

Санкт-Петербургский государственный университет

**БЕЛЯЕВ Сергей Владимирович**

Уровень образования:

Направление «Медицина»

Основная образовательная программа 31.05.01 «Лечебное дело»

### **ВЫПУСКАНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

На тему: Ближайшие и отдалённые результаты эндоскопического билиарного стентирования у пациентов с механической желтухой опухолевого генеза

#### **Научный руководитель:**

д.м.н., профессор, заместитель главного врача по хирургической помощи  
ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, заведующий кафедрой  
факультетской хирургии СПбГУ

Кащенко Виктор Анатольевич

#### **Научный консультант:**

к.м.н., заведующий НИЛ онкологических заболеваний пищеварительной  
системы НЦМУ «Центр персонализированной медицины», доцент кафедры  
факультетской хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Солоницын Евгений Геннадьевич

#### **Рецензент:**

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии им. Н.Д. Монастырского  
ФГБОУ «Северо-Западный государственный медицинский университет»

Акимов Владимир Павлович

Санкт-Петербург

2023 год

## **Оглавление**

Список сокращений .....	3
Введение.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	6
Механическая желтуха опухолевого генеза .....	6
Патогенез.....	8
Осложнения.....	10
Способы разрешения механической желтухи .....	14
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	19
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	22
<i>Результаты</i> .....	22
<i>Выводы</i> .....	33
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	35

## **Список сокращений**

АЛТ - аланинаминотрансферазы

АСТ – аспаратаминотрансфераза

БДС - большой дуоденальный сосочек

ВЖП – внепечёночные желчные пути

ГГТП - гамма-глутамилтрансфераза

ЖКК - желудочно-кишечное кровотечение

ЖП – желчные протоки

МЖ – механическая желтуха

ОПН – острая печёночная недостаточность

ПН - печёночная недостаточность

ПСТ – папиллосфинктеротомия

СРБ - С-реактивный белок

ЧХС - чрескожная холецистостомия

ЧЧХС - чрескожно – чрезпеченочная холангиостомия

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ЭПСТ - Эндоскопическая папиллосфинктеротомия

## Введение

### Актуальность

Диагностика и лечение механической желтухи (МЖ) опухолевой этиологии остаются одной из трудно решаемых до настоящего времени задач клинической хирургии. МЖ ведет к быстрому нарастанию печеночной недостаточности (ПН) и возникновению других тяжелых осложнений (желудочно-кишечные кровотечения, гнойный холангит, абсцессы печени, билиарный сепсис, энцефалопатия), что в 14–27% наблюдений неминуемо приводит к летальному исходу [3,8].

Злокачественные новообразования органов панкреатобилиарной зоны (ПБЗ) считаются второй по частоте причиной механической желтухи после желчнокаменной болезни. Именно этот синдром в 65–70% случаев служит первым поводом для обращения пациентов в стационар [1,6].

Важным фактом считается то, что группу пациентов с опухолями ПБЗ, осложненными механической желтухой, составляют, как правило, больные пожилого и старческого возраста с сопутствующими заболеваниями и нарушениями гомеостаза, вызванными как онкологическим процессом, так и механической желтухой. Совокупность этих факторов обуславливает тяжесть состояния пациентов на высоте механической желтухи и диктует необходимость выполнения этапного оперативного лечения, из которых первым этапом должно быть щадящее вмешательство, ликвидирующее желтуху. При выполнении хирургических вмешательств (как правило, в срочном или экстренном порядке) на высоте механической желтухи и (или) холангита послеоперационный период у этих больных отличается тяжелым течением и сопровождается высокой летальностью, составляющей после радикальных операций 17–30%, а после паллиативных операций — 14–40% [1-40].

За последние годы эндоскопические вмешательства стали технически более предпочтительными и постоянно продолжают совершенствоваться, что

существенно повышает их роль в лечении данной тяжелой категории больных. Для таких пациентов важен контроль динамики биохимических показателей и верный алгоритм их ведения в послеоперационном периоде из-за тяжести основной патологии[2].

**Цель исследования:** Изучить течение раннего и позднего послеоперационного периода у пациентов с механической желтухой опухолевого генеза после эндобилиарного дренирования пластиковыми стентами.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности течения послеоперационного периода эндоскопического билиарного стентирования у пациентов с механической желтухой опухолевого генеза после первичной установки билиарных стентов.
2. Изучить особенности течения послеоперационного периода эндоскопического билиарного стентирования у пациентов с механической желтухой опухолевого генеза после повторной установки билиарных стентов.
3. Изучение динамики отдельных биохимических показателей как прогностических маркеров осложнений эндоскопического билиарного стентирования у пациентов с механической желтухой опухолевого генеза.

## **ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

### **Механическая желтуха опухолевого генеза**

Блок, приводящий к МЖ, может происходить на разных уровнях. Проксимальным считается блок желчных протоков на уровне от 1-2см общего печеночного протока (в большинстве случаев – от впадения в него пузырного протока) и выше к конfluence. Дистальный блок – это блок на уровне общего желчного протока.[9]

### **Классификация опухолей ВЖП.**

1. Опухоль проксимального отдела ВЖП (правый и левый печеночный протоки и место их слияния- бифуркация)
  - С преимущественным поражением правого печеночного протока
  - С преимущественным поражением левого печеночного протока
  - Опухоль бифуркации печеночных протоков
2. Опухоль центрального отдела ВЖП (между бифуркацией печеночных протоков и верхним краем верхней части 12 п.кишки-холедоходуоденальным переходом).
3. Опухоль дистального отдела ВЖП (до ампулы общего желчного протока).
4. Опухоль терминального отдела ВЖП
  - Опухоль ампулы общего желчного протока
  - Опухоль большого сосочка дуоденальной кишки.

## **Этиология.**

Нарушение проходимости жёлчных путей, ведущее к возникновению механической желтухи, может возникать на фоне доброкачественных заболеваний (в 80% случаев) и некоторых злокачественных новообразований (20%). Наиболее частая причина механической желтухи - холедохолитиаз, реже - «доброкачественная» желтуха, которая может быть обусловлена стенозом большого дуоденального сосочка, его полипами и папиллитом, холангитом, острым и хроническим панкреатитом, рубцовой стриктурой желчевыводящих протоков, околососочковыми дивертикулами двенадцатиперстной кишки и прочими редкими причинами (врождённые аномалии жёлчных протоков перихоледохеальный лимфаденит, паразитарные поражения и др.). «Злокачественная» механическая желтуха может возникать при раке головки поджелудочной железы, большого дуоденального сосочка, жёлчных протоков, первичном или метастатическом раке печени [14].

Злокачественные опухоли печени (холангиогенный и гепатоцеллюлярный раки) нарушают отток желчи и вызывают МЖ при распространении на сегментарные и долевые печеночные протоки. Опухоль проксимальной части внепеченочных желчных протоков (опухоль Клацкина) приводит к МЖ уже на ранней стадии заболевания и является ранним симптомом болезни. Аналогично развивается МЖ и при раке терминального отдела общего желчного протока [17,18].

Стеноз БДС представляет собой доброкачественное заболевание, обусловленное воспалительными изменениями и рубцовыми сужениями папиллы, которые вызывают непроходимость желчного и панкреатического протоков и связанные с этим патологические процессы в желчных путях и поджелудочной железе [19].

Важно понимать, что вне зависимости от причины возникновения, желтуха - это опасное состояние, которое может разрешиться в большое количество серьезных осложнений [20].

Возникновение механической желтухи вследствие развития злокачественных новообразований чревато летальным исходом для больного.

Только своевременное проведение дренирующей операции, стентирование механической желтухи позволит продлить жизнь.

### **Патогенез.**

Пусковым моментом развития механической желтухи (МЖ) является застой желчи, связанный с отсутствием, недоразвитием желчных ходов, их сужением, обтурацией изнутри или сдавливанием извне. При холестазах наблюдается обратное всасывание связанного билирубина в лимфатическую систему, а затем в кровоток через стенки желчных ходов, сообщения между желчными капиллярами и перисинусоидальными пространствами. В результате в крови повышается содержание прямого билирубина, холестерина, возникает холемия, кожа и слизистые приобретают желтый цвет, окрашиваясь желчными пигментами.

За счет выделения водорастворимого конъюгированного билирубина почками моча приобретает характерную темную окраску («цвет пива»), в ней появляются желчные кислоты. Застой усугубляется внутривенной желчной гипертензией. При достижении уровня 270 мм вод. ст. желчные капилляры расширяются, их стенки повреждаются, что способствует попаданию компонентов желчи непосредственно в кровоток. Вторичное поражение гепатоцитов сопровождается нарушением захвата и конъюгации непрямого билирубина, что приводит к увеличению его уровня в плазме. Поскольку при полной механической обтурации желчь не поступает в кишечник и не подвергается дальнейшей трансформации, в

кале и моче не определяется уробилин. Из-за отсутствия стеркобилина стул становится обесцвеченным [15].

### **Симптомы механической желтухи**

Основными признаками заболевания являются интенсивное желтое окрашивание кожных покровов, слизистых и склер, тупые, постепенно усиливающиеся боли в правом подреберье и эпигастральной области, диспепсические расстройства (тошнота, рвота, снижение аппетита). Патогномоничный симптом механической обструкции желчевыводящих протоков — обесцвечивание кала, сочетающееся с темной окраской мочи. У большинства больных развивается сильный кожный зуд, который не поддается медикаментозной терапии. При желтухе, связанной с воспалительными процессами в желчных протоках, может выявляться гипертермия. При опухолевой природе заболевания у пациентов наблюдается резкая потеря массы тела вплоть до кахектического состояния [16].

### **Лабораторным маркеры**

При МЖ в биохимических анализах крови отмечается увеличение концентрации прямого и непрямого билирубина за счёт прямой, а при её длительном существовании, и не прямой фракции. Концентрация билирубина может достигать высоких цифр - до 850 мкмоль/л и выше, однако если обтурация неполная, его уровень часто не превышает 100 мкмоль/л. [27].

Повышаются уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) , при длительной желтухе наблюдается умеренное повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ) . Иногда, для дифференциальной диагностики острого гепатита, вычисляется коэффициент Де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ), снижение которого ниже 1,0 характерно для вирусного гепатита. Менее

информативно увеличение содержания в сыворотке крови желчных кислот, холестерина, липопротеинов, триглицеридов. У ряда больных имеет место повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП). Содержание фермента увеличивается при поражении печени, его повышенная активность указывает на наличие холестаза, поэтому при механической желтухе она резко увеличивается и достигает 20 кратного превышения нормы, особенно это характерно при раковом характере желтухи или присоединении гнойного холангита. Содержание креатинина сохраняется на нормальных показателях, при развитии почечной недостаточности возникает повышение его активности [11,40].

### **Осложнения**

Эндоскопические транспапиллярные вмешательства являются инвазивными вмешательствами, сопровождающиеся в ряде случаев осложнениями. Основные причины осложнений ЭРХПГ и ЭПСТ это многократные попытки катетеризации БДС и контрастирования главного панкреатического протока, балонная дилатация фаттерова соска, неправильная ориентация папиллотома, избыточное введение контрастного вещества в вирсунгов проток и электротравма его устья [22]. Так, например, при выполнении ЭПСТ с применением высокочастотного тока, существует опасность развития тяжелых постманипуляционных осложнений, частота которых, по данным ряда авторов, составляет до 10,5% случаев, летальность - до 2,3%. [23].

Наиболее частыми осложнениями эндоскопических ретроградных эндобилиарных вмешательств являются панкреатит, холангит; кровотечение и ретродуоденальная перфорация двенадцатиперстной кишки [21].

Осложнения самого эндобилиарного стентирования в свою очередь можно разделить на две группы

- ранние: миграция стента в тонкую кишку, миграция стента в гепатикохоледох, нарушение проходимости стента, острый холецистит, обострение холангита, перфорация двенадцатиперстной кишки
- поздние: миграция стента в тонкую кишку, миграция стента в гепатикохоледох, нарушение проходимости стента, врастание/проращение опухолевых тканей в просвет стента, Разрастание грануляционной ткани, частичная дислокация стента в двенадцатиперстную кишку [5]

### **Кровотечения**

Из интраоперационных осложнений чаще всего встречаются кровотечения (геморрагии). Предпосылкой к их развитию является длительная механическая желтуха, которая приводит к нарушению кровесвертывающей системы и наличие измененной опухолевой ткани. На этом фоне технические погрешности проведения процедуры могут спровоцировать кровотечения:

- Повреждение опухоли или инфильтрированной опухолью стенки желчного протока.
- Смещение стента при установке.
- Грубые манипуляции при катетеризации.
- Повреждение кровеносных сосудов на этапе пунктирования.

### **Инфекционные осложнения**

К развитию инфекционных осложнений предрасполагают следующие факторы:

1. Длительная желтуха.
2. Повышенное давление внутри протоков, которое приводит к холангио-венозному рефлюксу и попаданию бактериальных токсинов в кровоток.
3. Нарушение микрофлоры. Если нарушается отток желчи в 12-перстную кишку, изменяется состав ее бактериальной флоры, начинают активно размножаться анаэробы.

4. Увеличение проницаемости стенки кишечника.

5. Нарушение иммунных механизмов.

У многих больных (20–50%) при холестазах желчь инфицирована на дооперационном этапе, и при проведении стентирования процесс начинает распространяться. Вероятность развития тяжелых септических осложнений определяется продолжительностью желтухи. Чем дольше существует стаз, тем выше риски. Поэтому абсолютно всем пациентам, идущим на операцию, показан прием антибиотиков.

### **Попадание желчи в брюшную полость**

Возникновение желчного затека может быть обусловлено следующими причинами:

- Высокое давление в протоках.
- Случайное повреждение желчного пузыря при пункции.
- Повреждение при пункции внепеченочных желчных протоков и 12-перстной кишки.
- Необходимость повторного пунктирования печени.

Поскольку при обтурационной желтухе желчь часто оказывается инфицированной, при истечении желчи в брюшную полость есть высокий риск развития перитонита. Поэтому необходимо своевременное дренирование желчных затеков с назначением антибактериальных препаратов.

**Холангит.** Причиной его возникновения после транспапиллярных вмешательств является неадекватное восстановление оттока желчи вследствие:

- недостаточной по протяженности ПСТ (сложное анатомическое строение зоны вмешательства, имеющийся продленный стеноз или опухоль);
- вклинение фрагментов камня в папиллу после литотрипсии;
- нарушение правил обработки инструментов и аппаратуры.

Рекомендуется осуществлять профилактику путем:

- проведения назобилиарного дренирования или стентирования холедоха;
- проведения полной литотрипсии и литоэкстракции под рентгеноскопическим контролем, выполнять санацию протоков;
- соблюдения мер асептики (правил обработки аппаратуры, использование одноразового инструментария).
- профилактического назначения антибиотиков у больных с обструкцией ЖВП и угрозой развития билиарного сепсиса. [35].

### **Нарушение проходимости стента**

Различают раннюю (до 30 дней) и позднюю (30 дней и более) окклюзии. Ранняя чаще связана с техническими погрешностями выполнения процедуры или местными факторами — закупоркой стента сгустками крови, муцином или фибриновыми пленками. Более значимо изучение механизмов поздней окклюзии билиарных стентов. Существенными факторами в этом процессе являются степень бактериальной обсемененности желчи и рефлюкс дуоденального содержимого в билиарный тракт. Основную роль в этом процессе отводят бактериальной биопленке и билиарному сладжу. Билиарный сладж, который вызывает окклюзию стента, в основном состоит из кристаллов билирубината кальция и пальмитата кальция, образованных бактериальными ферментами. Известно также, что несколько типов белков (такие как фибронектин, витронектин, ламинин, фибрин и коллаген), которые получены из бактерий, но в норме не присутствуют в желчи, образуют биопленку, индуцирующую адгезивные свойства бактерий, и это также является одним из факторов активации образования билиарного сладжа. Доказано, что формирование биопленки, которое происходит в результате прикрепления этих белков к внутренней поверхности стента, играет важную роль в иницировании накопления сладжа.

Обтурация стента может развиваться из-за его смещения, прорастания опухоли внутрь его просвета. Во всех случаях требуется повторная операция по стентированию желчных протоков.[24]

Неожиданная окклюзия стента может привести к рецидивирующей желтухе и холангиту (или даже к сепсису) и без немедленного лечения угрожать жизни пациента. Наиболее известная профилактическая мера — замена стента до его окклюзии. Медиана проходимости ПС диаметром 10 Fr составляет от 4 до 5 мес, и риск окклюзии стента значительно возрастает через 3 мес. Многие авторы рекомендуют замену стента в плановом порядке каждые 3 месяца (а не по необходимости) [37, 38].

Нарушение пассажа желчи по стенту также может быть обусловлено его миграцией: проксимальной в желчевыводящие протоки и дистальной в просвет двенадцатиперстной кишки. Дистальная миграция стента приводит к развитию пролежня стенки двенадцатиперстной кишки с последующей ее перфорацией [39].

### **Способы разрешения механической желтухи**

Существуют разные способы разрешения (устранения) механической желтухи, суть которых – наладить сброс желчи.

При выраженной степени желтухи обычно начинают с экстренных методов, цель которых максимально быстро наладить сброс желчи. Также задача на этом этапе - оценка уровня блока, для чего проводят контрастирование желчных протоков специальными веществами [12,28].

Методы контрастирования желчных протоков

- Эндоскопическое стентирование
- Чрезкожно – чрезпеченочная холангиостомия (ЧЧХС). Под рентгенологическим контролем через кожу вводят иглу в печень и «находят» расширенный желчный протокол. После эго иглу меняют на

проводник и по нему устанавливают дренаж – трубочку, через которую желчь будет оттекать наружу;

- Иногда, при тяжелом состоянии у очень ослабленных пациентов, делают похожую манипуляцию, минуя печень - в желчный пузырь – чрескожная холецистостомия (ЧХС);
- Назобилиарное дренирование. Это другой метод, когда проводится эндоскопическое исследование – РХПГ. Находится выводной проток в двенадцатиперстной кишке, через который проводится контрастирование протоков и введение тонкого дренажа выше уровня блока с выведением его наружу через нос (таким образом дренаж стоит на всем протяжении от уровня двенадцатиперстной кишки и выше по пищеварительным путям) [29].
- При этих методах человек вынужден ходить с наружным резервуаром и терять желчь, в которой содержится большое количество важных веществ, и которые в норме после выполнения своей роли подвергаются обратному всасыванию в подвздошной кишке.

Потеря этих 500 – 1000 мл в сутки с одной стороны будет облегчать состояние пациента – желтуха будет разрешаться, а с другой - отягощать и без того нарастающее истощение (такие пациенты как правило довольно плохо питаются). Но это экстренная мера, и в норме должен быть проведен следующий этап - реконструкция.

Также если возможно сразу выполнить второй этап или начать непосредственно с него, так и следует поступать [30].

Эндоскопическое стентирование (выполняется как после назобилиарного дренирования, так и сразу первым этапом) - порядок выполнения как и при антеградном стентировании, только в обратном направлении [31].

Для стентирования могут использоваться стандартные рентгеноконтрастные пластиковые стенты с боковыми перфорациями и крыльями-фиксаторами (типа Амстердам), тефлоновые протезы (типа Double-layer) фирмы Olympus,

а так же стенты типа Tannenbaum, произведенные Wilson-Cook или другие стенты. Диаметр стентов обычно составлял 3–3,5 мм (10–11,5 Fr). Однако, при выполнении первичного стентирования при выраженной окклюзии билиарного тракта возможно использование дренажей диаметром 2,3 мм (7 Fr). Выбор диаметра и длины стента осуществлялся после определения локализации опухоли, протяженности и выраженности участка окклюзии желчных путей.

Эндоскопические манипуляции при опухолевом поражении органов панкреатобилиарной зоны с развитием механической желтухи проводили следующим образом. Первоначально производят ретроградную холангиографию, при которой уточняют локализацию, степень и протяженность опухолевой стриктуры, на основании чего определялась требуемая длина стента.

У большинства пациентов при первичном стентировании необходимо выполнение ЭПСТ.

Техника выполнения самого стентирования заключается в следующем: после ЭПСТ производится глубокая катетеризация супрастенотических отделов желчного протока при помощи диагностического катетера со струной. Обычно результативность выполнения данного этапа считается ключевым моментом, определяющим возможность дренирования. Затем катетер извлекают с оставлением струны в желчном протоке выше стриктуры. И по струне выше области обструкции устанавливается более жесткий пластиковый проводник для проведения по нему стента. После этого по установленному проводнику-направителю стент проводится за стриктуру при помощи пластикового толкателя.

При затруднении проведения стентов через слишком узкую или извитую опухолевую стриктуру производится механическая или баллонная дилатация стриктуры с последующим выполнением стентирования. В некоторых случаях может быть выполнена временная установка стентов или назобилиарных дренажей минимального диаметра (7 Fr — 2,1 мм). После

этого через 3–5 дней процедура их замены на «потерянный» дренаж адекватного диаметра (10 Fr – 3 мм и более) обычно проходит без больших технических трудностей.[2]

После одноэтапного эндоскопического вмешательства по установке стента в ЖП статистически значимое снижение общего билирубина за счет непрямой фракции и трансаминаз отмечается в первые трое суток декомпрессии ЖП. Прямой билирубин и ферменты холестаза достоверно снижаются на шестые сутки после стентирования. Относительно первых суток декомпрессии общий и непрямой билирубин крови снижается на шестые сутки, прямой билирубин и трансаминазы – к девятым. Темп декомпрессии за весь период наблюдения характеризуется как быстрый ( $B = 10$ ). [4]

#### **Течение послеоперационного периода у пациентов после стентирования**

Течение послеоперационного периода зависит от тяжести МЖ, которая оценивается по показателям биохимических анализов крови. [32]

Для выбора хирургической тактики лечения механической желтухи, целесообразно использовать классификацию ее тяжести, предложенную Э.И. Гальпериным и соавт., в которой учитывал не только биохимические показатели, но и осложнения, усиливающие тяжесть механической желтухи.

Определены лабораторные признаки (общий билирубин и общий белок сыворотки крови), осложнения механической желтухи (холангит, ОПН, признаки энцефалопатии (печеночная недостаточность), ЖКК, сепсис), указывающие на тяжесть, а также учтена злокачественность опухоли – “этиологический фактор”. [33]

При эндоскопическом билиарном стентировании количество осложнений и течения послеоперационного периода, также зависит от используемых стентов. В клинической практике чаще используют в качестве эндопротезов пластиковые дренажные трубки, особенно у больных с доброкачественными заболеваниями ГПДЗ. К достоинствам пластиковых стентов можно отнести

простоту установки, возможность точной репозиции, сменяемость и низкую себестоимость.[34]

Малоинвазивные эндоскопические вмешательства являются эффективным способом восстановления желчеоттока при обструкции билиарной системы. Эти методики позволяют достаточно быстро и эффективно ликвидировать МЖ и холангит, дают возможность проводить хирургические вмешательства в наиболее благоприятных условиях, в плановом порядке, а у больных пожилого возраста, с тяжелой сопутствующей патологией, могут служить альтернативой хирургическому лечению. Частота осложнений после таких вмешательств невысока и из-за малоинвазивности послеоперационный период и восстановления проходят быстро. Для некоторых пациентов, которым не показаны другие виды оперативных вмешательств, установка стента и его плановая замена по необходимости являются лучшей тактикой. В послеоперационном периоде необходимо следить за состоянием пациента и биохимическими показателями крови, такими как: билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, амилаза, СРБ [39,40].

Тяжёлое течение послеоперационного периода может быть связано с длительностью желтухи у пациента, особенностями и стадией опухоли, которая привела к механической желтухе, сопутствующим заболеваниям.[10] В целом можно сказать, что при контроле биохимических показателей крови, и профилактике осложнений у большинства пациентов послеоперационный период протекает благоприятно.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

### *Материалы исследования*

На базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» в г. Санкт-Петербург было проведено ретроспективное когортное исследование результатов эндоскопических билиарных стентирований, выполненных в период 2018-2023 гг. Критерием включения являлось наличие МЖ, опухолевого генеза, и установка пластикового эндопротеза или эндопротезов. Критерием исключения являлось отсутствие данных, которые не позволяли проследить осложнения послеоперационного периода.

После анализа критериев включения/исключения, в исследование был включен 41 пациент. Распределение по полу и возрасту было сопоставимо и представлено в таблице 2.1

	N	средний возраст
женщины	16	68.76±12.3769948
мужчины	25	64.875±12.4946655
всего	41	67.2439024±12.4152738

Таблица 2.1. Распределение пациентов по полу и возрасту

В общей выборке наиболее частой причиной МЖ была протоковая аденокарцинома (65.0 %), на втором месте - аденома БДС (7.5 %) на третьем - метастазы опухолей других локализаций (5.0 %) и аденокарцинома желудка (5 %). Реже желтуху вызвали аденокарцинома БДС (2.5%), аденокарцинома БДУ (2.5 %), аденокарцинома внутривенечного желчного протока (2.5%), аденокарцинома ПЖ (2.5 %), аденокарцинома ДПК (2.5 %), тубуло-вилёзная аденома (2.5 %), аденокарцинома печёночного изгиба толстой кишки - 2.5 %.

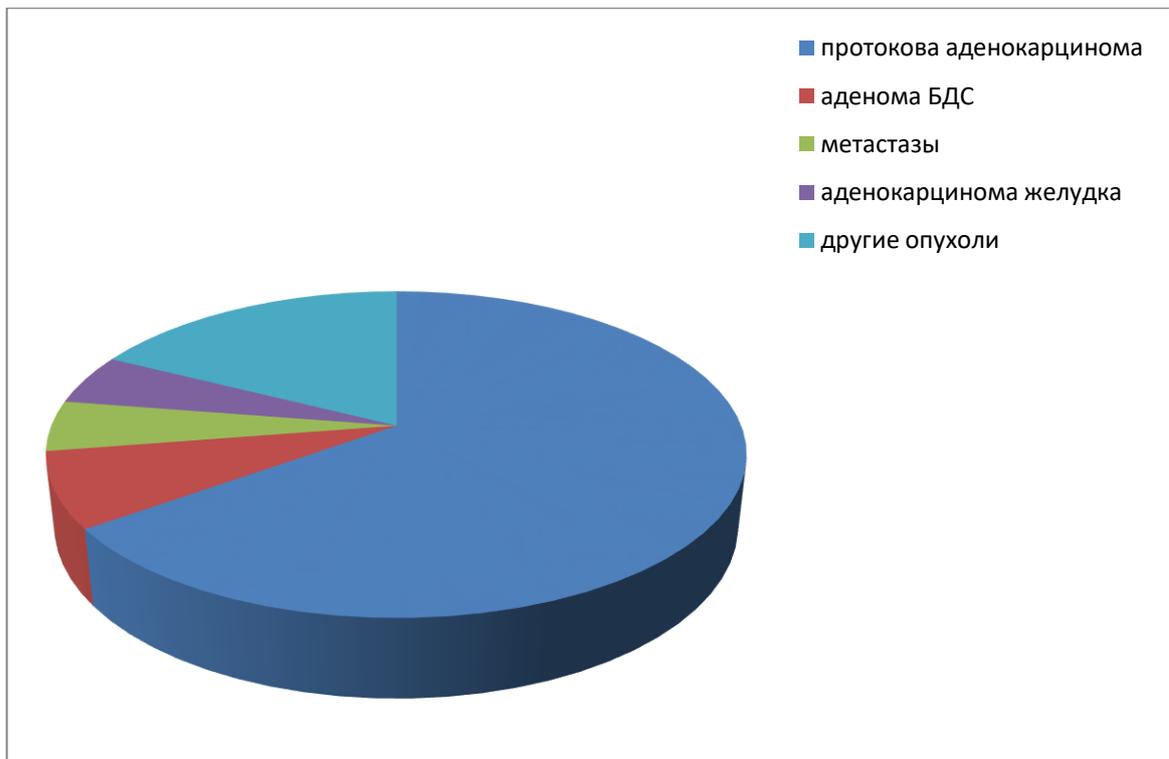


Рисунок 2.1. Распределение новообразований, ставших причиной МЖ

#### *Используемое оборудование*

Дуоденоскоп Olympus TJF-Q180, стойки OLYMPUS EVIS EXERA II и EVIS EXERA III, пластиковые стенты длиной от 5 до 12 см, диаметром от 7 Fr до 11.5 Fr.

#### *Анализируемые параметры*

Было проанализировано течение послеоперационного периода после каждого стентирования и рестентирования. Изучалась частота осложнений эндобилиарного стентирования (ранних и отдалённых) у пациентов после первичной установки билиарных стентов и после повторной установки стентов. Также были исследованы сроки госпитализации, пребывание в отделении ОРИТ, сроки функционирования стентов и частота рестентирований.

Изучались биохимических показателей крови: амилазы, СРБ, билирубина (общего, прямого и непрямого). Была прослежена динамика трёх

последовательных анализов и корреляция этой динамики и осложнениями стентирования.

#### *Методы анализа*

Анализ полученных данных проводился в интегрированной среде разработки RStudio с помощью языка программирования R версии 4.1.2. Количественные данные представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение. Качественные показатели представлены в виде значения и его доли от целой выборки. При оценке количественных признаков в основных группах и подгруппах проводилось определение нормальности распределения признака с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая ненормальный характер распределения данных сравнение количественных признаков осуществлялось с помощью критерия Уилкоксона для связанных выборок.

### ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### *Результаты*

Были проанализированы результаты 65 стентирований у 41 пациента. Все операции были разделены на две группы первичные и вторичные. Оценивались длительность госпитализации, пребывание в ОРИТ, частота и характер осложнений в каждой группе.

Течение послеоперационного периода в группе первичных стентирований. Средняя длительность госпитализации этой группе составила  $11.2 \pm 5.6$  суток. Среди первичностентированных пациентов в ОРИТ находились 5 пациентов (3, 1, 1, 4 и 14 суток пребывания).

<b>ПРИЧИНЫ ОСЛОЖНЕНИЙ</b>	<b>Кол-во больных (абс.)</b>	<b>Кол-во больных (%)</b>
амилаземия	3	5.2%
панкреатит	2	3.4%
холангит	6	10.3%
миграция стента	3	5.2%
нарушение проходимости стента	3	5.2%

Таблица 3.1 Ранние осложнения эндоскопического стентирования желчных протоков у первичностентированных пациентов

<b>ПРИЧИНЫ ОСЛОЖНЕНИЙ</b>	<b>Кол-во больных (абс.)</b>	<b>Кол-во больных (%)</b>
миграция стента	1	1.7%
прорастание стента опухолью	1	1.7%
нарушение проходимости стента	2	3.4%

Таблица 3.2 Поздние осложнения эндоскопического стентирования желчных протоков у первичностентированных пациентов

Течение послеоперационного периода в группе вторичных стентирований. Средняя длительность госпитализации этой группе составила  $10.4 \pm 5.6$  суток. Среди вторичностентированных пациентов в ОРИТ находились 5 пациентов (3, 1, 1, 4 и 14 суток пребывания).

<b>ПРИЧИНЫ ОСЛОЖНЕНИЙ</b>	<b>Кол-во больных (абс.)</b>	<b>Кол-во больных (%)</b>
холангит	1	1.7%
миграция стента	1	1.7%
нарушение проходимости стента	3	5,3%

Таблица 3.3 Ранние осложнения эндоскопического стентирования желчных протоков у вторичностентированных пациентов

<b>ПРИЧИНЫ ОСЛОЖНЕНИЙ</b>	<b>Кол-во больных (абс.)</b>	<b>Кол-во больных (%)</b>
нарушение проходимости стента	5	15.15%
прорастание стента опухолью	1	3%

Таблица 3.4 Поздние осложнения эндоскопического стентирования желчных протоков у вторичностентированных пациентов

При сравнении частоты ранних осложнений были обнаружены статистически значимые различия между групп первичного и вторичного стентирования ( $p < 0,05$ ). В группе первичного стентирования среди 32 наблюдений было 15 случаев ранних осложнений (47%), в группе вторичного стентирования среди 33 наблюдений было 5 случаев ранних осложнений (15%).

При сравнении частоты развития поздних осложнений между двумя группами статистически значимых различий обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). В

группе первичного стентирования среди 32 наблюдений было 4 случаев ранних осложнений (12,5%), в группе вторичного стентирования среди 33 наблюдений было 6 случаев ранних осложнений (18%).

7 пациентов потребовали повторного стентирования среди них 6 из группы первичностентированных и 1 вторичностентированных..

Средняя продолжительность функционирования стентов составила 119,93 суток (от 14 суток до 9.5 месяцев). Таким образом, средний срок функционирования пластикового стента диаметром от 8,5 до 11 Fr при первичной установке протеза не отличается от данных литературы (от 4 до 5,7 мес).

Были проанализированы данные биохимических анализов крови, исследовались билирубин (общий, прямой и непрямой, амилаза и СРБ). Динамика анализов изучалась по трём точкам. Сравнивались результаты анализов у пациентов, которым было проведено первичное стентирование и вторичное, а также у пациентов с осложнениями в послеоперационном периоде и без

показатель	Точка 1	Точка 2	Точка 3
Общий билирубин, мкмоль/л	148.62±136.44	127±131.28	77.61±66.11
Биллирубин прямой, мкмоль/л	114.59±113.69	87.35±89.48	54.68±47.12
Биллирубин непрямой мкмоль/л	34±33.33	36.44±43.95	22.96±20.85
СРБ, мг/л	25.89±26.94	51.28±66.07	87.31±91.28
Амилаза, Ед/л	89.56±117.14	328.48±645.48	61.18±110.79

Таблица 3.5 Динамика биохимических показателей у первичностентированных пациентов

показатель	Точка 1	Точка 2	Точка 3
Общий билирубин, мкмоль/л	100.15±96.1	79.06±64.35	67.48±60.21
Биллирубин прямой, мкмоль/л	80.21±77.78	55.72±48.61	46.76±43.63
Биллирубин не прямой мкмоль/л	19.88±24.24	22.91±21.78	20.36±17.9
СРБ, мг/л	66.09±78.48	67.84±72.88	39.68±43.01
Амилаза, Ед/л	55.73±89.97	50.17±65.12	43±50.51

Таблица 3.6 Динамика биохимических показателей у вторично стентированных пациентов

Сравнение этих двух групп пациентов представлено в виде диаграмм.

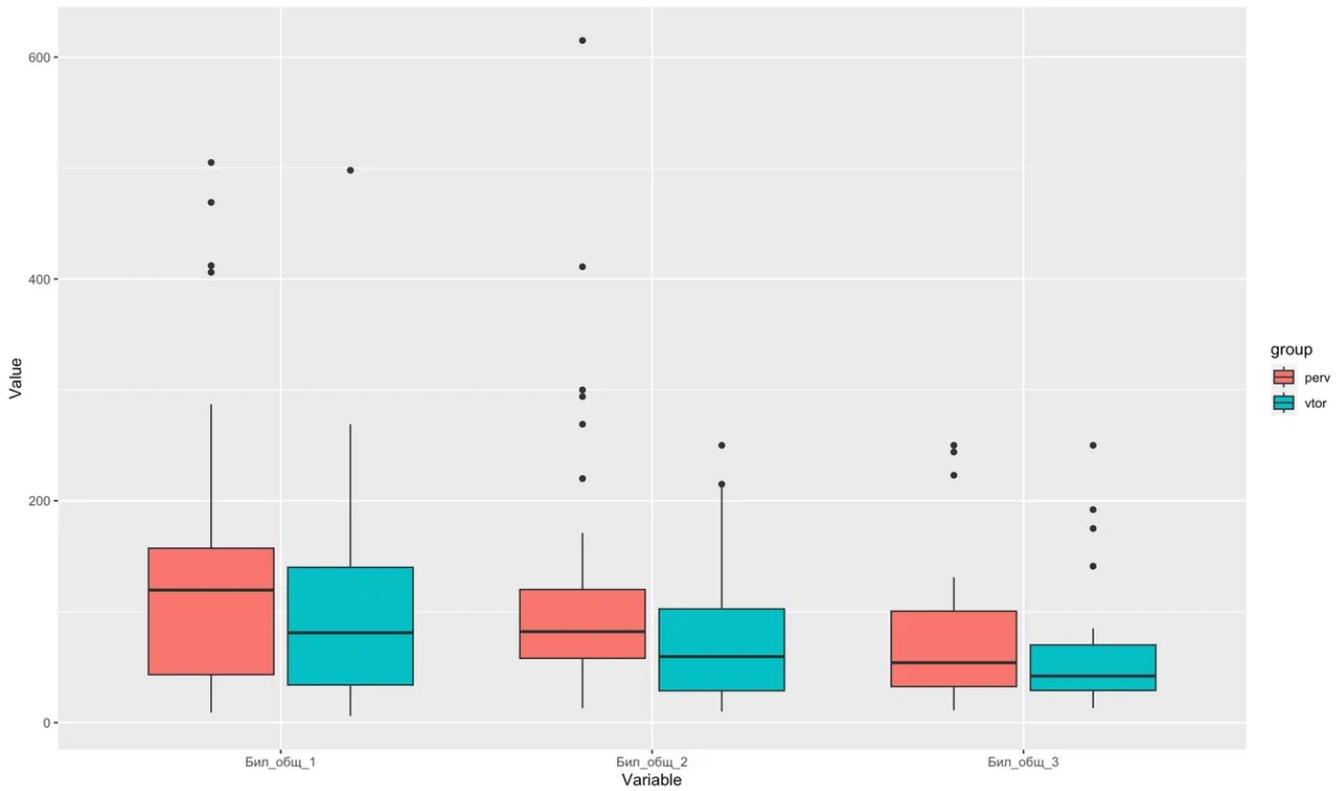


Рисунок 3.1 сравнение динамики общего билирубина у первично и вторично стентированных пациентов

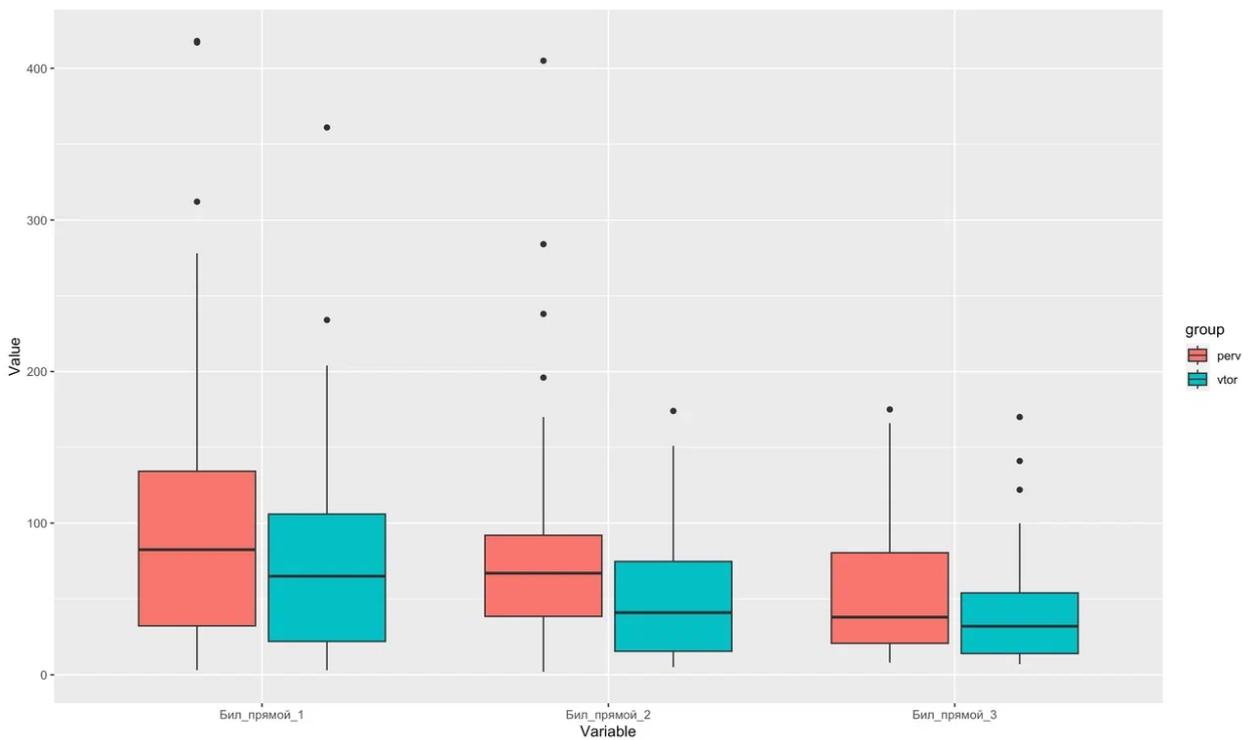


Рисунок 3.2 сравнение динамики прямого билирубина у первично и вторично стентированных пациентов

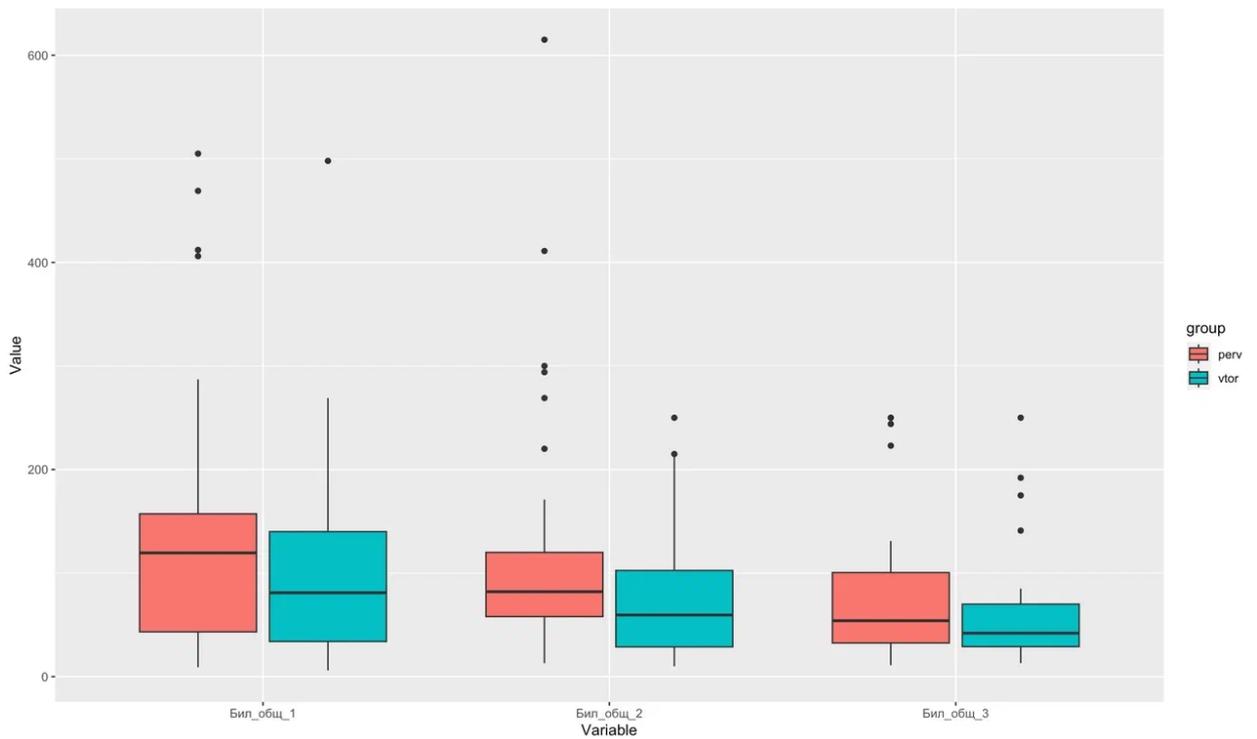


Рисунок 3.3 сравнение динамики непрямого билирубина у первично и вторично стентированных пациентов

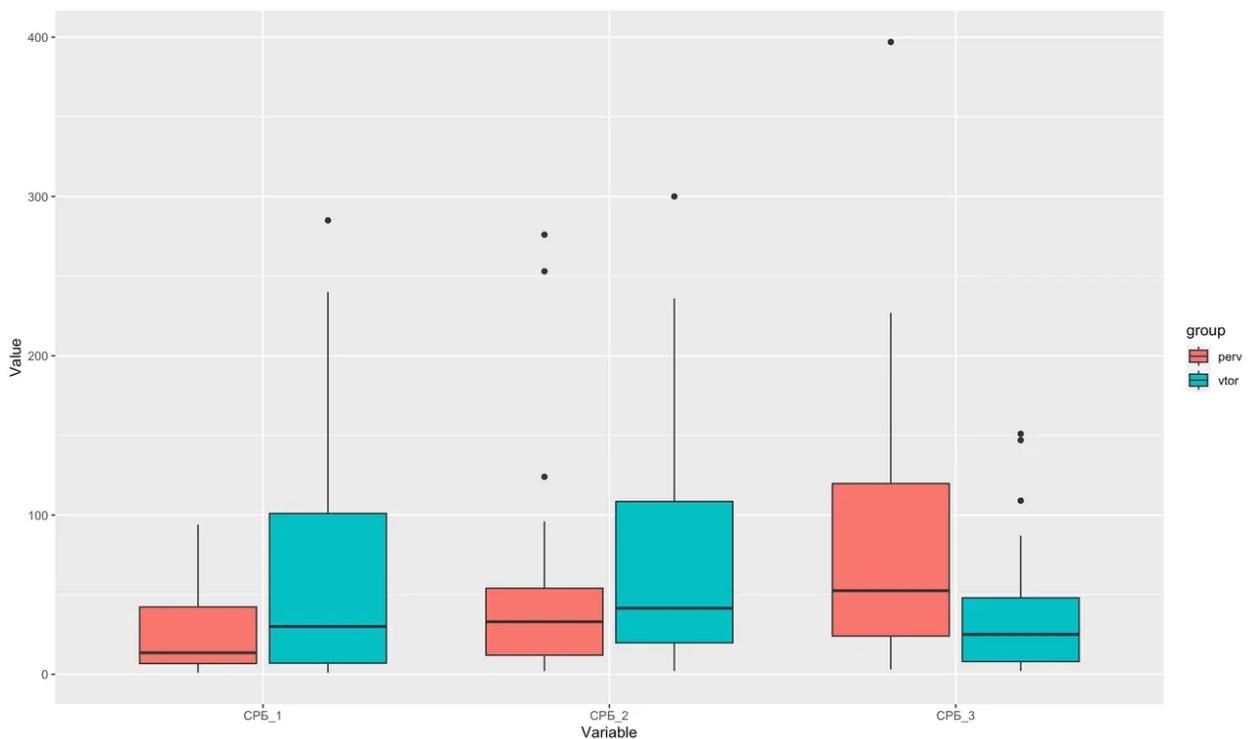


Рисунок 3.4 сравнение динамики СРБ у первично и вторично стентированных пациентов

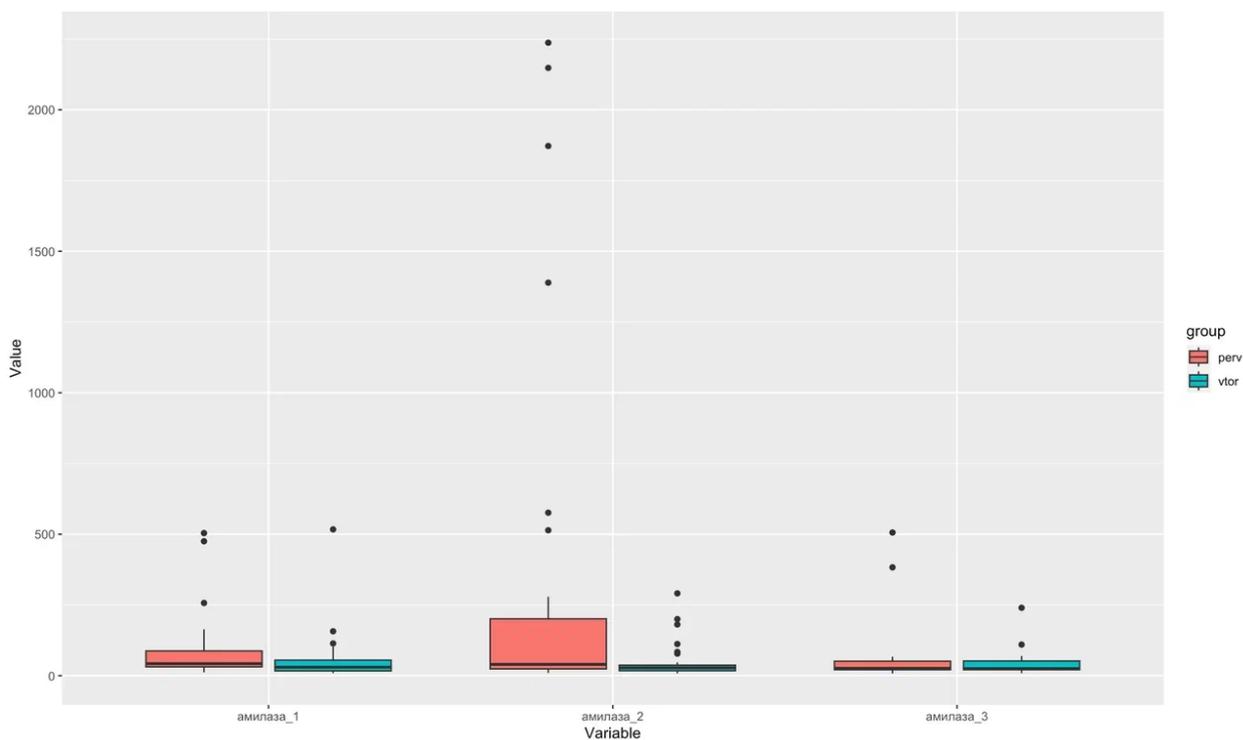


Рисунок 3.5 сравнение динамики амилазы у первично и вторично стентированных пациентов

При анализе данных с целью выявить связь биохимических показателей и осложнений. Ассоциации найдены только для первичных пациентов и их ранних осложнений: Variable: амилаза\_2 Test statistic: 64 p-value: 0.02823172 , Variable: СРБ\_2 Test statistic: 58.5 p-value: 0.04450135. Действительно в группе первичностентированных пациентов чаще отмечались ранние послеоперационные осложнения, среди которых было 2 случая панкреатита и 3 случая амилаземии.

показатель	Точка 1	Точка 2	Точка 3
Общий билирубин, мкмоль/л	125.46±121.99	90.22±82.09	69.79±62.88
Биллирубин прямой, мкмоль/л	100.7±102.35	62.92±59.17	47.52±44.62
Биллирубин не прямой мкмоль/л	24.7±29.31	27.07±29.09	22±19.46
СРБ, мг/л	52.66±70.93	59.34±77.98	49.81±79.13
Амилаза, Ед/л	61.78±86.43	49.08±59.65	41.39±45.16

Таблица 3.7 Динамика биохимических показателей у пациентов, послеоперационный период которых прошёл без осложнений

показатель	Точка 1	Точка 2	Точка 3
Общий билирубин, мкмоль/л	148.62±136.44	127±131.28	77.61±66.11
Биллирубин прямой, мкмоль/л	114.59±113.69	87.35±89.48	54.68±47.12
Биллирубин не прямой мкмоль/л	34±33.33	36.44±43.95	22.96±20.85
СРБ, мг/л	25.89±26.94	51.28±66.07	87.31±91.28
Амилаза, Ед/л	89.56±117.14	328.48±645.48	61.18±110.79

Таблица 3.8 Динамика биохимических показателей у пациентов с осложнениями в послеоперационном периоде

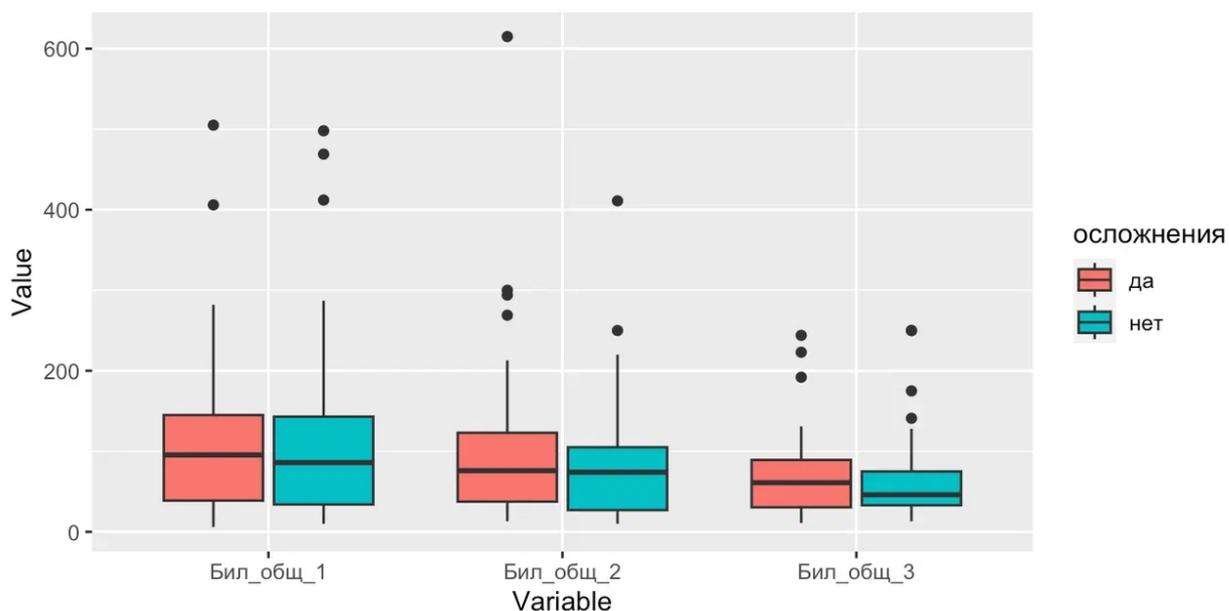


Рисунок 3.6 сравнение динамики общего билирубина у пациентов с осложнениями и без осложнений в послеоперационном периоде

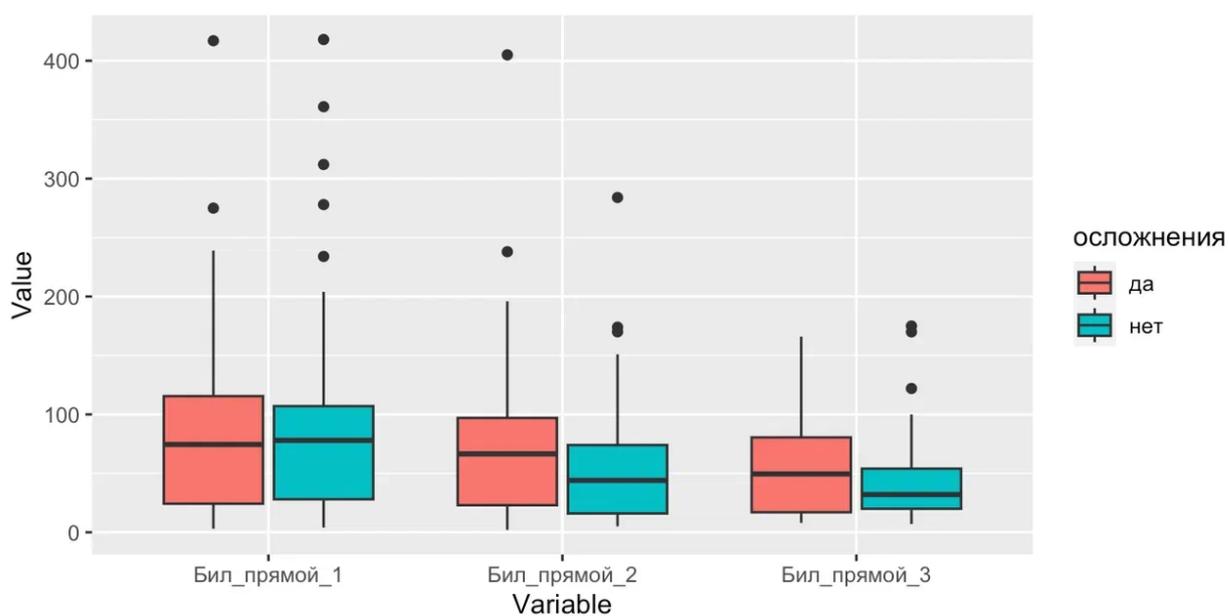


Рисунок 3.7 сравнение динамики прямого билирубина у пациентов с осложнениями и без осложнений в послеоперационном периоде

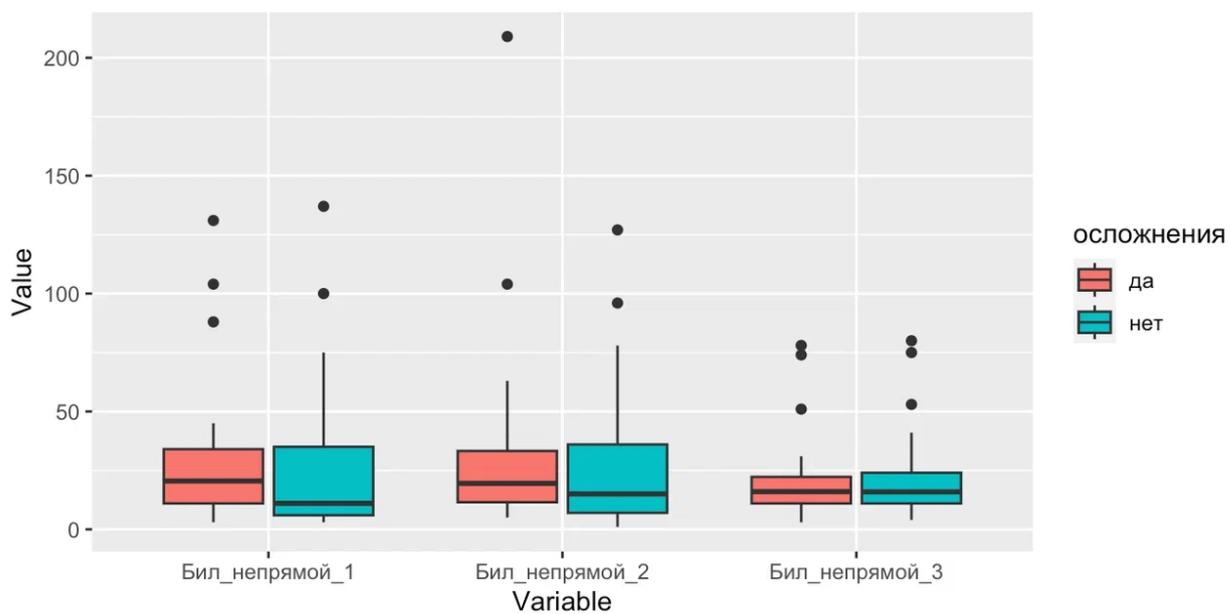


Рисунок 3.8 сравнение динамики непрямого билирубина у пациентов с осложнениями и без осложнений в послеоперационном периоде

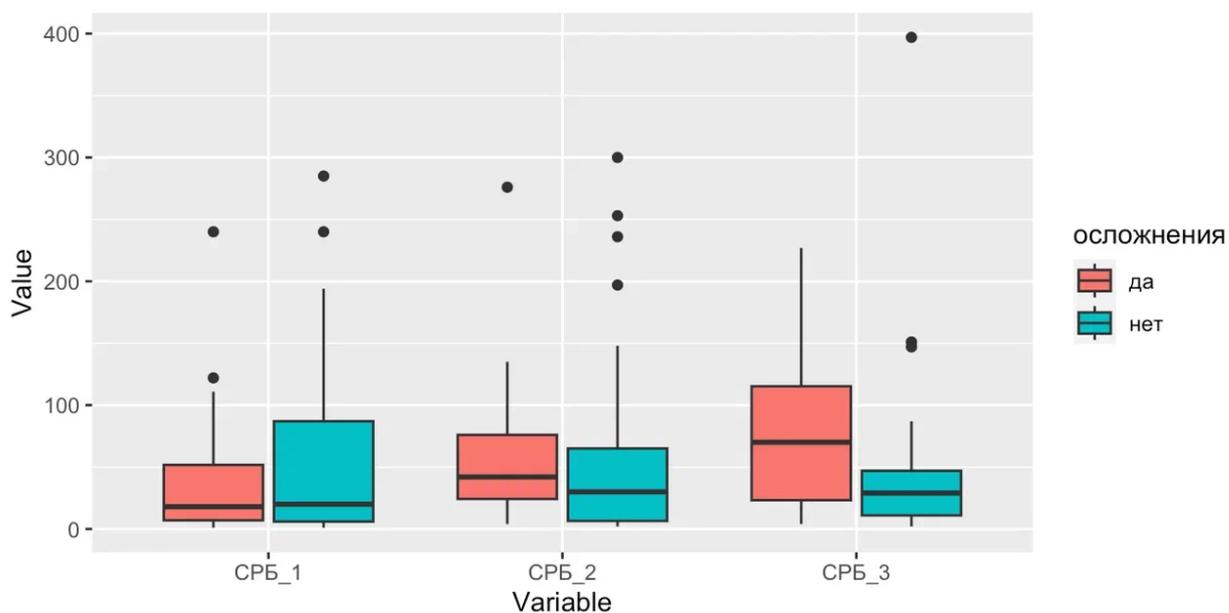


Рисунок 3.9 сравнение динамики СРБ у пациентов с осложнениями и без осложнений в послеоперационном периоде

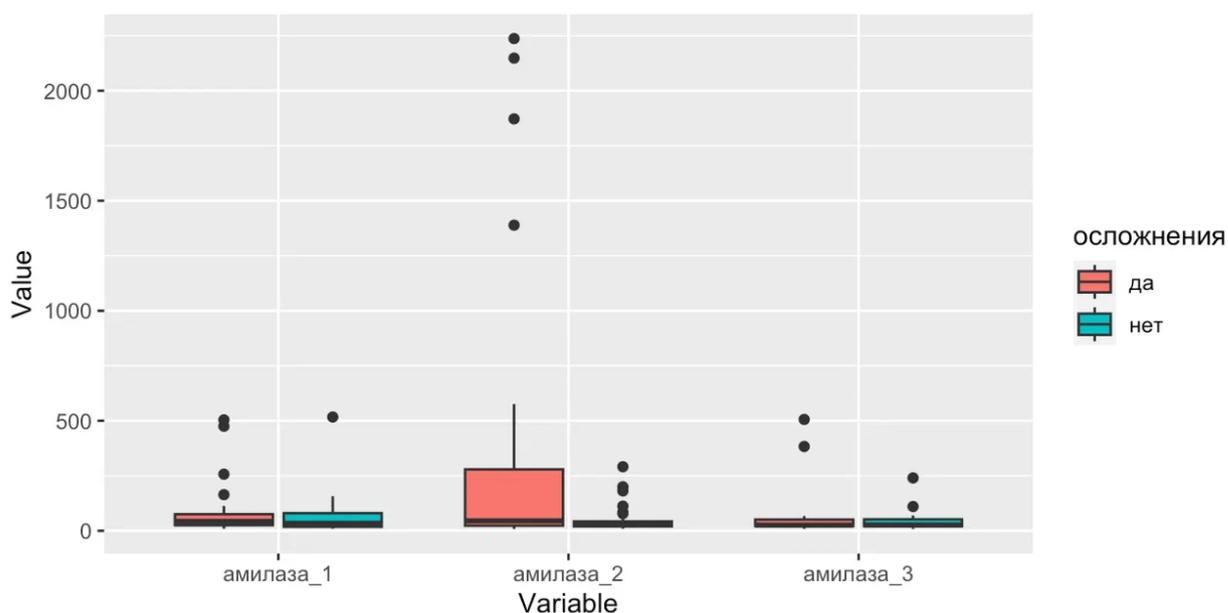


Рисунок 3.10 сравнение динамики амилазы у пациентов с осложнениями и без осложнений в послеоперационном периоде

У пациентов с осложнениями в послеоперационном периоде наблюдается более медленная динамика снижения билирубина. Рост СРБ, в отличии от группы без осложнений, где СРБ только снижался. Сравнение динамики амилазы аналогично группе первичных и вторичных пациентов, так как значимый вклад в вариабельность этого варианта внесли панкреатиты и амилаземия, которые развивались у первичностентированных пациентов.

### ***Выводы***

- Осложнения эндоскопического стентирования ЖП в раннем послеоперационном периоде (33.85%) и в отдаленные сроки после эндопротезирования (15.38%) не носят тяжелого характера, в основном связаны с дислокацией и потерей функции эндопротеза. Восстановление желчеоттока в этих случаях возможно с помощью повторных эндоскопических вмешательств.
- У пациентов с механической желтухой опухолевого генеза после первичной установки билиарных стентов в послеоперационном периоде чаще встречаются ранние осложнения. Значимую часть, которых составляют пост-ЭРХПГ панкреатит и амилаземия (29.41%). Эти пациенты требуют тщательного контроля биохимических показателей крови после стентирования. В некоторых случаях этим пациентам приходилось проводить рестентирование или назобилиарное дренирование. В целом послеоперационный период проходил благоприятно.
- У пациентов с механической желтухой опухолевого генеза после повторной установки билиарных стентов тяжесть течения послеоперационного периода в значительности степени связана с тяжестью основного заболевания. У этой группы пациентов реже встречались ранние осложнения. В целом послеоперационный период проходил благоприятно. При анализе данных с целью выявить связь биохимических показателей и осложнений.
- Ассоциации найдены только для первичных пациентов и их ранних осложнений. У этих пациентов может значительно повышаться амилаза, иногда это сочетается с холангитом. У трёх пациентов наблюдалось транзиторное, безболезненное повышение амилазы в 3 и более раз, у двух пациентов развился панкреатит. Также у первичностентированных пациентов более значимо повышался СРБ. У пациентов с осложнениями в послеоперационном периоде наблюдается

более медленная динамика снижения билирубина. Рост СРБ, в отличие от группы без осложнений, где СРБ только снижался. Сравнение динамики амилазы аналогично группе первичных и вторичных пациентов, так как значимый вклад в вариабельность этого варианта внесли панкреатиты и амилаземия, которые развивались у первичностентированных пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Блохин Н.Н., Итин А.Б., Клименков А.А.* Рак поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей. – М.: Медицина, 1982. – 272 с.
2. Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д., Мыльников А.Г., Паньков А.Г., Чернякевич П.Л. «Возможности эндоскопического ретроградного стентирования желчных протоков при злокачественных опухолях органов панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой» 2012 г.
3. Ветшев П.С. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы (лекция). *Анналы хирургической гепатологии.* 2011; 16 (3): 50–57.
4. Глебов К. Г. «Дифференцированный подход к комплексному эндоскопическому вмешательству по стентированию желчных протоков при хирургических заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны» 2016; 25-28
5. Глебов К.Г., Котовский А.Е., Сюмарева Т.А., Дурдыклычев И.Х. Early and late complications of endoscopic stenting of the bile duct. // Poster. 4 International Symposium on Complications in GI Endoscopy from 25 – 27 June 2015 in Hannover, Germany.
6. *Данилов М.В., Глабай В.П., Кустов А.Е и др.* Хирургическое лечение больных механической желтухой опухолевой этиологии // *Анналы хирургической гепатологии.* – 1997. – Т. 2. – С. 110–116.
7. *Ившин В.Г., Якунин А.Ю., Лукичев О.Д.* Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой. – Тула, 2000. – С. 30.
8. *Маады А.С., Карпов О.Э., Стойко Ю.М., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Левчук А.Л* Эндоскопическое билиарное стентирование при опухолевой механической желтухе. *Анналы хирургической гепатологии,* 2015, том 20, №3

9. Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В «Методические рекомендации предназначены врачам-хирургам общего профиля, рентген-эндоваскулярным хирургам, специалистам по ультразвуковой и лучевой диагностике, специалистам по эндоскопии, ординаторам и аспирантам» 2019г.
- 10.Тилемисов С.О., Хаджибаев Ф.А., Тилемисов Р.О Миниинвазивные методы декомпрессии в лечении механической желтухи злокачественного генеза 2016 г
11. Федоров В.Д., Вишневский В.А., Кубышкин В.А. и др. Хирургическое лечение рака общего желчного протока. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2000; 2: 13-17
- 12.Хатьков И.Е., Аванесян Р.Г., Ахаладзе Г.Г., Бебуришвили А.Г., Буланов А.Ю., Быков М.И., Виршке Э.Г., Габриэль С.А.,Гранов Д.А., Дарвин В.В., Долгушин Б.И., Дюжева Т.Г., Ефанов М.Г., Коробко В.Л., Королев М.П., Кулабухов В.В., Майстренко Н.А., Мелехина О.В., Недолужко И.Ю., Охотников О.И., Погребняков В.Ю., Поликарпов А.А., Прудков М.И., Ратников В.А., Солодина Е.Н., Степанова Ю.А., Субботин В.В., Федоров Е.Д., Шабунин А.В., Шаповальянц С.Г., Шулуток А.М., Шишин К.В., Цвиркун В.Н., Чжао А.В., Кулезнева Ю.В. Российский консенсус по актуальным вопросам диагностики и лечения синдрома механической желтухи. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;6:5-17. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20200615>
- 13.Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Лебедев С.С., Карпов А.А. Механизмы окклюзии билиарных стентов и возможные способы ее профилактики. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;(5):70-75.
- 14.Mendonça EQ, Bernardo WM, Moura EG, Chaves DM, Kondo A, Pu LZ, Baracat FI. Endoscopic versus surgical treatment of ampullary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2016 Jan;71(1):28-35.

15. Ruemmele P, Dietmaier W, Terracciano L, Tornillo L, Bataille F, Kaiser A, Wuensch PH. Histopathologic features and microsatellite instability of cancers of the papilla of Vater and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol.* 2009 May;33(5):691-704.
16. Goda K, Kikuchi D, Yamamoto Y, Takimoto K, Kakushima N, Morita Y, Doyama H, Gotoda T, Maehata Y, Abe N. Endoscopic diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors in Japan: Multicenter case series. *Dig Endosc.* 2014 Apr;26 Suppl 2:23-9.
17. Tsukada K, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Nagino M, Kondo S, Furuse J. Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15(1):31-40.
18. Tsuyuguchi T, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M. Stenting and interventional radiology for obstructive jaundice in patients with unresectable biliary tract carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15(1):69-73
19. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v56-68.
20. Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abbott DE, Abrams TA, Alberts SR, Saenz DA, Are C et al. NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 May;15(5):563-573.
21. Cotton P. B., Lehman G., Vennes J. et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus // *Gastrointest. Endosc.* — 1991. — Vol. 37, № 3. — P. 383 – 393.
22. Cotton P. B., Garrow D. A., Gallagher J. et al. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 70, № 1. — P. 80 – 88.

23. Noble M. D., Romac J., Vigna S. R. et al. A pH-sensitive, neurogenic pathway mediates disease severity in a model of post-ERCP pancreatitis // *Gut*. — 2008. — Vol. 57, № 11. — P. 1566 – 1571.
24. Neoptolemos J. P, Carr-Lock D. L., London N. J. et al. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative management for acute pancreatitis due to gallstones // *Lancet*. — 1988. — Vol. 2. — P. 979 – 983.
25. Shin HR, Oh JK, Masuyer E et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: An update focusing on risk factors. *Cancer Sci*. 2010; 101: 579–85.
26. Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol. Hepatol*. 2013; 28: 593–607.
27. Williams E, Beckingham I, El Sayed G, et al. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2017; 66:765-782.
28. Pereiras RV, Rheingold OJ, Huston D, et al. Relief of malignant obstructive jaundice by percutaneous insertion of a permanent prosthesis in the biliary tree. *Ann Intern Med*. 1978;89:589-583.
29. Soehendra N, Reynders-Frederix V. Palliative bile duct drainage — a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy*. 1980;12(1):8-11.
30. Dumonceau J-M, Tringali A, Blero D, et al. Biliary stenting: Indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *J Endoscopy*. 2012;44:277-292.
31. Expert Panel on Interventional: Fairchild AH, Gipson MG, Hohenwarter EJ, et al. ACR Appropriateness Criteria. Radiologic Management of Biliary Obstruction. *J Am Coll Radiol*. 2019 May;16(5S):S196-S213.
32. Pancreatic Adenocarcinoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2015.

33. Sasahira N, Hamada T, Togawa O, et al. Multicenter study of endoscopic preoperative biliary drainage for malignant distal biliary obstruction. *World J Gastroenterol*. 2016;22(14):3793-3802.
34. Crippa S, Cirocchi R, Partelli S, Petrone MC, Muffatti F, Renzi C, Falconi M, Arcidiacono PG. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable periampullary or pancreatic head tumors. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(9):1278-1280.
35. Taylor MC, McLeod RS, Langer B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a metaanalysis. *Liver Transpl*. 2000;6:302-308.
36. ERCP Group, Chinese Society of Digestive Endoscopology; Biliopancreatic Group, Chinese Association of Gastroenterologist and Hepatologist; National Clinical Research Center for Digestive Diseases. Chinese guidelines for ERCP (2018). *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2018 Nov 1;57(11):772-801.
37. Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg*. 1988;75:1166-1168.
38. Schmassmann A, von Gunten E, Knuchel J, Scheurer U, Fehr HF, 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*. 1996;91:654-659.
39. Rey J.F., Dumas R., Canard J.M., et al. Guidelines of the French Society of Digestive Endoscopy: Biliary Stenting // Endoscopy. – 2002. – Vol. 34, N 2. – P. 169–173.
40. Park HS, Lee JM, Choi JY, et al. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190: 396-405



