SP, Oldfield L, Ney A, Hart PA, Keane MG, Pandol SJ, Li D, Greenhalf W, Jeon CY, Koay EJ, Almario CV, Halloran C, Lennon AM, Costello E. Early detection of pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;5(7):698-710. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30416-9
59. Organization WH. World Cancer Report 2014. Accessed 06 October 2018.
60. Kim R, Tsao R, Tan A, Byrne M, Almhanna K, Lazaryan A, et al. A single institution review of adjuvant therapy outcomes for resectable pancreatic adenocarcinoma: outcome and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:1159–1169.

61. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin.* 2000 Jan-Feb;50(1):7-33. doi: 10.3322/canjclin.50.1.7. PMID: 10735013
62. Chung YE, Kim MJ, Park YN, et al. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2009;29(3):683–700.
63. Banales, J. M. 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.* 13, 261–280 (2016).
64. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, Cardinale V, Carpino G, Andersen JB, Braconi C, Calvisi DF, Perugorria MJ, Fabris L, Boulter L, Macias RIR, Gaudio E, Alvaro D, Gradilone SA, Strazzabosco M, Marzioni M, Coulouarn C, Fouassier L, Raggi C, Invernizzi P, Mertens JC, Moncsek A, Rizvi S, Heimbach J, Koerkamp BG, Bruix J, Forner A, Bridgewater J, Valle JW, Gores GJ. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Sep;17(9):557-588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z
65. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24(2):115-125.
66. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2013; 145(6): 1215- 1229.
67. Bertuccio, P. et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Hepatol.* 2019, 71, 104–114.
68. Pamecha V, Patil NS, Kumar S, Rajendran V, Gupta S, Sasturkar SV, Sinha PK, Arora A, Agarwal N, Baghmar S. Upfront pancreaticoduodenectomy in severely jaundiced patients: Is it safe? // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019 Sep 18. doi: 10.1002/jhbp.671.
69. Sassatelli R, Cecinato P, Lupo M, Azzolini F, Decembrino F, Iori V, Sereni G, Tioli C, Cavina M, Zecchini R, Parmeggiani F, Grillo S, Camellini L.

- Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction after failed ERCP in low performance status patients. *Dig Liver Dis.* 2019 Aug 10. pii: S1590-8658(19)30711-X. doi: 10.1016/j.dld.2019.07.009
70. Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH, Hipp HS, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:443–459. [PubMed] [Google Scholar]
 71. 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. of Cancer Research and Therapeutics* 2020. – V. 16. - I. 8. – P. - 99-103
 72. van Vugt, J. L. A. et al. The prognostic value of portal vein and hepatic artery involvement in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *HPB* 20, 83–92 (2018).
 73. de Groen P. C., Gores G. J., LaRusso N. F., Gunderson L. L., Nagorney D. M. Biliary tract cancers. (англ.) // *The New England journal of medicine.* – 1999. – Vol. 341, no. 18. – P. 1368–1378. – DOI:10.1056/NEJM199910283411807.
 74. Lim J. H. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. (англ.) // *AJR. American journal of roentgenology.* - 2003. - Vol. 181, no. 3. - P. 819-827. DOI:10.2214/ajr.181.3.1810819.
 75. Bismuth H., Corlette M. B. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. (англ.) // *Surgery, gynecology & obstetrics.* – 1975. – Vol. 140, no. 2. – P. 170–178. – PMID 1079096
 76. Soto JA, Alvarez O, Lopera JE, Múnica F, Restrepo JC, Correa G. Biliary obstruction: findings at MR cholangiography and cross-sectional MR imaging. *RadioGraphics* 2000;20(2):353–366.
 77. Menias CO, Surabhi VR, Prasad SR, Wang HL, Narra VR, Chintapalli KN. Mimics of cholangiocarcinoma: spectrum of disease. *RadioGraphics* 2008; 28(4):1115–1129.

78. Poduri CD. Jaundice: a brief historical perspective. *Apollo Med* 2014;13:76–79.
79. Lucas WB, Chuttani R. Pathophysiology and current concepts in the diagnosis of obstructive jaundice. *Gastroenterologist* 1995;3:105–118.
80. Wang L, Yu WF. Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2014;52:22–29.
81. Alves J. R., Silva R. C., Guerra S. C. P., Freitas T. T., Souza D. L. B., Amico E. C., “Microbiological analysis of bile in patients with benign and malignant biliopancreatic diseases and its consequences,” *Arquivos de Gastroenterologia*, 2016, - vol. 53, no. 3, pp. 156–162, .
82. Capoor MR, Nair D, Rajni, Khanna G, Krishna SV, Chintamani MS, et al. Microflora of bile aspirates in patients with acute cholecystitis with or without cholelithiasis: A tropical experience. *Braz J Infect Dis* 2008;12:222-5
83. Briggs CD, Peterson M. Investigation and management of obstructive Jaundice. *Surgery (Oxford)* 2007;25:74–80
84. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreatic Surg* 2007;14:15–26.
85. Alturfan AA, Aytac E, Emekli-Alturfan E, Yarat A, Saribeyoglu K, Pekmezci S, et al. Serum total sialic acid as a novel complementary candidate marker of hepatic damage in obstructive jaundice. *Ann Clin Lab Sci* 2014;44:56–61.
86. Uslu A, Tas, li FA, Nart A, Postaci H, Aykas A, Bati H, et al. Human kidney histopathology in acute obstructive jaundice: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1458–1465.
87. Parlesak A, Schaeckeler S, Moser L, Bode C. Conjugated primary bile salts reduce permeability of endotoxin through intestinal epithelial cells and synergize with phosphatidylcholine in suppression of inflammatory cytokine production. *Crit Care Med* 2007;35:2367–2374.

88. Papadopoulos V, Filippou D, Manolis E, Mimidis K. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16:177–186.
89. Захараш М.П., Ничитайло М.Ю., Захараш Ю.М., Стельмах А.І. Пункційні методи під УЗ-контролем в діагностиці та лікуванні захворювань органів черевної порожнини та післяопераційних ускладнень. *Здоров'я України* 2010, тематичний номер, листопад, С 15-18.
90. Харченко В.П. Чрескожные чреспеченочные эндобилиарные декомпрессионные вмешательства при желтухе опухолевой этиологии // В.П. Харченко, Т.А. Лютфилиев, М.А. Кунда // *Мед. радиология.* – 2000. – № 3. – С. 6067.
91. Хирургическое лечение проксимальных опухолей желчных протоков / В.А. Сипливый, А.В. Береснев, С.В. Гринченко [и др.] // *Харківська хірургічна школа.* – 2005. – № 2.1 (17). – С. 9698.
92. Щеголев А.И. Современная TNMклассификация опухолей печени и желчных протоков / А.И. Щеголев, Е.А. Дубова, К.А.Павлов // *Мед. визуализация.* – 2011. – № 2. – С. 812.
93. Results of surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma: a singlecenter experience / G. Ercolani, G.L. Grazi, M. Ravaioli [et al.] // *HPB.* – 2004. – Vol. 6, № 1. – P. 26.
94. Kim JY, Lee JM, Han JK, et al. Contrast-enhanced MRI combined with MR cholangiopancreatography for the evaluation of patients with biliary strictures: differentiation of malignant from benign bile duct strictures. *J Magn Reson Imaging* 2007;26(2): 304–312.
95. Al-Mofleh IA, Aljebreen AM, Al-Amri SM, et al. Biochemical and radiological predictors of malignant biliary strictures. *World J Gastroenterol* 2004; 10(10):1504–1507.
96. Saluja SS, Sharma R, Pal S, Sahni P, Chattopadhyay TK. Differentiation between benign and malignant hilar obstructions using laboratory and radiological investigations: a prospective study. *HPB (Oxford)* 2007;9(5):373–382.

97. Бойко В.В. Клинико-анатомическое обоснование радикальных операций при раке внепеченочных желчных путей / В.В. Бойко, А.В. Малоштан // Харківська хірургічна школа. – 2008. – № 4(31). – С. 105-113
98. Гарматина О. Ю. Современные методы неинвазивной визуализации желчевыводящих путей / О. Ю. Гарматина // Клін. та експериментальна патологія. – 2014. – Т. 13, № 2 (48) . – С. 199-204.
99. Dorrell R, Pawa S, Zhou Y, Lalwani N, Pawa R. The Diagnostic Dilemma of Malignant Biliary Strictures. *Diagnostics (Basel)*. 2020 May 25;10(5):337. doi: 10.3390/diagnostics10050337
100. Blackbourne LH, Earnhardt RC, Siström CL, Abbitt P, Jones RS The sensitivity and role of ultrasound in the evaluation of biliary obstruction. *Am Surg*. 1994 Sep; 60(9):683-90.
101. Клиника, диагностика и лечение опухолей внепеченочных желчных протоков / А.А. Шалимов, В.М. Копчак, А.И. Дронов [и др.] // Клін. хірургія. – 2001. – № 6. – С. 1114.
102. Бурневич Э. Холангиокарцинома и карцинома желчных протоков // *Врач*. – 2004. – № 11. – С. 1822.
103. Опухоль Клацкина: проблемы диагностики и лечения / А.П. Седов, И.П. Парфенов, А.М. Мишустин [и др.] // *Анналы хир. гепатологии*. – 2006. – Т. 11, № 3. – С. 1116.
104. Ярешко В.Г. Возможности интервенційної сонографії в діагностиці і лікуванні раку позапечінкових жовчних шляхів / В.Г. Ярешко, С.Г. Живиця // *Шпитал. хірургія*. – 2004. – № 2. – С. 606-2.]
105. Masci E, Toti G, Mariani A, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2): 417–423.
106. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102(8):1781–1788.

107. Chang HY, Liu B, Wang YZ, Wang WJ, Wang W, Li D, Li YL. Percutaneous transhepatic cholangiography versus endoscopic retrograde cholangiography for the pathological diagnosis of suspected malignant bile duct strictures. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(11):e19545. doi: 10.1097/MD.00000000000019545.
108. Sureka B, Mukund A. Review of imaging in post-laparoscopy cholecystectomy complications. *Indian J Radiol Imaging*. 2017 Oct-Dec;27(4):470-481. doi: 10.4103/ijri.IJRI_489_
109. Altman A, Zangan SM. Benign Biliary Strictures. *Semin Intervent Radiol*. 2016 Dec;33(4):297-306. doi: 10.1055/s-0036-1592325.
110. Thomas S, Jahangir K. Noninvasive Imaging of the Biliary System Relevant to Percutaneous Interventions. *Semin Intervent Radiol*. 2016 Dec;33(4):277-282. doi: 10.1055/s-0036-1592328.
111. Mathew RP, Moorkath A, Basti RS, Suresh HB Value and Accuracy of Multidetector Computed Tomography in Obstructive Jaundice.. *Pol J Radiol*. 2016 Jun 28;81:303-9. doi: 10.12659/PJR.896680.
112. Саенко В.Ф. Новые возможности хирургического лечения опухоли Клацкина и обширного очагового поражения печени / В.Ф. Саенко, О.Г. Котенко // *Клін. хірургія*. – 2006. – № 7. – С. 512.
113. Ferrucci JT. MRI and MRCP in pancreaticobiliary malignancy. *Ann Oncol* 1999;10(suppl 4):18–19.
114. Choi JY, Lee JM, Lee JY, Kim SH, Lee MW, Han JK, Choi BI Navigator-triggered isotropic three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of malignant biliary obstructions: comparison with direct cholangiography. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Jan; 27(1):94-101
115. Souftas V, Kozadinos A, Mantatzis M, Prassopoulos P. The use of CT or MRI for the one-stage placement of stents in biliary obstructions. *Diagn Interv Radiol* 2010;16(3):241–244.

116. Rösch T, Meining A, Frühmorgen S, Zillinger C, Schusdziarra V, Hellerhoff K, Classen M, Helmberger H A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc.* 2002 Jun; 55(7):870-6.
117. Which imaging modalities should be used for biliary strictures of unknown aetiology? Domagk D, Wessling J, Conrad B, Fischbach R, Schleicher C, Böcker W, Senninger N, Heinecke A, Heindel W, Domschke W, Kucharzik T *Gut.* 2007 Jul; 56(7):1032.
118. Materne R, Van Beers BE, Gigot JF, Jamart J, Geubel A, Pringot J, Deprez P Extrahepatic biliary bstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopic ultrasonography. *Endoscopy.* 2000 Jan; 32(1):3-9.
119. Heinzow HS¹, Kammerer S¹, Rammes C¹, Wessling J¹, Domagk D¹, Meister T¹. Comparative analysis of ERCP, IDUS, EUS and CT in predicting malignant bile duct strictures. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 14;20(30):10495-503. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10495.
120. Meister T, Heinzow HS, Woestmeyer C, Lenz P, Menzel J, Kucharzik T, Domschke W, Domagk D. Intraductal ultrasound substantiates diagnostics of bile duct strictures of uncertain etiology. *World J Gastroenterol.* 2013;19:874–881.
121. Pu LZ, Singh R, Loong CK, de Moura EG. Malignant Biliary Obstruction: Evidence for Best Practice. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:3296801. doi: 10.1155/2016/3296801
122. Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-Ek T et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol.* 2013;28:593–607.
123. Shin HR, Oh JK, Masuyer E et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: An update focusing on risk factors. *Cancer Sci.* 2010; 101: 579–85.
124. Blechacz B, Komuta M, Roskams et al. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8: 512–22.
125. Ившин В.Г. с соавт., 2000; Чернышев В.Н., Романов ВЕ., 2001;

126. Burckhardt, H., and Muller, W. (1921). Versuche uber die Punktion der Gallenblase und ihre Rontgendarstellung. *Deutsche Zeitschrift fur Chirurgie*, 162, 168-197.
127. Huard, P., and Do-Xuan-Hop (1937). La ponction transhepatique des canaux biliaires. *Bulletin de la Societe Medico-Chirurgicale de L'Indochine*, 15, 1090-1100.
128. Wechsler R. L., and Wechsler, L. (1975). The first application of transhepatic cholangiography to the localisation of liver or biliary tract pathology: Hanoi, 1937. *American Journal of Digestive Diseases*, 20, 699-700.
129. Seldinger S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol.* 1953 May;39(5):368-76. doi: 10.3109/0001692530913672
130. Remolar, J., Katz, S., Rybak, B., and Pellizari, O. (1956). Percutaneous transhepatic cholangiography. *Gastroenterology*, 31, 39-46.
131. Varela Fuentes B, Bertoni C, Polero J. Liver needle cholangiography. *Prensa Med Argent.* 1957 Sep 20;44(38):2873-83.
132. Weichel, K-L. (1964). Percutaneous transhepatic cholangiography: technique and application. *Acta Chirurgica Scandinavica*, suppl. 330, 1-99.
133. Glenn F, Evans JA, Mujahed Z, Thorbjarnarson B. Percutaneous transhepatic cholangiography. *Ann Surg.* 1962;156:451-462. doi: 10.1097/00000658-196209000-00012.
134. Arner O, Hagberg S, Seldinger SI. Percutaneous transhepatic cholangiography: Puncture of dilated and nondilated bile ducts under roentgen television control. *Surgery.* 1962;52:561-71.
135. Seldinger S.I. Percutaneous transhepatic cholangiography // *Acta radiologica* (Stockholm). – 1966. – p. 253.
136. Okuda K, Tanikawa K, Emura T, et al: Nonsurgical, percutaneous transhepatic cholangiography: Diagnostic significance in medical problems of the liver. *Dig Dis* 19:21-36, 1974.

137. Safrany L, et al: Endoscopic retrograde cholangiography. *GasfroinfesfEndosc* 19: 163, 1973.
138. Molnar W., Stockum A.E. Relief of obstructive jaundice through percutaneous transhepatic catheter: a new therapeutic method // *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 1974. V. 122. P. 356–367.
139. Burcharth F. A new endoprosthesis for nonoperative intubations of the biliary tract in malignant obstructive jaundice// *Surg. Gynec. Obst.* – 1978. – Vol. 146 – P. 76-78.
140. Haaga JR, Alfidi RJ (1976) Precise biopsy localization by computed tomography. *Radiology* 118:603–607
141. Makuuchi M, Beppu T, Kamiya K, Futagawa S, Sugiura M, Wada T, Abe H, Nishina T, Muroi T. Echo guided percutaneous transhepatic cholangiography with puncture transducer. *Jpn J Surg.* 1978 Sep;8(3):165-75. doi: 10.1007/BF02469441.
142. Teplick SK, Wolferth CC Jr, Hayes MF Jr, Amrom G. Balloon dilatation of benign postsurgical biliary-enteric anastomotic strictures. *Gastrointest Radiol.* 1982;7(4):307-10. doi: 10.1007/BF01887661.
143. Coons HG. Self-expanding stainless steel biliary stents *Radiology.* 1989 Mar;170(3 Pt 2):979-83. doi: 10.1148/radiology.170.3.2916066.
144. Tipaldi L. A simplified percutaneous hepatogastric drainage technique for malignant biliary obstruction. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1995 Sep-Oct;18(5):333-6. doi: 10.1007/BF00203688.
145. Parsi MA. Common controversies in management of biliary strictures. *World J Gastroenterol.* 2017 Feb 21;23(7):1119-1124. doi: 10.3748/wjg.v23.i7.1119.
146. Rey JF et al., Guidelines of the French Society of Digestive Endoscopy: biliary stenting. *Endoscopy*, 2002, 34; 169-173
147. Coons H. Metallic stents for the treatment of biliary obstruction: a report of 100 cases // *CVIR.* – 1992. – Vol. 15 – P.367-374.
148. van Delden OM, Laméris JS Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol.* 2008 Mar; 18(3):448-56.

149. Hong W, Chen X, Wu W-Z, Zhu Q, Chen X. Metal versus plastic stents for malignant biliary obstruction: an update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(5):496–500. doi:10.1016/j.clinre.2012.12.002
150. Walter D, PGAVB, GroenenMJ, et al. Cost efficacy of metal stents for palliation of extrahepatic bile duct obstruction in a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015;149(1):130–138. doi:10.1053/j.gastro.2015.03.012
151. Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A et al. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: A randomized controlled trial. *Gastrointest. Endosc.* 2012; 76: 93–9.
152. Palytsya R., Markulan L., Tsema Ie., Dubenko D., Batiuk A., Susak Ya. Dynamics of the serum bilirubin level during bile ducts drainage in patients with hilar tumor stenosis and jaundice. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021;11(03): 154-167. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.03.016>
153. Teng F, Xian YT, Lin J et al. Comparison of unilateral with bilateral metal stenting for malignant hilar biliary obstruction. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2019; 29: 43–8.
154. Iwano H, Ryozaawa S, Ishigaki N et al. Unilateral versus bilateral drainage using self-expandable metallic stent for unresectable hilar biliary obstruction. *Digest Endosc.* 2011;23:43–48.
155. Thornton RH, Ulrich R, Hsu M, et al. Outcomes of patients undergoing percutaneous biliary drainage to reduce bilirubin for administration of chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23: 89-95.
156. Schmassmann A, von Gunten E, Knuchel J, Scheurer U, Fehr HF and Halter F: Wallstents versus plastic stents in malignant biliary obstruction: effects of stent patency of the first and second stent on patient compliance and survival. *Am J Gastroenterol* 91: 654 659, 1996.
157. Zhang GY, Li WT, Peng WJ, Li GD, He XH, Xu LC. Clinical outcomes and prediction of survival following percutaneous biliary drainage for malignant

- obstructive jaundice. *Oncol Lett.* 2014 Apr;7(4):1185-1190. doi: 10.3892/ol.2014.1860
158. Jang SI, Hwang JH, Lee KH et al. Percutaneous biliary approach as a successful rescue procedure after failed endoscopic therapy for drainage in advanced hilar tumors. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32: 932–8.
159. Zhang JX, Liu J, Wang B, Liu S, Zu QQ, Shi HB. Retrospective comparison of different percutaneous approaches to manage occluded primary uncovered self-expandable metal stents in patients with unresectable malignant hilar biliary obstruction. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Nov;54(11):1397-1402. doi: 10.1080/00365521.2019.1683602
160. Isayama H, Hamada T, Yasuda I, et al. TOKYO criteria 2014 for transpapillary biliary stenting. *Dig Endosc.* 2015;27(2):259–264.
161. Inal M, Akgul E, Aksungur E, et al. Percutaneous self-expandable uncovered metallic stents in malignant biliary obstruction. Complications, follow-up and reintervention in 154 patients. *Acta Radiol.* 2003;44:139–46. PMID: 12694096
162. Levy JL, Sudheendra D, Dagli M, Mondschein JI, Stavropoulos SW, Shlansky-Goldberg RD, Trerotola SO, Teitelbaum U, Mick R, Soulen MC Percutaneous biliary drainage effectively lowers serum bilirubin to permit chemotherapy treatment. *Abdom Radiol (NY).* 2016 Feb;41(2):317-23. doi: 10.1007/s00261-015-0580-z.
163. Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA. Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. *J Vasc Interv Radiol.* 2003;14:S199–202. [PubMed] [Google Scholar]
164. Isayama H, Yasuda I, Tan D. Current strategies for endoscopic management of acute cholangitis. *Dig. Endosc.* 2017; 29: 70–7.
165. Rerknimitr R., Fogel E. L., Kalayci C., Esber E., Lehman G. A., Sherman S. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2002;56(6):885–889. doi: 10.1016/S0016-5107(02)70365-9.

166. Kawakami H, Kondo S, Kuwatani M, et al (2011). Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma: which stent should be selected? *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 18, 630-5.
167. Chen M., Wang L., Wang Y., et al. Risk factor analysis of post-ERCP cholangitis: a single-center experience. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2018;17(1):55–58. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.01.002
168. Peixoto A., Silva M., Macedo G. Cholangitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a rare complication? *Rev Esp Enferm Dig* 2017, Vol. 109, N.º 7, pp. 536-537. DOI: 10.17235/reed.2017.4771/2016
169. Yu H, Yuanyuan S, Guo Z, Xing W, Si T, Guo X, Liu F. Multifactorial analysis of biliary infection after percutaneous transhepatic biliary drainage treatment of malignant biliary obstruction. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(7):1503-1508. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_256_18.
170. Negm A. A., Schott A., Vonberg R. P., et al. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010;72(2):284–291. doi: 10.1016/j.gie.2010.02.043
171. Dhondt E, Vanlangenhove P, Geboes K, Vandenabeele L, Van Cauwenberghe L, Defreyne L. No evidence of improved efficacy of covered stents over uncovered stents in percutaneous palliation of malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective randomized trial. *Eur Radiol*. 2020 Jan;30(1):175-185. doi: 10.1007/s00330-019-06374-7. Epub 2019 Aug 5.
172. Weber A, Gaa J, Rosca B, Born P, Neu B, Schmid RM, Prinz C: Complications of percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with dilated and nondilated intrahepatic bile ducts. *Eur J Radiol* 2009; 72: 412– 417.
173. ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V., Khashab M. A., et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;85(1):32–47. doi: 10.1016/j.gie.2016.06.051
174. Melzer M., Toner R., Lacey S., Bettany E., Rait G. Biliary tract infection and bacteraemia: presentation, structural abnormalities, causative organisms and

- clinical outcomes. *Postgraduate Medical Journal*. 2007;83(986):773–776. doi: 10.1136/pgmj.2007.064683
175. Kaya M., Beştaş R., Bacalan F., Bacaksız F., Arslan E. G., Kaplan M. A. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(27):3585–3589. doi: 10.3748/wjg.v18.i27.3585.
176. Behar J. Physiology and Pathophysiology of the Biliary Tract: The Gallbladder and Sphincter of Oddi—A Review *ISRN Physiology Volume 2013*. – P.15 doi.org/10.1155/2013/837630
177. Буторова Л.И. Синдром дуоденальной гипертензии; клиническое значение и лечение // Двенадцатиперстная кишка в норме и патологии: современное состояние проблемы и клинические перспективы (XI Рос. гастроэнтерол. неделя).— М.: [б. и.], 2005.— С. 17–30.
178. Pitt H.A, Nakeeb A., Bile secretion and pathophysiology of biliary tract obstruction in Blumgart's *Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*, 2 Volume Set (Sixth Edition), 2017, P. 1927
179. Leung JW, Liu YL, Chan RC, et al. Effects of adherence factors and human bile on bacterial attachment and biliary stent blockage: an in vitro study. *Gastrointest Endosc* 2002;56:72-7.
180. Sakata J, Shirai Y, Tsuchiya Y et al. Preoperative cholangitis independently increases in-hospital mortality after combined major hepatic and bile duct resection for hilar cholangiocarcinoma. *Langenbeck Arch Surg*. 2009;394:1065–1072. [PubMed] [Google Scholar]
181. Polydorou AA, Chisholm EM, Romanos AA et al. A comparison of right versus left hepatic duct endoprosthesis insertion in malignant hilar biliary obstruction. *Endoscopy* 1989; 21: 266–71.
182. Dowsett JF, Vaira D, Hatfield AR et al. Endoscopic biliary therapy using the combined percutaneous and endoscopic technique. *Gastroenterology* 1989; 96: 1180–6.

183. De Palma G D, Galloro G, Siciliano S et al. 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;53:547–55
184. De Palma GD, Pezzullo A, Rega M et al. Unilateral placement of metallic stents for malignant hilar obstruction: a prospective study. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58: 50–3.
185. Vienne A, Hobeika E, Gouya H et al. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:728–735
186. Yongjiang Ba, Ping Yue, Joseph W. Leung, Haiping Wang, Yanyan Lin, Bing Bai, Xiaoliang Zhu, Lei Zhang, Kexiang Zhu, Wenhui Wang, Wenbo Meng, Wence Zhou, Ying Liu, Xun Li Percutaneous transhepatic biliary drainage may be the preferred preoperative drainage method in hilar cholangiocarcinoma. *Endosc Int Open.* 2020 Feb; 8(2): E203–E210. Published online 2020 Jan 22. doi: 10.1055/a-0990-9114 PMID: PMC6976325
187. Puli SR, Kalva N et al. Bilateral and unilateral stenting for malignant hilar obstruction: A systematic review and metaanalysis. *Indian J. Gastroenterol.* 2013; 32: 355–62.
188. Chang G, Xia FF, Li HF et al. Unilateral versus bilateral stent insertion for malignant hilar biliary obstruction. *Abdom. Radiol. (NY)* 2017; 42: 2745–51.
189. Lee TH, Lee SJ, Moon JH et al. Technical tips and issues of biliary stenting, focusing on malignant hilar obstruction. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2014; 60: 135–49.
190. Crosara Teixeira M, Mak MP, Marques DF, Capareli F, Carnevale FC, Moreira AM, Ribeiro U Jr, Ceconello I, Hoff PM Percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with advanced solid malignancies: prognostic factors and clinical outcomes. *J Gastrointest Cancer.* 2013 Dec; 44(4):398-403.
191. Saad WE, Wallace MJ, Wojak JC, Kundu S, Cardella JF. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography, biliary drainage, and

- percutaneous cholecystostomy. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(6):789–795. doi: 10.1016/j.jvir.2010.01.012.
192. Paik WH, Park YS, Hwang JH, 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;69:55–62.
193. Lee SH, Park JK, Yoon WJ et al. Optimal biliary drainage for inoperable Klatskin's tumor based on Bismuth type. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 3948–55.
194. Moole H, Dharmapuri S, Duvvuri A et al. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in palliation of advanced malignant hilar obstruction: A meta-analysis and systematic review. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 2016, 4726078.
195. Rerknimitr R1, Kladcharoen N, Mahachai V, et al. Result of endoscopic biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:518–523.
196. Tang Z, Yang Y, Meng W, Li Xю Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct; 96 (43):e8372. doi:10.1097/MD.0000000000008372.PMID: 29069029
197. Ishiwatari H, Hayashi T, Ono M et al. Newly designed plastic stent for endoscopic placement above the sphincter of Oddi in patients with malignant hilar biliary obstruction. *Dig. Endosc.* 2013; 25(Suppl 2): 94–9.
198. Сусак Я.М., Палиця Р.Я, Маркулан Л.Ю., Дирда О. О. Паліативне хірургічне лікування хворих з проксимальним пухлинним ураженням жовчних проток і синдромом жовтяниці *Klinichna khirurgiia.* 2020 November/December; 87(11-12):40-47. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.11-12.40
199. O'Brien S, Bhutiani N, Egger ME, Brown AN, Weaver KH, Kline D, Kelly LR, Scoggins CR, Martin RCG 2nd, Vitale GC. Comparing the efficacy of initial percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic retrograde

- cholangiopancreatography with stenting for relief of biliary obstruction in unresectable cholangiocarcinoma. *Surg Endosc.* 2020 Mar;34(3):1186-1190. doi: 10.1007/s00464-019-06871-2. Epub 2019 May 28. PMID: 31139984
200. Lee TH, Moon JH, Park SH Biliary stenting for hilar malignant biliary obstruction *Digestive Endoscopy* 2020; 32: 275–286 doi: 10.1111/den.13549. Epub 2019 Dec 18.
201. Tian X, Zhang Z, Li W. Internal drainage versus external drainage in palliation of malignant biliary obstruction: a meta-analysis and systematic review. *Arch Med Sci.* 2020 Apr 6;16(4):752-763. doi: 10.5114/aoms.2020.94160.
202. Yao, K. J., Jabbour, S., Parekh, N., Lin, Y. & Moss, R. A. Increasing mortality in the United States from cholangiocarcinoma: an analysis of the National Center for Health Statistics Database. *BMC Gastroenterol.* 16, 117 (2016).
203. Van Laethem JL, De Broux S, Eisendrath P, Cremer M, Le Moine O, Devière J Clinical impact of biliary drainage and jaundice resolution in patients with obstructive metastases at the hilum. *Am J Gastroenterol.* 2003 Jun; 98(6):1271-7
204. Gamanagatti S, Singh T, Sharma R, Srivastava DN, Dash NR, Garg PK Unilobar Versus Bilobar Biliary Drainage: Effect on Quality of Life and Bilirubin Level Reduction. *Indian J Palliat Care.* 2016 Jan-Mar; 22(1):50-62.
205. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW, MacRae KD, Houghton J, Lennon CA Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet.* 1987 Jul 11; 2(8550):57-62.
206. Guda NM, Freeman ML. Lee LS, editor *ERCP and EUS: A Case-Based Approach.* New York: Springer; 2015. Overview of ERCP Complications: Prevention and Management; pp. 37–56. [Google Scholar]
207. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clin Endosc.* 2012;45:305–312. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

208. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:845–864. [PubMed] [Google Scholar]
209. Pekköz M. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review for prevention and treatment. *World J Gastroenterol.* 2019 Aug 7;25(29):4019-4042. doi: 10.3748/wjg.v25.i29.4019.
210. Mine T, Morizane T, Kawaguchi Y, Akashi R, Hanada K, Ito T, Kanno A, Kida M, Miyagawa H, Yamaguchi T, Mayumi T, Takeyama Y, Shimosegawa T. Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2017;52:1013–1022. [PubMed] [Google Scholar]
211. Wang AY. Medications and Methods for the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017;13:188–191. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
212. Fogel EL, Eversman D, Jamidar P, Sherman S, Lehman GA. Sphincter of Oddi dysfunction: pancreaticobiliary sphincterotomy with pancreatic stent placement has a lower rate of pancreatitis than biliary sphincterotomy alone. *Endoscopy.* 2002;34:280–285. [PubMed] [Google Scholar]
213. Wang P, Li ZS, Liu F, Ren X, Lu NH, Fan ZN, Huang Q, Zhang X, He LP, Sun WS, Zhao Q, Shi RH, Tian ZB, Li YQ, Li W, Zhi FC. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:31–40. [PubMed] [Google Scholar]
214. Silviera ML, Seamon MJ, Porshinsky B, Prosciak MP, Doraiswamy VA, Wang CF, Lorenzo M, Truitt M, Biboa J, Jarvis AM, Narula VK, Steinberg SM, Stawicki SP. Complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a comprehensive clinical review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009;18:73–82. [PubMed] [Google Scholar]
215. Elmunzer BJ. Reducing the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Dig Endosc.* 2017;29:749–757. [PubMed] [Google Scholar]

216. Freeman ML. Pancreatic stents for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1354–1365. [PubMed] [Google Scholar]
217. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP, Jr, Montes H, Roston AD, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW, Van Dam J, Hughes M, Carr-Locke DL. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:652–656. [PubMed] [Google Scholar]
218. Elmunzer BJ. Prevention of ERCP-induced Pancreatitis. *The Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*; 2015. [Google Scholar]
219. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, Khashab MA, Kalloo AN, Singh VK. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:143–149.e9. [PubMed] [Google Scholar]
220. Johnson KD, Perisetti A, Tharian B, Thandassery R, Jamidar P, Goyal H, Inamdar S. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Complications and Their Management Strategies: A "Scoping" Literature Review. *Dig Dis Sci.* 2020 Feb;65(2):361-375. doi: 10.1007/s10620-019-05970-3. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31792671
221. Борисов А.Е., Борисова Н.А., Верховский В.С. Эндобилиарные вмешательства в лечении механической желтухи. –СПб: Эскулап, 1997. – 152 с.
222. Simmons DT, Baron TH, Petersen BT. A novel endoscopic approach to brachytherapy in the management of Hilar cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol*, 2006 64, 1792-96.
223. Dakshit D., Mukherjee A. Superiority of internal external drainage over external drainage in PTBD in palliative biliary decompression: our experience in a tertiary hospital. *PJR* 2018; 28(3): 180-187
224. Westwood DA, Fernando C, Connor SJ. Internal-external percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary obstruction: a retrospective

- analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2010 Apr;54(2):108-10. doi: 10.1111/j.1754-9485.2010.02147.x.PMID: 20518872
225. Кулезнева Ю.В. Чрескожные вмешательства в абдоминальной хирургии. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 192 с
226. Охотников О.И., Яковлева М.В., Григорьев С.Н., Пахомов В.И. Супрапапиллярное и транспапиллярное наружно-внутреннее дренирование желчного дерева при синдроме механической желтухи опухолевого генеза *Российский онкологический журнал.* 2018; 23 (1), С. 14-19 DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-1-14-19>
227. Kloek J J, Na V DG, Aziz Y et al. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2010;14:119–125.
228. Сусак Я.М., Маркулан Л.Ю., Палиця Р.Я, Наружно-внутреннее билиарно-юнональное дренирование при паллиативном лечении дистальной механической желтухи *Хирургия Восточная Европа,* 2021, том 10, № 2, С. 205-219.
229. Perez-Johnston R, Deipolyi AR, Covey AM. Percutaneous biliary interventions. *Gastroenterol Clin N Am.* 2018;47(3):621–641.
230. Saluja SS, Gulati M, Garg PK, et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for gallbladder cancer: a randomized trial and quality of life assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:944–950.
231. Robson PC, Heffernan N, Gonen M, Thornton R, Brody LA, Holmes R, Brown KT, Covey AM, Fleischer D, Getrajdman GI, Jarnagin W, Sofocleous C, Blumgart L, D'Angelica M. Prospective study of outcomes after percutaneous biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Ann Surg Oncol.* 2010 Sep;17(9):2303-11. doi: 10.1245/s10434-010-1045-9
232. Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc.* 2002 Dec; 56(6):835-41.

233. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–376.
234. Heffernan N, Cella D, Webster K, Odom L, Martone M, Passik S, Bookbinder M, Fong Y, Jarnagin W, Blumgart L. Measuring health-related quality of life in patients with hepatobiliary cancers: the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary questionnaire. *J Clin Oncol*. 2002 May 1; 20(9):2229-39.
235. Yosipovitch G, Zucker I, Boner G, Gafter U, Shapira Y, David M. A questionnaire for the assessment of pruritus: validation in uremic patients. *Acta Derm Venereol*. 2001 May; 81(2):108-11.
236. Barkay O, Mosler P, Schmitt CM, Lehman GA, Frakes JT, Johanson JF, Qaseem T, Howell DA, Sherman S. Effect of endoscopic stenting of malignant bile duct obstruction on quality of life. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Jul;47(6):526-31. doi: 10.1097/MCG.0b013e318272440e.
237. Zhou Z, Li J., Liu H., Wu D., Xu Y., Xia Y., Lu J., Guo C., Zhou Y. Quality of life and survival of patients with malignant bile duct obstruction following different ERCP based treatments. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(5):8821-8832
238. Zou ZH and Ye ZX. A study about quality of life for Malignant obstructive jaundice patients with different treatments. *Sec Milit Med Univ* 2012; 1-129.
239. Walter D, van Boeckel PG, Groenen MJ, Weusten BL, Witteman BJ, Tan G, Brink MA, Nicolai J, Tan AC, Alderliesten J, Venneman NG, Laleman W, Jansen JM, Bodelier A, Wolters FL, van der Waaij LA, Breumelhof R, Peters FT, Scheffer RC, Steyerberg EW, May AM, Leenders M, Hirdes MM, Vleggaar FP, Siersema PD. Higher quality of life after metal stent placement compared with plastic stent placement for malignant extrahepatic bile duct obstruction: a randomized controlled trial *Eur J Gastroenterol Hepatol* . 2017 Feb;29(2):231-237. doi: 10.1097/MEG.0000000000000762.
240. Castiglione D, Gozzo C, Mammino L, Failla G, Palmucci S, Basile A. Health-Related Quality of Life evaluation in "left" versus "right" access for

- percutaneous transhepatic biliary drainage using EORTC QLQBIL-21 questionnaire: a randomized controlled trial. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Apr;45(4):1162-1173. doi: 10.1007/s00261-019-02136-7.
241. Kaupp-Roberts SD, Yadegarfar G, Friend E, et al. Validation of the EORTC QLQ-BIL21 questionnaire for measuring quality of life in patients with cholangiocarcinoma and cancer of the gallbladder. *British Journal of Cancer*. 2016;115(9):1032-1038.
242. Friend E, Yadegarfar G, Byrne C, Johnson CD, Sezer O, Pucciarelli S, Pereira SP, Chie WC, Banfield A, Ramage JK; EORTC Quality of Life Group. Development of a questionnaire (EORTC module) to measure quality of life in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder cancer, the EORTC QLQ-BIL21 *Br J Cancer*. 2011 Feb 15;104(4):587-92. doi: 10.1038/sj.bjc.6606086.
243. Mine T, Morizane T, Kawaguchi Y, Akashi R, Hanada K, Ito T, Kanno A, Kida M, Miyagawa H, Yamaguchi T, Mayumi T, Takeyama Y, Shimosegawa T. Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2017 Sep;52(9):1013-1022. doi: 10.1007/s00535-017-1359-5
244. Talukdar A., Barman R, Purkayastha J., et al. Bacteriological profile of patients with periampullary cancer and effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora // *Clinical cancer investigation Journal – 2019.- N. 8. – V. 5. - Page : 182-185*
245. A-Bahrani AZ, Holt A, Hamade AM, et al. Acute pancreatitis: an under-recognized risk of percutaneous transhepatic distal biliary intervention. *HPB (Oxford)* 2006;8(6):446-50.
246. 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;104:e182-8.
247. Iacono C, Ruzzenente A, Campagnaro T, Bortolasi L, Valdegamberi A, Guglielmi A. Role of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidates for pancreatoduodenectomy or hepatic resection: highlights and drawbacks. *Ann Surg*. 2013;257:191–204

248. 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): 378–387.
249. Geenen J. E., Hogan W. J., Stewart E. T., Dodds W. J., Arndorffer R. C., “ERCP manometry of the sphincter of Oddi,” in The Papilla Vater and Its Diseases, M. Classen, J. E. Geenen, and K. Kawai, Eds., pp. 92–98, Witzstrock, Köln, Germany, 1979
250. Cotton P. B., Tarnasky P., Sphincter of Oddi Disorders. Sphincter Manometry in Clinical Gastrointestinal Endoscopy (Third Edition), 2019. – 747 P.
251. Витебский Я.Д. Основы клапанной гастроэнтерологии / Я. Д. Витебский. - Челябинск : Юж.-Урал. кн. изд-во, 1986. – 126 с.;
252. Каримов Ш. И. Эндобилиарные вмешательства в диагностике и лечении больных с механической желтухой. Ташкент: Издательство им. Ибн Сины, 1994. 239 с.
253. Шаповальянц С. Г., Цкаев А. Ю., Грушко Г. В. Выбор метода декомпрессии желчных путей при механической желтухе // Анналы хир. гепатологии. 1997. Т. 2. С. 117-122.
254. Katabathina VS, Dasyam AK, Dasyam N, Hosseinzadeh K. Adult Bile Duct Strictures: Role of MR Imaging and MR Cholangiopancreatography in Characterization Radiographics. 2014 May-Jun;34(3):565-86. doi: 10.1148/rg.343125211
255. Afdhal NH. Diseases of the gallbladder and bile ducts. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2011.

ДОДАТОК 1
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ
здобувача Палиці Р.Я.

Основні наукові праці:

1. Сусак Я.М., Палиця Р.Я, Маркулан Л.Ю., Максименко М.В Інфекція жовчновивідних шляхів при паліативному дрениванні у хворих з хілярною злоякісною жовтяницею Медицина невідкладних станів, 2021, том 17, № , с. 94-101. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230653>.
2. Palytsya R., Markulan L., Tsema Ie., Dubenko D., Batiuk A., Susak Ya. Dynamics of the serum bilirubin level during bile ducts drainage in patients with hilar tumor stenosis and jaundice. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(03): 154-167. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.03.016>.
3. Сусак Я.М., Палиця Р.Я, Маркулан Л.Ю., Дирда О. О. Паліативне хірургічне лікування хворих з проксимальним пухлинним ураженням жовчних проток і синдромом жовтяниці Klinichna khirurgiia. 2020 November/December; 87(11-12):40-47. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.11-12.40.
4. Сусак Я.М., Маркулан Л.Ю., Палиця Р.Я, Наружно-внутреннее билиарно-еюнальное дренирование при паллиативном лечении дистальной механической желтухи Хирургия Восточная Европа, 2021, том 10, № 2, С. 205-219.

Апробація результатів дисертації:

1. Сусак Я.М., Палиця Р.Я., Маркулан Л.Ю. Біліарно-еюнальне дренивання жовчних проток при паліативному лікуванні злоякісної дистальної механічної жовтяниці. Міжнародної науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної хірургії: загальна, пластична та судинна хірургії». Київ, 30 – 31 жовтня 2021 р.

2. Сусак Я.М., Палиця Р.Я., Маркулан Л.Ю. Біліарно-єюнальне дренивання при паліативному лікуванні міханічної жовтяниці. XXX Ювілейна Міжнародна медична виставка Public Health. Київ, 6-8 жовтня, 2021 р.
3. Палиця Р. Я. Хоменко І. П. Гарматіна О. Ю Черезшкірна-черезпечінкова холангіостомія в комплексному діагностично-лікувальному підході при пухлинах жовчних протоків воріт печінки. VI Національний конгрес з міжнародною участю «Радіологія в Україні-2018» м. Ірпінь, 28-30 березня, 2018 р.
4. Палиця Р. Я. Хоменко І. П. Гибало Р. Використання мініінвазивних методик при лікуванні пацієнтів із високими та низькими блоками позапечінкових жовчних протоків при синдромі механічної жовтяниці. "Актуальні питання надання хірургічної допомоги та анестезіологічного забезпечення в умовах воєнного і мирного часу". м. Одеса 22 вересня 2017 р.
5. Палиця Р. Я. Хоменко І. П. Гибало Р. В. Макаров Г. Г. Антеградні мініінвазивні інтервенційні методики при захворюваннях гепато-панкреато-дуоденальної зони, що супроводжуються синдромом механічної жовтяниці. "Актуальні питання надання хірургічної допомоги та анестезіологічного забезпечення в умовах воєнного і мирного часу". Київ, 20-21 жовтня 2016 р.